

## THUỐC NSAIDS: SỰ AN TOÀN VÀ LỰA CHỌN THUỐC TỐI ƯU

Nguyễn Thị Ngọc Lan\*

### TÓM TẮT

NSAID là thuốc được sử dụng rất rộng rãi, không chỉ trong các chuyên khoa cơ xương khớp mà còn trong nhiều chuyên khoa khác. Bên cạnh mỗi quan ngại kinh điển về tính an toàn NSAID trên đường tiêu hóa trên, gần đây các nghiên cứu cho thấy cần chú ý đến cả nguy cơ đường tiêu hóa dưới, trên tim mạch, huyết áp và trên thận. Để sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả, cần xác định các yếu tố nguy cơ trên từng cơ quan ở trên người bệnh trường hợp cụ thể nhằm lựa chọn loại thuốc NSAID phù hợp; với thời gian ngắn nhất và liều thuốc thấp nhất có thể. Từ kết quả của nghiên cứu PRECISION cho thấy celecoxib ở liều 200 mg khi sử dụng trong thời gian tối thiểu 6 tháng được chứng minh là an toàn tương đương với các thuốc được cho là an toàn như trên tim mạch như naproxen, với tính an toàn trên thận và tiêu hóa tốt hơn. Đây có thể là một lựa chọn tốt trên các bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ kết hợp. Tuy nhiên, mọi bệnh nhân cần được chẩn đoán bệnh chính xác, vì việc điều trị bệnh nền là rất quan trọng nhằm giảm thiểu việc sử dụng NSAIDs.

Các bệnh cơ xương khớp là nguyên nhân hàng đầu gây đau đớn kéo dài, dẫn đến giảm sức lao động, giảm chất lượng sống, trầm cảm, thậm chí gây tàn phế và tử vong sớm.

Các thuốc giảm đau chống viêm không steroid (NSAIDs) là một trong các thuốc giảm

đau được khuyến cáo bước đầu trong thang điểm điều trị giảm đau của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Đồng thời, NSAIDs cũng là thuốc đầu tay trong điều trị giảm đau chống viêm trong các bệnh lý cơ xương khớp.

Với sự phát triển của công nghệ, các thuốc NSAIDs ngày càng được hoàn thiện nhằm đạt hiệu quả cao nhất và ít tác dụng không mong muốn nhất. Bên cạnh biến chứng xuất huyết đường tiêu hóa trên là tác dụng không mong muốn kinh điển của NSAID, gần đây các nhà nghiên cứu đã quan tâm hơn đến biến cố xuất huyết đường tiêu hóa dưới, huyết áp, tim mạch và trên thận.

Coxib là một NSAIDs thế hệ mới hơn, do chỉ ức chế enzyme COX-2 nên ít gây ảnh hưởng đến đường tiêu hóa hơn so với các NSAIDs cổ điển. Tuy vậy, ngay chính việc ức chế prostaglandin của NSAIDs cũng gây nên tác dụng không mong muốn, như khi ngăn chặn tạo prostaglandin từ acid arachidonic, có thể gây tăng tạo leukotriene và gây khởi phát cơn hen. Bên cạnh đó, bởi cơ chế này, NSAIDs còn có thể gây rối loạn đông máu, độc tính trên thận và tổn thương dạ dày ruột.

Một vấn đề khác cần lưu ý là bệnh nhân mắc các bệnh cơ xương khớp thường có nhiều bệnh phối hợp như đái tháo đường, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp.... Do vậy, cần quan tâm đến lựa chọn liệu pháp điều trị phù hợp và tránh tương tác thuốc. Điều này làm cho việc lựa chọn NSAIDs càng trở nên phức tạp hơn, cần có hướng dẫn lựa chọn thuốc trên từng trường hợp cụ thể

\*Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Lan

Email: lannguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20.6.2020

Ngày phân biện khoa học: 21.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

**SUMMARY****NSAIDS: SAFETY AND OPTIMAL DRUG SELECTION**

NSAIDs are widely used, not only in rheumatology but also in many other specialties. In addition to the concerns about NSAID safety in the upper gastrointestinal tract, recent studies suggest that the attention should be paid to the risk of lower gastrointestinal tract, cardiovascular system, blood pressure and kidney. In order to use drugs safely and effectively, it is necessary to identify the risk factors on each organ in specific cases to select the appropriate NSAIDs; with the shortest time and the lowest possible dose. The results of the PRECISION study show that celecoxib at a dose of 200 mg when used for a minimum of 6 months has been shown to be noninferior to naproxen with regard to cardiovascular safety and the risk of gastrointestinal and renal events was lower with celecoxib than with naproxen. This may be a good option in patients with multiple combination risk factors. However, every patient needs to be diagnosed with an accurate diagnosis, as DMARDs treatment is important to minimize the use of NSAIDs.

**I. NSAID VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRÊN ĐƯỜNG TIÊU HÓA**

Các yếu tố nguy cơ có thể gây biến chứng tiêu hóa khi dùng NSAIDs xếp theo thứ tự từ cao đến thấp bao gồm: Bệnh nhân có tiền sử loét, biến chứng loét đường tiêu hóa; Dùng nhiều loại NSAIDs cổ điển; Dùng liều cao NSAIDs cổ điển; Dùng kèm thuốc chống đông; Loét không triệu chứng; Tuổi > 70; Nhiễm *Helicobacter Pylori*; Dùng corticosteroid.

Các Tổ chức Y khoa đưa ra các khuyến cáo sử dụng NSAIDs theo nguy cơ tiêu hóa

của bệnh nhân như sau:

EULAR khuyến cáo nhóm bệnh nhân có nguy cơ đường tiêu hóa cao cần sử dụng NSAIDs cổ điển kết hợp PPI bảo vệ dạ dày hoặc dùng coxib. Theo Đồng thuận Canada (2009), coxib có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa trên thấp hơn NSAIDs cổ điển. Theo Đồng thuận giữa Hiệp hội Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ/Trường môn Tiêu hóa Hoa Kỳ/Hội Tim mạch Hoa Kỳ (ACCF/ACG/AHA), coxib an toàn hơn NSAIDs cổ điển trên biến cố đường tiêu hóa. Bên cạnh đó, bệnh nhân có nguy cơ đường tiêu hóa đang dùng kèm thuốc chống ngưng tập tiểu cầu cần kết hợp thêm PPI hoặc thuốc kháng H2.

Thông điệp chung của các Hiệp hội Thấp khớp học (EULAR 2003; 2005; OARSI 2008) về chỉ định NSAIDs cho bệnh nhân có nguy cơ tiêu hóa cao: tốt nhất là không dùng NSAIDs; nếu phải dùng thì nên sử dụng loại ức chế chọn lọc COX-2 và kết hợp thuốc bảo vệ dạ dày như PPI và kháng H2.

**II. NSAIDS VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRÊN TIM MẠCH**

Các yếu tố nguy cơ tim mạch khi dùng NSAIDs có thể bao gồm: các bệnh nhân đã có bệnh tim mạch trước đó, có tiền sử bệnh lý viêm hệ thống, bệnh nhân lớn tuổi, nam giới, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, đái tháo đường, hút thuốc lá.

Với bệnh nhân đã có yếu tố nguy cơ tim mạch, các Tổ chức Y khoa đưa ra các khuyến cáo như sau:

- Hội Tim mạch Hoa Kỳ (2007) khuyến cáo không dùng etoricoxib nếu huyết áp trên 140/90 mmHg hoặc tăng huyết áp không được kiểm soát.

- ACG (2009), đồng thuận Canada (2009) và đồng thuận châu Âu (2015) đều khuyến cáo nên tránh dùng NSAIDs nếu có thể.

Tuy nhiên, trên thực tế chúng ta biết rất khó để tránh sử dụng NSAIDs. Do vậy, khuyến cáo cho trường hợp có chỉ định NSAIDs ở các đối tượng có nguy cơ tim mạch, nên dùng naproxen kết hợp PPI (ACG 2009, Đồng thuận Canada 2009) hoặc celecoxib liều thấp có hoặc không kèm với PPI (đồng thuận châu Âu 2015).

Ngoài ra, đồng thuận châu Âu (2015) nhấn mạnh ưu tiên dùng celecoxib nếu bệnh nhân có dùng aspirin. Đối với bệnh nhân nguy cơ tim mạch thấp, có thể dùng bất kỳ NSAIDs nào tùy nguy cơ tim mạch của bệnh nhân.

Năm 2013, một số chiến lược sau được đưa ra nhằm làm giảm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân dùng NSAIDs:

- Nếu đang dùng aspirin, cần dùng ít nhất 2 giờ trước khi dùng NSAIDs. Điều này cần đặc biệt áp dụng khi dùng ibuprofen và không cần áp dụng khi đang dùng celecoxib.

- Không dùng NSAIDs trong vòng 3 đến 6 tháng nếu nghi ngờ có biến cố tim mạch hoặc cần đặt stent

- Theo dõi và kiểm soát huyết áp cẩn thận trong quá trình sử dụng NSAIDs.

- Nên dùng các NSAIDs liều thấp, thời gian bán hủy ngắn và tránh dùng các dạng phóng thích kéo dài.

Hướng dẫn của FDA về sử dụng NSAIDs cũng khuyến cáo nên dùng NSAIDs chính xác theo toa, dùng liều điều trị cần thiết thấp nhất trong thời gian cần thiết ngắn nhất. Đặc biệt, không dùng NSAIDs để giảm đau ngay trước hoặc sau phẫu thuật mổ bắc cầu mạch

vành.

Bên cạnh đó, ngày 28/06/2018, sau Hội nghị Chuyên gia của Ủy ban Cố vấn bệnh lý Viêm khớp và Hội đồng Cố vấn về Quản lý tính an toàn và nguy cơ của thuốc (24-25/04/2018), FDA phê duyệt cho phép bổ sung thêm vào thông tin kê toa của celecoxib:” ở liều thấp, celecoxib có tính an toàn về tim mạch tương đương với liều trung bình của naproxen và ibuprofen”.

Để dễ áp dụng trên lâm sàng hơn, đồng thuận của châu Âu (2015) đưa ra lược đề về sử dụng NSAIDs theo nguy cơ tiêu hóa và nguy cơ tim mạch như sau (hình 1):

- Bệnh nhân có nguy cơ tiêu hóa và nguy cơ tim mạch cao: Tránh dùng nếu có thể, nếu phải dùng nên dùng celecoxib liều thấp kết hợp PPI.

- Bệnh nhân có nguy cơ tiêu hóa và không có nguy cơ tim mạch: nên dùng loại ức chế chọn lọc COX-2 và kết hợp PPI

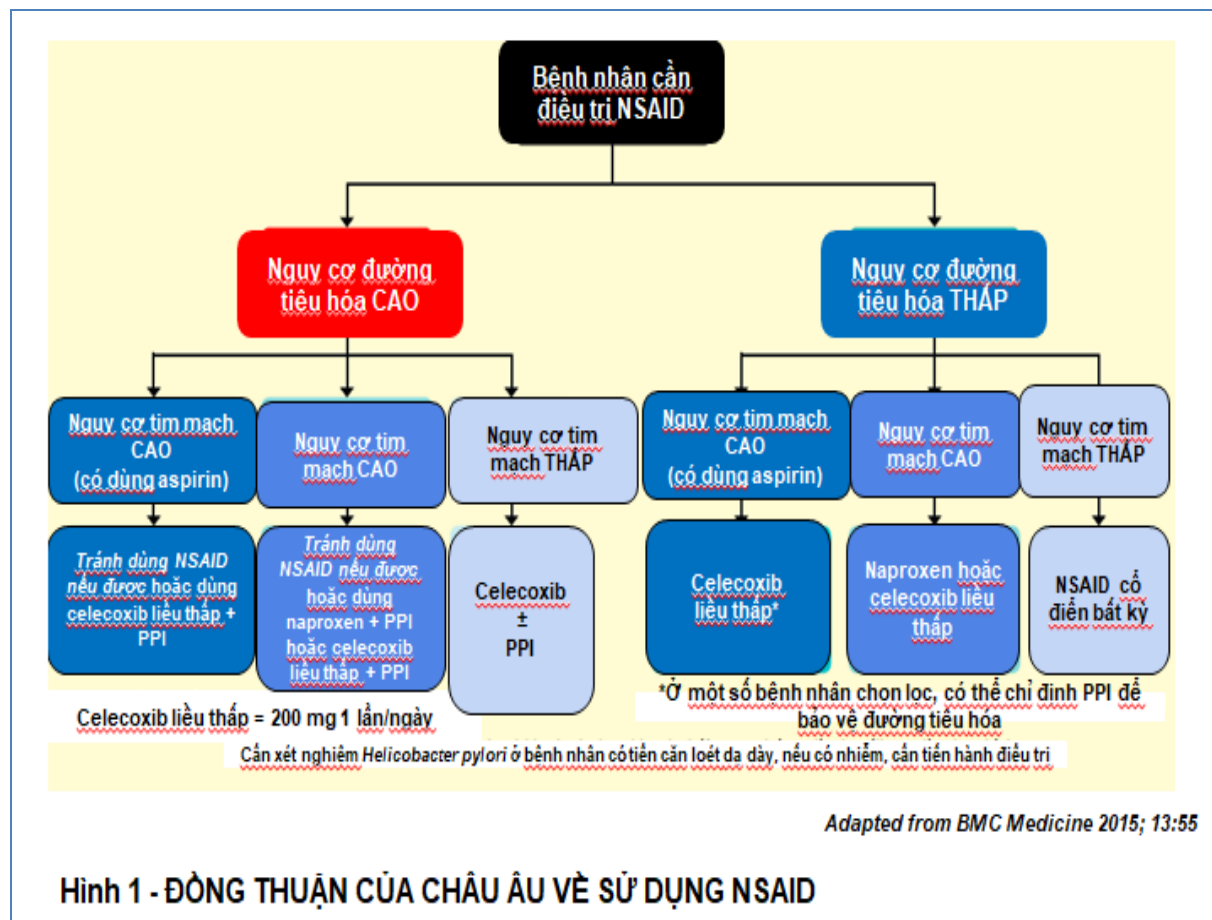
- Bệnh nhân không có nguy cơ tiêu hóa nhưng có nguy cơ tim mạch cao: cần dùng celecoxib liều thấp

- Nếu không có cả nguy cơ tiêu hóa và nguy cơ tim mạch: có thể tùy ý lựa chọn bất cứ NSAIDs cổ điển nào.

Nghiên cứu PRECISION (2016) là một nghiên cứu đánh giá trên bệnh nhân viêm khớp có nguy cơ tim mạch. Bên cạnh tiêu chí chính là đánh giá tính an toàn trên tim mạch của celecoxib so với naproxen và ibuprofen, nghiên cứu còn đánh giá cả biến cố trên đường tiêu hóa như một trong các tiêu chí đánh giá phụ. Các bệnh nhân trong nghiên cứu này cần dùng NSAID từ 6 tháng trở lên và được theo dõi ít nhất 18 tháng. Tất cả bệnh nhân đều được dùng esomeprazole để

bảo vệ đường tiêu hóa trong quá trình nghiên cứu. Trong những lần khám sau, bệnh nhân có thể được tăng liều đến liều tối đa được chấp thuận nếu triệu chứng không giảm. Kết quả cho thấy các biến cố đường tiêu hóa nghiêm trọng ở nhóm bệnh nhân dùng celecoxib là thấp nhất so với nhóm dùng

naproxen và ibuprofen, cả trên dân số theo ý định điều trị (ITT) và dân số điều trị (ITT) có điều chỉnh (mITT). Các biến cố đường tiêu hóa này là tổng hợp từ biến cố đường tiêu hóa có ý nghĩa trên lâm sàng và thiếu máu nguồn gốc từ đường tiêu hóa.



Hình 1 - ĐỒNG THUẬN CỦA CHÂU ÂU VỀ SỬ DỤNG NSAID

### III. NSAID VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRÊN THẬN

NSAID có thể gây ra nhiều tác động trên thận như giữ muối nước gây phù, tăng kali huyết, gây suy thận cấp, hội chứng thận hư hoặc hoại tử nhũ thận. Các yếu tố nguy cơ gây nên tổn thương thận bao gồm tuổi trên 60, bệnh nhân có suy thận sẵn, bệnh nhân

dùng đồng thời các thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) hoặc thuốc ức chế men chuyển các thuốc ức chế men chuyển -ACE-Is (angiotensin-converting enzyme inhibitors); tiền sử đau kéo dài; có sự tích lũy do dùng thuốc giảm đau >1 g/ngày trong hơn 2 năm.



Thuốc giảm đau ưu tiên nhất khi bệnh nhân có bệnh thận mạn là acetaminophen. Nếu dùng NSAID, celecoxib được chứng minh an toàn hơn các NSAID khác, do chỉ 1% được bài tiết qua thận. Tuy nhiên, cần chú ý rằng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa càng tăng khi suy thận càng tiến triển. Xuất huyết tiêu hóa do suy thận không chỉ giới hạn ở dạ dày mà còn có thể ở đường tiêu hóa dưới. Do vậy, suy thận độ 4-độ 5 cần tuyệt đối rất cần thận khi dùng NSAID. Với những bệnh nhân có độ lọc cầu thận thấp, cần kiểm tra lại chức năng thận và kali máu sau 2 tuần.

Đối với thuốc bảo vệ dạ dày, các thuốc kháng H2 ít ảnh hưởng đến thận hơn so với PPI, đặc biệt là các thuốc kháng H2 thế hệ sau này như ranitidin. Tuy vậy, tất cả các loại thuốc đều có thể ảnh hưởng đến thận, do vậy hầu hết các thuốc đều phải rất thận trọng trên bệnh nhân có GFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

#### IV. THỜI GIAN SỬ DỤNG NSAID

Hầu hết các hướng dẫn lâm sàng trên thế giới đều khuyến cáo thời gian dùng NSAID từ 5-7 ngày. Tuy nhiên, với bệnh lý cơ xương khớp, nhiều bệnh lý mạn tính có thể dùng NSAID kéo dài lâu hơn. Việc sử dụng NSAID lúc này cần đủ thời gian cần thiết và ở liều thấp nhất có hiệu quả. Do vậy, cần cân nhắc trên từng trường hợp cụ thể và cần theo dõi chức năng thận, triệu chứng ở đường tiêu hóa trên và đường tiêu hóa dưới, huyết áp và các triệu chứng tim mạch. Có thể dựa vào các nghiên cứu để có thể dùng NSAID hiệu quả và an toàn trong bệnh lý cơ xương khớp.

Hiện nay, từ nghiên cứu PRECISION cho thấy celecoxib ở liều 200 mg khi sử dụng trong thời gian tối thiểu 6 tháng được chứng

minh là an toàn tương đương với các thuốc được cho là an toàn như naproxen, với tính an toàn trên thận và tiêu hóa tốt hơn. Đây có thể là một lựa chọn tốt trên các bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ kết hợp.

#### V. LƯU Ý NHIỀU TRƯỜNG HỢP NSAID CHỈ LÀ THUỐC ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

Cần lưu ý nhiều trường hợp NSAID chỉ là thuốc điều trị triệu chứng, do đó để tránh việc sử dụng NSAID kéo dài, việc chẩn đoán chính xác nhằm điều trị bệnh nền rất quan trọng. Các bệnh khớp viêm hiện có các thuốc DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) cổ điển và sinh học, các bệnh khớp thuốc nhóm thoái hóa có các thuốc nhóm SySADOA: symptom slow acting drugs for Osteoarthritis)...

#### VI. KẾT LUẬN

NSAID là thuốc được sử dụng rất rộng rãi, không chỉ trong các chuyên khoa cơ xương khớp mà còn trong nhiều chuyên khoa khác. Bên cạnh mỗi quan ngại kinh điển về tính an toàn NSAID trên đường tiêu hóa trên, gần đây các nghiên cứu cho thấy cần chú ý đến cả nguy cơ đường tiêu hóa dưới, trên tim mạch, huyết áp và trên thận. Để sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả, cần xác định các yếu tố nguy cơ trên từng cơ quan ở trên người bệnh trường hợp cụ thể nhằm lựa chọn loại thuốc NSAID phù hợp; với thời gian ngắn nhất và liều thuốc thấp nhất có thể. Từ kết quả của nghiên cứu PRECISION cho thấy celecoxib ở liều 200 mg khi sử dụng trong thời gian tối thiểu 6 tháng được chứng minh là an toàn tương đương với các thuốc được cho là an toàn như trên tim mạch như naproxen, với tính an toàn trên thận và tiêu

hóa tốt hơn. Đây có thể là một lựa chọn tốt trên các bệnh nhân có nhiều yếu nguy cơ kết hợp. Tuy nhiên, mọi bệnh nhân cần được chẩn đoán bệnh chính xác, vì việc điều trị bệnh nền là rất quan trọng nhằm giảm thiểu việc sử dụng NSAID.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bruyère O. et al.** An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)-Seminars in Arthritis and Rheumatism Volume 49, Issue 3, December 2019, Pages 337-350
2. **CDC.** Prevalence and Most Common Causes of Disability Among Adults --- United States, 2005. MMWR May 1, 2009 / 58(16);421-426
3. **Elliott M. et al.** Circulation. 2007;115:1634-1642
4. **FDA 2007.** Medication Guide for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). U.S. FDA. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm089162.pdf>
5. **FDA data.** Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4290s1-02-02-Merck-Curtis.pdf>. Accessed on 19 May 2019.
6. **FDA. CDER Statement:** FDA Approves Labeling Supplement for Celebrex (celecoxib). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/cder-statement-fda-approves-labeling-supplement-celebrex-celecoxib>. Accessed on 12 Aug 2019.
7. **NICE** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): reminder on renal failure and impairment. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-reminder-on-renal-failure-and-impairment> (accessed 22 Jan 2018);
8. **UpToDate 2019. NSAIDs:** Adverse cardiovascular effects. Last updated: 14 May 2019.

## CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BIỂU HIỆN NGOÀI KHỚP CỦA NHÓM BỆNH LÝ VIÊM KHỚP CỘT SỐNG

Nguyễn Mai Hồng\*

### SUMMARY

#### DIAGNOSIS AND TREATMENT EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS OF SPONDYLOARTHRITIS

Spondyloarthritis (SpA) is a chronic inflammatory disease with either predominantly axial symptoms of the spine and sacroiliac joints (axial SpA, including ankylosing spondylitis) or predominantly arthritis (peripheral SpA). Next to these spinal and articular symptoms, many patients with SpA also have extra-articular manifestations (EAMs). EAMs associated with SpA include anterior uveitis (25–30%), psoriasis (10–25%) or inflammatory bowel disease (IBD) (5–10%) and cardiovascular manifestations. Cardiac manifestations can involve the aortic valve (1–10%) or the atrioventricular node and the risk of atherosclerotic Peripheral arthritis occurs in approximately 30% of patients, especially in large joints, and shows an asymmetrical, oligoarticular pattern. Other common joint complaints are due to enthesitis, which manifest as extra-articular bony tenderness in areas such as the Achilles tendon.

Treatment of SpA includes physical exercise and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and in case of peripheral arthritis, sulphasalazine can be added. When there is insufficient response to NSAIDs, tumor necrosis

factor blockers, especially infliximab, adalimumab and golimumab, etanercept are very effective in treating extra manifestations, arthritis, enthesitis and psoriasis. Anterior uveitis in SpA can be treated adequately by the ophthalmologist and in the case of refractory uveitis, treatment with adalimumab and infliximab seems to be more effective compared with etanercept. When IBD occurs with SpA, the use of NSAIDs should be minimized, and infliximab or adalimumab are preferred to etanercept. The incidence of atherosclerotic events or SpA-specific cardiac manifestations may be decreased by cardiovascular risk management or effective antirheumatic treatment.

Overall it is important to realize that extra-articular manifestations frequently occur in patients with SpA and should be taken into account in the choice of treatment.

### I. ĐẠI CƯƠNG

Nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống (VKCS- Spondyloarthritis –SpA) gồm một nhóm bệnh được đặc trưng bởi sự kết hợp giữa hội chứng khớp cùng chậu cột sống, hội chứng bám tận (viêm các gân bám tận tại xương) và hội chứng ngoài khớp ở các mức độ khác nhau với sự có mặt của kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA – B27 và có tính chất di truyền. Tổn thương cơ bản của nhóm bệnh này gồm tổn thương viêm, calci hóa tại gân và dây chằng quanh khớp. Đây là nhóm bệnh khớp thường gặp chiếm tỉ lệ

\*Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Mai Hồng

Email: drmaihong@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.7.2020

Ngày duyệt bài: 27.7.2020

15,4% trong các bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa cơ xương khớp BV Bạch Mai. Bệnh chủ yếu gặp ở người trẻ tuổi, 80% bệnh nhân mắc bệnh dưới 40 tuổi với tính chất bệnh tiến triển kéo dài và có các đợt cấp tính [1].

Kháng nguyên HLA-B27 có liên quan chặt chẽ với nhóm bệnh lý cột sống do viêm, đặc biệt đối với bệnh viêm cột sống dính khớp (90%). Kháng nguyên HLA-B27 cũng được tìm thấy trong các bệnh: Viêm khớp phản ứng, viêm khớp do Yersinia hoặc Salmonella, viêm khớp vẩy nến có tổn thương cột sống, viêm đại trực tràng chảy máu và bệnh Crohn kèm biểu hiện khớp nhưng với tỷ lệ thấp hơn nhiều so với bệnh viêm cột sống dính khớp.

Nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm các bệnh lý biểu hiện ngoài khớp sẽ dẫn đến giảm chức năng vận động khớp, giảm khả năng lao động và tàn phế. Thực tế việc điều trị các biểu hiện ngoài khớp của nhóm bệnh lý VKCS còn chưa được chú trọng hoặc chỉ điều trị khi bệnh đã tiến triển nặng.

## II. CÁC BIỂU HIỆN NGOÀI KHỚP

### 2.1. Biểu hiện viêm gân và các điểm bám gân

Viêm điểm bám gân là một tổn thương bệnh lý đặc trưng trong nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống chiếm tỷ lệ 10-60% [1]. Điểm bám gân được coi là mô đích cho tình trạng viêm và có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của nhóm bệnh lý cột sống. Viêm điểm bám gân là nguyên nhân gây ra triệu chứng đau tại nhiều vị trí của nhóm bệnh nhân này. Tại cột sống, viêm các điểm bám gân và xơ hoá dây chằng quanh khớp là nguồn gốc gây đau lưng, đau ngực, cứng cột sống và hạn chế vận động. Ở ngoại vi, viêm

điểm bám gân gây đau ở gót chân (điểm bám gân Achilles), xương bánh chè, mấu chuyển lớn xương đùi và một số điểm bám gân khác. Viêm điểm bám gân ngoại vi là một triệu chứng lâm sàng và là dấu hiệu giúp định hướng chẩn đoán bệnh lý vêm khớp cột sống [1].

Về lâm sàng, viêm điểm bám gân biểu hiện: sưng, đau tại chỗ và hạn chế vận động. Thăm khám chẩn đoán dựa vào điểm đau chói khi ấn vào vị trí các điểm bám gân và dấu hiệu này dễ bị bỏ qua nếu không có sưng khớp.

Về cận lâm sàng, dấu hiệu viêm như CRP, máu lắng thường không tăng do điểm bám gân là cấu trúc tương đối vô mạch. Tại các điểm bám gân ngoại vi, siêu âm là một phương pháp rất giá trị giúp chẩn đoán tình trạng viêm. Đặc điểm phát hiện trên siêu âm gồm: gân giảm âm, dày lên, calci hóa, bào mòn xương, mọc gai xương và tình trạng viêm bao hoạt dịch. Sinh thiết mô gân là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán viêm điểm bám gân. Chụp X-quang thường quy có thể phát hiện những thay đổi trong sự phát triển xương tại vị trí điểm bám gân như: bào mòn xương, gai xương nhưng thường xuất hiện ở giai đoạn muộn. Chụp cộng hưởng phát hiện tình trạng viêm, phù tổ chức phần mềm quanh điểm bám gân, đặc biệt là ở cột sống, tuy nhiên đây là kỹ thuật chuyên sâu và khá tốn kém.

### 2.2. Tổn thương mắt

Bệnh nhân có biểu hiện viêm màng bồ đào trước (viêm mống mắt và thể mi) tỷ lệ 5% - 25% trong viêm cột sống dính khớp, thường một bên với biểu hiện lâm sàng gồm mắt đau, đỏ, nhìn mờ, sợ ánh sáng, tăng chảy

nước mắt và cần phải điều trị sớm. Tuy nhiên ở Việt Nam các triệu chứng này ít gặp, chủ yếu biểu hiện mức độ vừa phải. Viêm màng mắt cũng có thể xuất hiện vài năm sau khi có triệu chứng về khớp, bệnh thường lành tính, khỏi hoàn toàn, một số ít trường hợp tái phát, để lại di chứng, dù hiếm khi trở thành mạn tính. Biến chứng của bệnh là dính màng mắt, glaucoma, thiếu máu... dẫn đến giảm thị lực, phù hoàng điểm tuy nhiên hiếm khi gây mất thị lực hoàn toàn [2].

Nghiên cứu TC Mitulescu và cộng sự năm 2015 về biểu hiện tại mắt và các biểu hiện ngoài khớp khác ở nhóm bệnh nhân bệnh lý viêm khớp cột sống thấy tỉ lệ viêm màng bồ đào cấp tính trong nhóm BLCS chủ yếu xảy ra ở nam giới mắc viêm cột sống dính khớp [3]. Các nghiên cứu cũng đưa ra rằng viêm màng bồ đào trước và viêm ruột cấp tính gặp nhiều hơn trong viêm cột sống dính khớp và nguy cơ này tăng theo thời gian mắc bệnh [2], [3].

Ở những bệnh nhân viêm khớp cột sống có các triệu chứng đột ngột đau mắt đỏ, hoặc nhìn mờ nên được kết hợp chuyên khoa mắt để điều trị sớm.

**2.3. Tổn thương đường tiêu hóa:** khoảng 5-10% các trường hợp viêm cột sống dính khớp có liên quan đến viêm ruột tự miễn, biểu hiện bằng bệnh lý viêm loét đại trực tràng chảy máu hoặc bệnh Crohn [1]. Khoảng 10% bệnh nhân mắc viêm loét đại trực tràng tiến triển mắc bệnh lý viêm khớp cột sống.

Biểu hiện lâm sàng bệnh nhân có đau bụng từng cơn, đại tiện phân nhầy máu được chẩn đoán xác định bằng nội soi tiêu hóa và mô bệnh học. Tuy nhiên 60% bệnh nhân

không có triệu chứng trên lâm sàng và cần được nội soi đại tràng và trực tràng.

Trong một nghiên cứu có 55% bệnh nhân viêm cột sống dính khớp mà không có triệu chứng đường tiêu hóa nhưng có xét nghiệm dương tính với kháng thể ASCA, pANCA, ANCA hoặc Omp-C [4]. Vì vậy khuyến cáo khi BN có tiêu chảy kéo dài hoặc thường xuyên tái phát hoặc đi ngoài ra máu hoặc chất nhầy, bệnh nhân cần được chuyển đến chuyên khoa tiêu hóa để nội soi và xét nghiệm.

#### 2.4 Tổn thương da, móng

Tỷ lệ viêm khớp vẩy nến chiếm 10-30% bệnh nhân bị vẩy nến: 80% trường hợp có viêm khớp xuất hiện sau tổn thương vẩy nến; 15% xuất hiện đồng thời và 10% trường hợp viêm khớp xuất hiện trước khi có tổn thương da [1]. Bệnh có thể diễn biến dẫn đến phá hủy và mất chức năng vận động khớp.

Tổn thương vẩy nến xuất hiện trước tổn thương khớp, tổn thương da đi kèm thường nặng, vẩy dày gồ cao dạng vỏ sò, lan toả, có khi kết hợp vẩy nến đỏ da. Làm xét nghiệm cạo Brocq vùng da bị tổn thương thấy hiện tượng lớp vẩy da xếp thành nhiều lớp, sau khi cạo hết lớp vẩy lộ ra những điểm chảy máu xét nghiệm giải phẫu bệnh thấy tình trạng tăng sinh tế bào thượng bì.

#### 2.5 .Tổn thương tim

Tổn thương tim thường hiếm chiếm khoảng 2-10% nhóm bệnh lý khớp do viêm gồm rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, tổn thương van tim, viêm động mạch chủ (ĐMC), hở van ĐMC, dày van ĐMC, suy tim do hạn chế thông khí lồng ngực có thể gặp ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp giai đoạn cuối. Osler và hội chứng Marfan làm suy yếu van

động mạch chủ và là nguy cơ cho viêm ĐMC bóc tách phát triển.

Các rối loạn dẫn truyền trong tim hay gặp ở những thể khớp ngoại vi và thường kết hợp với viêm móng mắt [1]. Triệu chứng này hay xuất hiện ở thể nặng, tiến triển với nhiều đợt liên tiếp, hay gặp hơn ở bệnh nhân có HLB -27 dương tính. Biểu hiện lâm sàng gồm đau ngực, hoặc xuất hiện cơn khó thở khi gắng sức.

### III. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

#### 3.1 Biện pháp không dùng thuốc

Theo khuyến cáo của hội khớp học Châu Âu (EULAR) năm 2011 và Hội nghiên cứu về bệnh lý cột sống (ASAS/EULAR) năm 2011, các biện pháp không dùng thuốc được đánh giá rất quan trọng, bệnh nhân cần được giáo dục để hiểu biết về bệnh và thực hiện chế độ luyện tập phù hợp, đều đặn kết hợp với các phương pháp vật lý trị liệu.

#### 3.2. Thuốc điều trị

##### 3.2.1 Thuốc chống viêm không steroid (CVKS-NSAIDs)

Theo khuyến cáo ASAS/EULAR 2011, thuốc chống viêm không steroids -NSAIDs là nhóm được lựa chọn đầu tiên trong điều trị nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống vì tác dụng giảm đau nhanh, giảm triệu chứng của bệnh [7]. Tuy nhiên cho đến nay CVKS vẫn được coi là nhóm thuốc điều trị triệu chứng vì chưa có bằng chứng khẳng định CVKS có thể làm thay đổi tiến triển cấu trúc của bệnh, hoặc kiểm soát được tình trạng hoạt động của bệnh, tổn thương cấu trúc vẫn có thể tiếp tục xảy ra mặc dù đã cải thiện về mặt triệu chứng, hơn nữa sau khi ngừng thuốc các triệu chứng viêm khớp có thể tái phát [5], [7].

Lưu ý việc dùng các thuốc CVKS kéo dài gây nhiều tác dụng phụ như chảy máu đường tiêu hóa, đặc biệt trầm trọng hơn trên những bệnh nhân có biểu hiện ngoài khớp là viêm ruột, viêm loét đại trực tràng hoặc tác dụng phụ tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch [3].

Thuốc CVKS: Celecoxib đã có nghiên cứu chứng minh không làm tăng nguy cơ trầm trọng tình trạng viêm ruột trên lâm sàng [5].

##### 3.2.2. Thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm: *Methotrexate, Sulfasalazine*

Hiện nay chưa có thuốc nào thuộc nhóm DMARDs cho thấy kiểm soát một cách có hiệu quả bệnh viêm khớp cột sống. Theo ASAS/EULAR 2011 hiện vẫn chưa có bằng chứng về hiệu quả của DMARDs bao gồm Sulfasalazine và Methotrexat (MTX) điều trị VCSDK thể cột sống. Riêng Sulfasalazine có thể được cân nhắc điều trị liều 2 -3g/ ngày trong 4 đến 6 tháng cho bệnh nhân có triệu chứng ở khớp ngoại vi nhưng hiệu quả còn thấp. Tác dụng phụ thường gặp là rối loạn tiêu hóa, tăng men gan.

Nghiên cứu Gonzalez-Lopez L và cộng sự về hiệu quả điều trị của Methotrexat (MTX) trong biểu hiện viêm khớp ngoại biên của nhóm viêm khớp cột sống cho thấy Methotrexat an toàn và có kết quả tuy nhiên hiệu quả chưa thực sự rõ rệt. Methotrexat liều 7,5 – 15 mg/tuần có chỉ định với thể có tổn thương khớp ngoại vi khi không dung nạp với Sulfasalazine.

##### 3.2.3. Thuốc Corticosteroid:

- Tiêm corticoid nội khớp hoặc tại các điểm bám tận của gân: được chỉ định khi không đáp ứng với điều trị thuốc cơ bản, các vị trí tiêm: viêm khớp cùng chậu, khớp liên

mỏm sau, khớp ức đòn, ức sườn, tại khớp ngoại biên, điểm bám cân gan chân, điểm bám gân gót.

Điều trị tại chỗ corticoid còn được sử dụng trong điều trị biểu hiện viêm móng mắt hoặc viêm màng bồ đào trước không có u hạt, tiêm hậu nhãn cầu kết hợp điều trị corticoid đường toàn thân [3], [6].

- Corticoid đường toàn thân: chưa được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị bệnh, thêm vào đó, với những biểu hiện ngoài khớp như viêm loét đại trực tràng thì sử dụng corticoid toàn thân còn có tác dụng phụ làm tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa, làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh. Tuy nhiên, trong một số trường hợp đau nhiều, kháng với các điều trị thông thường có thể chỉ định Corticoid toàn thân liều thấp, ngắn ngày: 20 mg/ngày trong 1 – 2 tuần.

### 3.2.4 Thuốc sinh học

#### 3.2.4.1. Thuốc kháng TNF $\alpha$ : *Adalimumab, Infliximab, Golimumab*

Yếu tố hoại tử khối u TNF  $\alpha$  có vai trò then chốt của trong quá trình viêm của nhiều bệnh khớp, đặc biệt là đối với nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống. Vì hiệu quả của các loại thuốc như thuốc chống viêm không Steroid, Sulfasalazine và Methotrexate trên các biểu hiện ngoài khớp của nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống còn rất hạn chế. Việc sử dụng các chất sinh học kháng TNF  $\alpha$  cung cấp sự cải thiện lâm sàng trong hầu hết các nghiên cứu, và các khuyến cáo đều chỉ định điều trị sớm kháng TNF  $\alpha$  cho nhóm bệnh nhân này.

Có rất nhiều nghiên cứu gần đây liên quan đến sử dụng liệu pháp kháng TNF trong điều trị các biểu hiện ngoài khớp của nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống, đặc biệt

giai đoạn đầu của bệnh [5]. Nồng độ TNF cao ở nhóm bệnh nhân có viêm màng bồ đào, chính vì vậy sử dụng kháng TNF alpha được chỉ định điều trị ở nhóm bệnh nhân này. Một phân tích tổng hợp cho thấy tỷ lệ viêm màng bồ đào đã giảm khi sử dụng thuốc kháng TNF so với giả dược [3].

Một số nghiên cứu điều trị bệnh lý viêm khớp cột sống ở những bệnh nhân có triệu chứng viêm ruột. Nếu bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng, nên thực hiện nội soi đại tràng và nếu có một bệnh viêm ruột rõ ràng, nên được điều trị theo phác đồ viêm ruột sớm. Nếu không có bệnh rõ ràng và chỉ có dấu hiệu viêm trên cận lâm sàng, nên tránh sử dụng thuốc chống viêm không steroid kéo dài và, nếu không có sự cải thiện với các thuốc chống viêm bao gồm glucocorticoids, nên chỉ định liệu pháp điều trị kháng thể đơn dòng kháng TNF  $\alpha$  [8].

Các thuốc kháng TNF  $\alpha$  được chỉ định điều trị:

- Adalimumab: Viêm màng bồ đào: tiêm dưới da liều khởi đầu 80mg /1 tuần, tiếp tục với liều 40mg cách 2 tuần/1 lần.

Bệnh Crohn: tuần đầu 80 mg, tiếp tục với liều 40mg cách 2 tuần/ 1 lần.

Viêm loét đại tràng: liều điều trị khởi đầu là 160mg/1 tuần, tuần thứ 2 -80mg/1 lần. Liều duy trì 40mg cách 2 tuần 1 lần.

Một nghiên cứu được đưa ra tại hội nghị khớp học Mỹ -ACR 2015, nghiên cứu của James T. Rosenbaum và cộng sự gồm 217 bệnh nhân được sử dụng Adalimumab (liều khởi đầu 80 mg, sau đó 40 mg mỗi 2 tuần) cho thấy Adalimumab làm giảm nguy cơ tái phát của viêm màng bồ đào, giảm thị lực và phù hoàng điểm 67% so với bệnh nhân bị

viêm màng bồ đào không nhiễm trùng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,023$  [2].

Trong một nghiên cứu của Rudwaleit M và cộng sự khi nghiên cứu đánh giá việc sử dụng Adalimumab trong các nhóm nhỏ khác nhau của viêm màng bồ đào (mới, đợt cấp, 12 tháng, mãn tính), kết quả cho thấy đáp ứng lâm sàng đã đạt được và duy trì thường xuyên khi sử dụng thuốc chống TNF so với giả dược [8].

Một số nghiên cứu điều trị bệnh lý viêm khớp cột sống ở những bệnh nhân có triệu chứng viêm ruột. Nếu bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng, nên thực hiện nội soi đại tràng và nếu có một bệnh viêm ruột rõ ràng, nên được điều trị theo phác đồ viêm ruột sớm. Nếu không có bệnh rõ ràng và chỉ có dấu hiệu viêm trên cận lâm sàng, nên tránh sử dụng thuốc chống viêm không steroid kéo dài và, nếu không có sự cải thiện với các thuốc chống viêm bao gồm Glucocorticoids, nên chỉ định liệu pháp điều trị kháng thể đơn dòng kháng TNF  $\alpha$  [8].

- Infliximab (Remicade) Liều 5mg/kg truyền tĩnh mạch tuần 0, 2, 6 sau đó cách mỗi 8 tuần.

Được chỉ định điều trị viêm màng bồ đào, bệnh Crohn và viêm loét đại trực tràng

Ngoài ra, trong một của nghiên cứu ASSERT, đã đưa ra rằng sử dụng Infliximab trong điều trị nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống làm tăng khối lượng xương dựa trên xét nghiệm đo mật độ xương [6].

- Golimumab:

Cân nặng <80kg: tiêm dưới da tuần 1: 200mg, tuần 2: 100mg, Duy trì 50mg /1

tháng.

Cân nặng  $\geq 80$  kg: Liều khởi đầu 200mg, tuần 2: 100mg, duy trì 100mg/1 tháng

Được chỉ định điều trị viêm loét đại trực tràng, chưa được chỉ định trong bệnh Crohn.

- Etanercept: có hiệu quả trong viêm màng bồ đào, không được chỉ định cho viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn

### 3.2.4.2 Các thuốc sinh học khác:

Một số thuốc sinh học khác đã được chỉ định điều trị biểu hiện ngoài khớp nhóm bệnh viêm khớp cột sống: Ustekinumab gần đây đã được chấp thuận cho điều trị bệnh Crohn từ trung bình đến nặng; Vedolizumab được chấp thuận điều trị bệnh Crohn và viêm loét đại tràng, nhưng không có hiệu quả trong điều trị khớp viêm.

Ngoài những nhóm thuốc điều trị trên, bệnh nhân cần được phối hợp thuốc điều trị và theo dõi bởi các bác sĩ chuyên khoa mắt và tiêu hoá.

## IV. KẾT LUẬN

Có nhiều biểu hiện bệnh lý ngoài khớp trong nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống vì vậy bệnh nhân cần được sàng lọc sớm.

Hiệu quả điều trị của các loại thuốc tác dụng chậm như thuốc chống viêm không Steroid, Sulfasalazine và Methotrexate trên các biểu hiện ngoài khớp của nhóm bệnh lý khớp cột sống do viêm còn hạn chế.

Các thuốc sinh học kháng TNF  $\alpha$ : Adalimumab, Infliximab và Golimumab là thuốc điều trị hiệu quả và an toàn.

Cần chỉ định sớm thuốc kháng TNF anpha trong điều trị các biểu hiện ngoài khớp của nhóm bệnh lý khớp cột sống do viêm.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **El Maghraoui A. (2011)** Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 22: 554–560.
2. **T C Mitulescu, et al (2015)** Acute Anterior Uveitis and Other Extra-Articular Manifestations of Spondyloarthritis Jul-Sep 2015;8(3):319-25.
3. **Braun J., Baraliakos X., Listing J., Sieper J. (2005)** Decreased Incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 52: 2447–2451
4. **van der Horst-Bruinsma I et al (2010)** pANCA, ASCA, and OmpC antibodies in patients with ankylosing spondylitis without inflammatory bowel disease. *J Rheumatol.* Nov; 37(11):2340-4.
5. **Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al (2006)** Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study *Clin Gastroenterol Hepatol.* Feb; 4(2):203-11
6. **Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, et al. (2009).** Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68: 175-182.
7. **Braun J., Van Den Berg R., Baraliakos X., Boehm H., Burgos-Vargas R., Collantes-Estevez E., et al. (2011).** Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 70: 896–904
8. **Van Der Heijde D., Kivitz A., Schiff M., Sieper J., Dijkmans B., Braun J., et al. (2006).** Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis - results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 54: 2136–2146

## ĐAU ĐA CƠ DO THẤP VÀ BỆNH VIÊM ĐỘNG MẠCH TẾ BÀO KHỔNG LỒ CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Mai Hồng\*

### SUMMARY

#### POLYMYALGIA RHEUMATICA AND GIANT CELL ARTERITIS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Polymyalgia rheumatica (PMR) is a chronic, inflammatory disorder of unknown cause that affects people over age 50 years. The symptoms include pain and long-term morning stiffness of the neck, shoulders, hips, upper arms. Although markers of inflammation are often raised, no specific laboratory test exists for the disorder and the diagnosis is based on clinical assessment. Several other disorders can mimic polymyalgia rheumatica. In particular, clinical manifestations can be difficult to differentiate from other forms of inflammatory arthritis such as spondyloarthritis and rheumatoid arthritis. Imaging studies such as ultrasonography and MRI typically show a predominantly periarticular inflammatory process. Aside from the evolution of alternative diagnoses, such as late-onset rheumatoid arthritis, concomitant Giant Cell Arteritis (GCA) is also recognised in 10-20% of cases. Provisional classification criteria were published in 2012 by a collaborative initiative of the European League Against Rheumatism and the American College of Rheumatology and the scoring algorithm of which is based on clinical symptoms, with ultrasonography increasing the specificity. The

standard treatment is low-dose glucocorticoids, which provide symptomatic relief for patients. Future treatment directions, based on recognition of the key cytokines involved in PMR, will also be explored. However, disease relapses are common, and treatment with glucocorticoids is associated with substantial morbidity. Tocilizumab, a humanised monoclonal antibody against the interleukin-6 receptor, has been associated with rapid induction and maintenance of remission in patients with giant cell arteritis PMR and GCA. Improved understanding of disease pathogenesis might allow for more targeted immunotherapy. Future treatment directions, based on recognition of the key cytokines involved in PMR, will also be explored.

### I. ĐẠI CƯƠNG

Viêm đa cơ - khớp (Polymyalgia rheumatica - PMR) là một rối loạn viêm mạn tính chưa rõ nguyên nhân, được đặc trưng bởi sự khởi phát bán cấp đau vai và vùng xương chậu-hông thường có tính chất đối xứng, kèm theo cứng khớp buổi sáng. Tỷ lệ mắc bệnh hàng năm lên tới 50 / 100.000 dân. Bệnh gặp ở nam và nữ trên 50 tuổi, nữ chiếm tỷ lệ nhiều hơn 2:1 [1].

Đau đa cơ khớp liên quan với bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ (Giant Cell Arteritis-GCA). Bệnh này gây đau đầu, rối loạn thị lực, đau hàm và các triệu chứng khác. Khoảng 10%-20% bệnh nhân mắc viêm đa cơ khớp bị viêm động mạch tế bào khổng lồ và 40% -60% bệnh nhân mắc viêm động mạch tế bào khổng lồ có liên quan đến

\*Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Mai Hồng

Email: drmaihong@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.7.2020

Ngày duyệt bài: 27.7.2020

đau cơ-khớp [2]. Hai bệnh này có thể xảy ra đồng thời. Mặc dù có sự tương đồng về tuổi khởi phát và một số biểu hiện lâm sàng, 2 bệnh này nhiều triệu chứng và chồng lấp.

## II. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

Đau đa cơ- khớp là tình trạng rối loạn quá trình viêm tự miễn gây đau và cứng cơ.

Nguyên nhân của đau đa cơ dạng thấp chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, có hai yếu tố được cho là tham gia vào sự hình thành bệnh, bao gồm:

- Yếu tố di truyền: Một số gene c HLA Br1 \* 04 có thể làm tăng khả năng bị bệnh đau đa cơ –khớp và viêm động mạch tế bào khổng lồ

- Yếu tố môi trường. Những đợt đau đa cơ mới xuất hiện có khuynh hướng xảy ra theo chu kỳ và có thể xuất hiện theo mùa. Tuy nhiên, chưa có virus cụ thể nào được chứng minh là gây ra đau đa cơ khớp.

Các Yếu tố nguy cơ: Yếu tố nguy cơ của bệnh đau đa cơ –khớp gồm:

- Tuổi: Đau đa cơ-khớp hầu như chỉ gặp ở người lớn tuổi. Độ tuổi khởi phát bệnh trung bình là 50 tuổi.

- Giới: Nữ giới có khả năng mắc bệnh cao khoảng gấp hai lần nam giới.

- Chủng tộc: Người gốc Bắc Âu dễ bị đau đa cơ khớp hơn những chủng tộc khác. Người dân sống ở Trung Đông và các nước châu Á có tỉ lệ mắc bệnh thấp hơn.

Cơ chế bệnh sinh:

Các nghiên cứu cũng đưa ra các cytokine có nguồn gốc đại thực bào như IL-6, IL-2, TGF $\beta$ , IL1 tham gia trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm đa cơ-khớp [3].

## III. TRIỆU CHỨNG LINH SÀNG VÀ CẬN LINH SÀNG

### 3.1 Triệu chứng lâm sàng

Tình trạng đau và cứng cơ thường xảy ra ở vai, cổ, cánh tay và vùng khớp háng. Các triệu chứng của đau đa cơ thường khởi phát nhanh, trong vòng hai tuần.

Các triệu chứng của đau đa cơ –khớp thường có tính chất đối xứng gồm:

- Đau vai (thường là triệu chứng đầu tiên)
- Đau cột sống cổ, cánh tay; Đau vùng mông, khớp cùng chậu, khớp háng vùng đùi.
- Cảm giác cứng các vùng bị đau, đặc biệt là vào buổi sáng hoặc khi không hoạt động trong một thời gian dài (ví dụ sau khi ngồi lâu một tư thế)
- Hạn chế vận động vùng bị đau
- Đau cứng khớp cổ tay hoặc khớp gối (ít gặp hơn)

Triệu chứng toàn thân:

- Sốt nhẹ hoặc vừa
- Mệt mỏi
- Giảm cân
- Lo lắng hoặc trầm cảm
- Ảnh hưởng đến giấc ngủ: ngủ kém

Tình trạng đau và cứng cơ có thể gây hạn chế khả năng thực hiện các sinh hoạt hàng ngày: mặc quần áo hoặc đi lên và xuống cầu thang

Đau đa cơ khớp và viêm động mạch tế bào khổng lồ có nhiều điểm tương đồng và chồng lấp. Tầm soát bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ qua các triệu chứng:

- Cơ đau đầu cấp hoặc mãn
- Đau hàm tự nhiên hoặc khi sờ hoặc ấn
- Mờ mắt hoặc nhìn đôi hoặc mất thị lực
- Đau da đầu khi sờ

Bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ gây nên tình trạng viêm lớp lót bên trong động mạch, thường nhất là động mạch ở vùng thái dương. Bệnh có thể gây biến chứng mất thị lực vĩnh viễn, đột quỵ

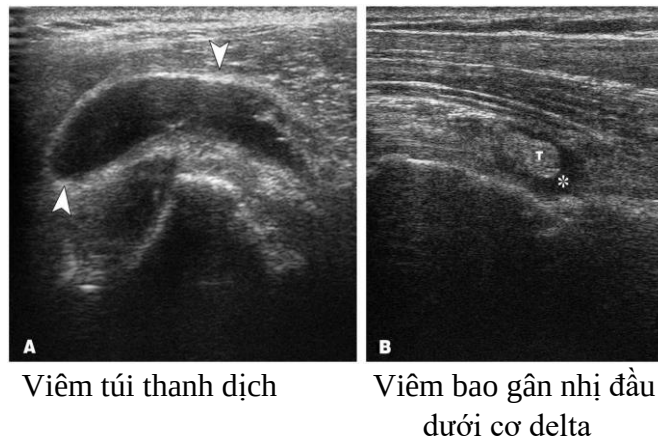
### 3.2 Triệu chứng cận lâm sàng:

#### 3.2.1 Xét nghiệm máu

- Tốc độ lắng máu: tăng trong 90% trường hợp.
- C-reactive protein (CRP); Tăng nồng độ protein phản ứng C càng cao phản ánh tình trạng viêm càng nặng.

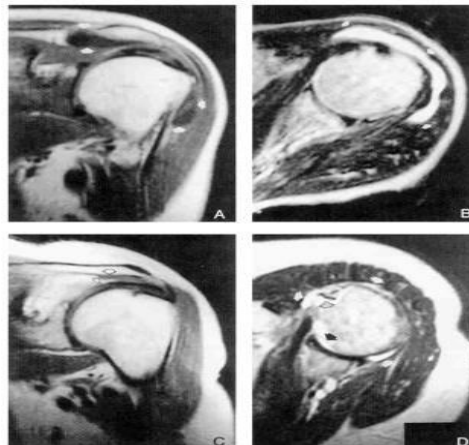
### 3.2.2 Chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm: có giá trị trong chẩn đoán, thường siêu âm ở khớp vai và /hoặc khớp háng:



**Hình 1-Siêu âm khớp vai**

- **Cộng hưởng từ:** Khớp vai hoặc khớp háng



**Hình 2-Cộng hưởng từ khớp vai- viêm túi thanh dịch khớp vai**

- PET: > 90% tăng tín hiệu ở vai và háng, tuy nhiên khó để chẩn đoán phân biệt với 1 số bệnh lý khác (thoái hoá, viêm)

- Trong trường hợp nghi ngờ viêm động mạch không lồ phối hợp với bệnh viêm đa cơ khớp cần sinh thiết động mạch vùng thái dương; Siêu âm doppler động mạch thái

duy, chụp cộng hưởng từ mạch máu để chẩn đoán xác định

## IV. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. Chẩn đoán xác định

Đã có các nghiên cứu của Hội khớp học châu Âu, hội thấp khớp học Anh đưa ra các chẩn đoán bệnh viêm đa cơ-khớp

**Bảng 1- Các tiêu chuẩn chẩn đoán đau đa cơ - khớp [4]**

| <b>Bird/Wood</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Chuang/Hunder</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Healey</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Jones/ Hazelman</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đau vai hai bên và / hoặc cứng khớp</li> <li>- Tuổi &gt; 65 tuổi</li> <li>- VSS &gt; 40 mm / giờ</li> <li>- Đau hai bên cánh tay</li> <li>- Cứng khớp buổi sáng &gt; 1 giờ</li> <li>- Khởi phát bệnh trong vòng hai tuần</li> <li>- Trầm cảm hoặc giảm cân hoặc cả hai</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuổi &gt; 50 tuổi.</li> <li>- VSS &gt; 40 mm / giờ</li> <li>- Đối xứng đau / cứng khớp &gt; 1 tháng liên quan đến ít nhất hai trong số các vị trí sau:</li> <li>Cổ hoặc thân, vai hoặc vùng gần của cánh tay, háng hoặc vùng đùi</li> <li>- Loại trừ các chẩn đoán khác gây ra đau cơ khớp thứ phát</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuổi &gt; 50 năm</li> <li>- VSS &gt; 40 mm / giờ</li> <li>- Đau &gt; 1 tháng liên quan đến ít nhất hai trong số vị trí: cổ, vai, xương chậu</li> <li>- Cứng khớp buổi sáng &gt; 1 giờ</li> <li>- Đáp ứng nhanh với thuốc Corticoid (&lt;20 mg / ngày)</li> <li>- Loại trừ các chẩn đoán khác gây ra đau cơ khớp thứ phát</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- VSS &gt; 30 mm / giờ hoặc CRP &gt; 6 mg / l</li> <li>- Đau vai và xương chậu</li> <li>- Cứng khớp buổi sáng &gt; 1 h</li> <li>- Đáp ứng nhanh với Corticoid</li> <li>- Loại trừ viêm khớp dạng thấp, bệnh cơ, bệnh ác tính</li> </ul> |
| Độ nhạy 80,3%<br>Độ đặc hiệu 81,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Độ nhạy 89,2%<br>Độ đặc hiệu 40,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Độ nhạy 63,1%<br>Độ đặc hiệu 96,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Độ nhạy 77%<br>Độ đặc hiệu 85,1%                                                                                                                                                                                                                                               |

Năm 2012 hội thập khớp học Mỹ và châu Âu đã cùng thống nhất đưa ra chẩn đoán Viêm đa cơ- khớp bổ xung thêm tiêu chuẩn chẩn đoán siêu âm như sau:

**Bảng 2-Tiêu chuẩn chẩn đoán đau cơ khớp ACR/EULAR 2012 [ 4]**

|                                                                                                                                              |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Tuổi > 50                                                                                                                                    |             |
| Đau khớp vai 2 bên                                                                                                                           |             |
| Máu lắng hoặc CRP tăng                                                                                                                       |             |
| Lâm sàng                                                                                                                                     | <b>Điểm</b> |
| Cứng khớp buổi sáng > 45 phút                                                                                                                | 2           |
| Đau khớp háng hoặc hạn chế vận động                                                                                                          | 1           |
| Yếu tố dạng thấp và/hoặc Anti CCP âm tính                                                                                                    | 2           |
| <b>Siêu âm</b>                                                                                                                               |             |
| Ít nhất một khớp vai có viêm túi thanh dịch dưới cơ Delta và/hoặc viêm màng hoạt dịch khớp ổ chảo-xương cánh tay (ở phía sau hoặc phía nách) | 1           |
| Cả 2 khớp vai có viêm túi thanh dịch dưới cơ Delta, viêm bao gân nhị đầu hoặc viêm màng hoạt dịch khớp ổ chảo-xương cánh tay                 | 1           |
| Độ nhạy 92,6%, độ đặc hiệu 91,3 %                                                                                                            |             |

Chẩn đoán xác định: 4 tiêu chuẩn lâm sàng (hoặc >5 điểm nếu không có điểm về siêu âm)

4.1.2 Chẩn đoán phân biệt: Đau xơ cơ, bệnh tuyến giáp (cường giáp), đau cơ do nhiễm trùng, viêm xương khớp (viêm khớp dạng thấp ...), bệnh ác tính.

## V. ĐIỀU TRỊ

Hội khớp học Mỹ và Hội thấp khớp học châu Âu năm 2015 đã đưa ra các hướng dẫn điều trị đau đa cơ -khớp [5]

### 5.1. Thuốc:

- **Corticosteroid:** điều trị với liều thấp corticosteroid đường uống- Prednisone liều 10 đến 20 mg một ngày.

Giảm đau và cứng cơ sẽ xảy ra trong vòng hai hoặc ba ngày đầu tiên. Nếu bệnh nhân không cải thiện triệu chứng trong một vài ngày thì cần tìm thêm các nguyên nhân khác. Trong thực tế, việc đáp ứng với thuốc cũng là một trong những cách để xác định chẩn đoán.

Sau 2-3 tuần đầu điều trị giảm dần liều thuốc xuống 12,5 mg/ngày trong 3 tuần, tùy thuộc vào triệu chứng và kết quả xét nghiệm tốc độ lắng máu và CRP. Mục đích là để duy trì liều thấp nhất có thể mà không làm các triệu chứng khởi phát và ít tác dụng phụ của Corticoid. Hầu hết bệnh nhân đau đa cơ - khớp có thể tái phát cần phải tiếp tục điều trị kéo dài và kết hợp thuốc sinh học.

Giảm liều thuốc quá nhanh có nhiều khả năng gây tái phát triệu chứng. Khoảng hơn 20% bệnh nhân có thể bị tái phát khi giảm liều corticosteroid. Khoảng 10% bệnh nhân ngừng điều trị corticosteroid nhưng vẫn có thể bị tái phát trong vòng 10 năm sau đợt điều trị đầu tiên.

Trong trường hợp bệnh viêm tế bào khổng lồ kết hợp cần điều trị kịp thời với thuốc corticosteroid liều cao hơn (Prednisolone 40–60mg (0.75 mg/kgX 4 tuần, giảm 10mg mỗi 2 tuần), để giảm các triệu chứng của bệnh và tránh được tình trạng mất thị lực.

Bệnh nhân sẽ cần tái khám thường xuyên để theo dõi và điều trị bất kỳ tác dụng không mong muốn nào từ việc sử dụng

corticosteroid.

- **Thuốc điều trị triệu chứng tác dụng chậm:**

+ Methotrexate: liều trung bình 7,5mg-10mg/1 tuần.

Thuốc tác dụng chậm và hiệu quả còn hạn chế.

- **Thuốc sinh học:**

Có các nghiên cứu gần đây về sử dụng các thuốc điều trị sinh học cho thấy hiệu quả tốt, đặc biệt khi bệnh không đáp ứng với corticoid hoặc tái phát tiến triển kéo dài.

+**Tocilizumab:** năm 2017 đã được FDA chấp thuận điều trị viêm động mạch tế bào khổng lồ với liều 162 mg/ 1 tuần tiêm dưới da, có thể dung đơn độc (không phối hợp với corticoid- monotherapy) trong điều trị. Tocilizumab là một liệu pháp hiệu quả, an toàn và dung nạp tốt [6 ], [8].

+Một số thuốc sinh học khác: Abatacept 10 mg/kg ngày 1, 15, 29, sau đó mỗi 8 tuần phối hợp prednison hoặc Ustekinumab 20mg/tuần cũng được nghiên cứu áp dụng điều trị [7].

- Chế độ dinh dưỡng và tập luyện

Chế độ dinh dưỡng: Một chế độ ăn các loại trái cây, rau, ngũ cốc, thịt và ít chất béo và các sản phẩm từ sữa. Hạn chế muối trong ăn uống để ngăn chặn hiện tượng giữ nước và tăng huyết áp.

Tập thể dục: thường xuyên các bài tập thể dục thích hợp để duy trì một cân nặng hợp lý và làm tăng sức mạnh xương và cơ, chống cứng khớp.

Sử dụng các thiết bị hỗ trợ: Sử dụng các thiết bị hỗ trợ để giúp làm cho công việc hàng ngày dễ dàng hơn. Mang giày gót thấp để giảm thiểu nguy cơ té ngã, sử dụng gậy chống hoặc dụng cụ hỗ trợ để tránh ngã hoặc chấn thương.

## VI. KẾT LUẬN

Viêm đa cơ - khớp là một bệnh đau cơ khớp viêm mạn tính được đặc trưng bởi sự khởi phát đau vai và vùng xương chậu-hông thường có tính chất đối xứng.

Cần lưu ý chẩn đoán sớm, đặc biệt với sự phối hợp của bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ.

Điều trị Corticoid và/ hoặc thuốc kháng IL 6 (Tocilizumab) đạt hiệu quả tốt và an toàn.

Những thuốc sinh học khác trong tương lai vẫn đang được nghiên cứu để điều trị bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nesher G. (2014)** Polymyalgia rheumatica – Diagnosis and classification. *J Autoimmun.*;48-49:76–8.
2. **Rooney PJ, Rooney J, Balint G, Balint P. (2015)** Polymyalgia rheumatica: 125 years of epidemiological progress? *Scott Med J.*;60:50–7.
3. **van der Geest KS, Abdulahad WH, Rutgers A, Horst G, Bijzet J, Arends S, et al. (2015).** Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*;54:1397–402
4. **Dasgupta, Bhaskar, et al. (2012)** "2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative." *Arthritis & Rheumatology* 64.4 (2012): 943-954.
5. **Dejaco, Christian, et al. (2015).** 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatology* 67.10 2569-2580.
6. **Devauchelle-Pensec, Valérie, et al. (2016)** "Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study." *Annals of the rheumatic diseases* 201-206
7. **Santos Castañeda Noelia García-Castañeda et al (2019)** Treatment of polymyalgia rheumatica *Epub Jul*;165:221-229.
8. **Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al (2016).** Efficacy and safety of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: Primary and secondary outcomes from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(Suppl 10):1204–6.

## ỨNG DỤNG CỦA CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH NĂNG LƯỢNG KÉP (DECT) TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH GÚT

Nguyễn Vĩnh Ngọc<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Gút là bệnh viêm khớp phổ biến nhất trong các bệnh cơ xương khớp. Nguyên nhân do tăng acid uric kéo dài gây lắng đọng các tinh thể monosodium urate (MSU) trong khớp, gân, dây chằng. Chẩn đoán bệnh còn gặp nhiều khó khăn do dễ nhầm lẫn với các bệnh viêm khớp khác nhất là trong giai đoạn sớm của bệnh, một phần người bệnh dùng thuốc corticoid làm mất triệu chứng. Trong những năm gần đây, có nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh mới hỗ trợ chẩn đoán gút, phương pháp chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép (DECT) là một phương pháp mới trong chẩn đoán bệnh gút, không xâm lấn với độ nhạy 87% và đặc hiệu 84% [4]. Phương pháp này đã được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán gút năm 2015 của ACR/EULAR. Mục tiêu của bài tổng quan này là trình bày tính ứng dụng thực tiễn của DECT trong chẩn đoán gút.

**Từ khóa:** Chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép, DECT, gút.

### SUMMARY

#### THE APPLICATION OF DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY (DECT) IN DIAGNOSIS OF GOUT

Gout is the most common form of inflammatory arthritis. Gout is caused by

prolonged hyperuricaemia which leads to the formation of monosodium urate (MSU) crystals that accumulate in joints and other tissues. Diagnosis is difficult because it is easy to confuse with other arthritis diseases, especially in the early stages of the disease, a part of patients taking corticosteroids lose their symptoms. In recent years, there are many new image diagnostic methods that help to diagnosis of gout, Dual-energy computed tomography (DECT) is a new method in diagnosing gout, non-invasive with 92% sensitivity and 89% specificity [4].

This method has been included in the standard diagnostic gout in 2015 of ACR / EULAR. The aim of this review presents the application of dual-energy computed tomography in diagnosis of gout.

**Key Words:** Dual-energy computed tomography, DECT, gout.

### I. VAI TRÒ CỦA DECT TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH GÚT

#### 1. Cập nhật chẩn đoán gút

Bệnh gút là bệnh tăng acid uric máu kéo dài gây lắng đọng các tinh thể monosodium urate (MSU) ở các mô. Tùy theo tinh thể này bị tích lũy ở mô nào mà bệnh biểu hiện bởi một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng sau: viêm khớp, cạnh khớp cấp và hoặc mạn tính, thường được gọi là viêm khớp do bệnh gút; Tích lũy vi tinh thể ở khớp, xương, mô phần mềm, sụn khớp được gọi là hạt tophi.

Gút là một trong các bệnh viêm khớp thường gặp nhất, thường gặp ở các nước phát triển, chiếm khoảng 0.02-0,2% dân số. Tại

<sup>1,3</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>2,4</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vĩnh Ngọc

Email: drngocbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 20.6.2020



Hoa Kỳ khoảng 4% dân số trưởng thành. Thường gặp ở nam giới, trung niên.

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán gút là xác định được tinh thể MSU trong dịch khớp dưới kính hiển vi phân cực. Tuy nhiên, tỉ lệ âm tính cao khoảng 25% ở các bệnh nhân có cơn gút cấp và khó lấy được dịch khớp ở các khớp nhỏ. Do đó chẩn đoán bệnh còn gặp nhiều khó khăn. Vì vậy, nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán gút mới đã ra đời, trong đó tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015 có ưu điểm vượt trội trong chẩn đoán bệnh với độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 89% và có giá trị cao trong chẩn đoán gút giai đoạn sớm.

Trong tiêu chuẩn này sử dụng tiêu chí về lâm sàng, xét nghiệm dịch và chẩn đoán hình ảnh để tính điểm, khi đạt trên 8/23 điểm được chẩn đoán gút. Trong đó, DECT chiếm đến 4/8 điểm chẩn đoán bệnh.

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh mới ra đời để hỗ trợ chẩn đoán bệnh, chẩn đoán phân biệt, chẩn đoán giai đoạn bệnh. Các phương pháp thường được ứng dụng như siêu âm khớp, Xquang khớp, DECT... đều không xâm lấn, ít ảnh hưởng tới bệnh nhân, nhất là ít nguy cơ nhiễm trùng, có thể quan sát được các tổn thương trong khớp mà lâm sàng và hút dịch khớp không làm được. Xquang là phương pháp đầu tiên ứng dụng trong chẩn đoán gút, tuy nhiên độ nhạy thấp, thường chẩn đoán bệnh ở giai đoạn muộn. Siêu âm khớp và DECT có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, kết quả nhanh. Tuy nhiên, siêu âm khó có thể quan sát được các tổn thương nằm sâu và khớp phức tạp, không ước lượng tinh thể urat lắng đọng trong các thành phần của khớp. DECT là phương pháp chẩn đoán mới ra đời, góp phần phần bù đắp những nhược điểm của siêu âm, Xquang khớp.

## **2. Cơ chế lắng đọng tinh thể urat**

Nguyên nhân chính dẫn tới bệnh gút là do

tăng acid uric máu kéo dài, nồng độ acid uric máu lớn hơn 7mg/dl, vượt quá nồng độ hòa tan tối đa, urat kết tủa thành các tinh thể MSU lắng đọng trong bao hoạt dịch, dịch khớp. Hạt tophi là dấu hiệu đặc trưng của bệnh gút mạn tính, nếu kích thước đủ lớn có thể quan sát được bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Lắng đọng hạt tophi có thể phá hủy xương, sụn gân gây tổn thương cấu trúc khớp. DECT có thể phân biệt và phát hiện được tinh thể MSU và các tổn thương xương, khớp đặc trưng của bệnh.

## **3. Nguyên lý chung của DECT và nguyên lý tạo ảnh của DECT trong bệnh gút**

### **Lịch sử ra đời của DECT**

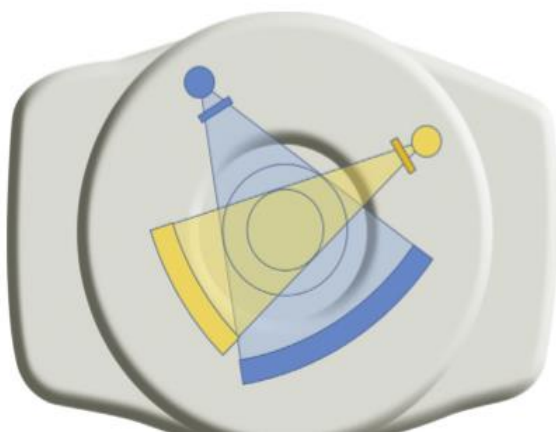
Khái niệm về hình ảnh quang phổ hoặc chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép được Godfrey Hounsfield mô tả, đây là một trong những khái niệm đầu tiên của CT vào năm 1973. Kỹ thuật này đã được đề xuất như một công cụ để phân biệt các mô khác nhau bằng cách sử dụng các quang phổ tia X khác nhau. Các ứng dụng đầu tiên của DECT trong chẩn đoán hệ cơ xương khớp được sử dụng lần đầu tiên vào cuối những năm 1970 và đầu những năm 1980. Tuy nhiên, do hạn chế về công nghệ nên đã bị trì hoãn cho đến những năm gần đây, đặc biệt năm 2006 lần đầu tiên DECT được phép sử dụng rộng rãi trong lâm sàng [1].

### **Nguyên lý chung trong DECT**

Thuật ngữ “hai mức năng lượng” trong chụp cắt lớp vi tính tức là sử dụng hai quang phổ photon, do đó DECT còn gọi là CT quang phổ. Hai quang phổ khác nhau được phát ra bởi sự chuyển điện của 1 bóng tia X hoặc chạy bởi hai bóng tia X ở hai điện áp khác. Điện thế của đầu bóng xác định mức năng lượng của chùm tia X. Thay đổi điện thế sẽ thay đổi mức năng lượng photon và

mức độ hấp thụ của bộ phận được chụp. Nói cách khác, mức hấp thụ tia X phụ thuộc vào mức năng lượng của chùm tia X. Ngoài ra sự hấp thụ cũng phụ thuộc vào bản chất của mô. Sự bố trí của 80kV và 140 kV thường được dùng do chúng cung cấp sự khác biệt lớn nhất giữa các vật liệu khác nhau.

Chụp cắt lớp năng lượng kép với công nghệ chùm tia kép tạo ra hai mức năng lượng từ một nguồn phát (1 đầu bóng) bằng cách đưa hai bộ lọc với chất liệu đặc biệt là Vàng (Au) và Thiếc (Sn) vào bước sóng của CT (Hình 1: mô phỏng nguyên lý hoạt động máy DECT, hai đầu dò gần như trực diện trên một lát cắt. Màu vàng thể hiện phổ năng lượng thấp, màu lam thể hiện phổ năng lượng cao). Kết quả khi phát tia với điện thế 120 kV qua hai bộ lọc này sẽ nhận được hai quang phổ, một mức năng lượng thấp Au- 80 kV và một mức năng lượng cao Sn- 140 kV trước khi xuyên qua cơ thể bệnh nhân. Với những tiến bộ công nghệ, các máy quét có thể thu nhận đồng thời hai mức năng lượng bằng cách sử dụng hai bộ ống tia X và máy dò đặt cách nhau 90-95 độ [2].



**Hình 1. Mô phỏng nguyên lý hoạt động máy DECT [4].**

#### **Nguyên lý tạo ảnh trong bệnh gút**

Các dữ liệu thu nhận được vẽ trên một mặt phẳng sử dụng thuật toán phân tích hai

vật liệu để phân biệt tinh thể MSU với canxi. Các giá trị CT (đơn vị Hounsfield) cho các vật liệu được phân tích và được vẽ trên biểu đồ, các giá trị này đều được so sánh với đường tham chiếu (đường này là mô mềm). Các pixel với độ dốc cao hơn sẽ đại diện cho vật liệu có số nguyên tử cao (ví dụ canxi), được đặt trên đường tham chiếu. Các pixel được vẽ bên dưới đường thẳng sẽ đại diện cho MSU. Sau khi được phân tích các vật liệu được mã hóa màu sắc, các pixel màu xanh lá là tinh thể MSU, đường xanh dương bên ngoài là xương đặc và màu tím mô tả bề xương và xương xốp. Các hình ảnh màu xám biểu hiện cho khuyết xương, tràn dịch khớp cũng như các bệnh lý khác. Phần mềm xử lý ảnh cho phép dựng ảnh ở 2 chiều, 3 chiều. Ảnh chụp nhanh của ảnh đã được xử lý liên quan có thể được chuyển qua hệ thống lưu trữ hình ảnh (PACS). Hình 2: Lắng đọng tinh thể urat là những nốt nhỏ màu xanh trong các khớp nhỏ vùng bàn cổ chân.



**Hình 2. Lắng đọng tinh thể urat trong các khớp nhỏ, vùng bàn cổ chân**

## **II. ỨNG DỤNG CỦA DECT TRONG CHẨN ĐOÁN GÚT.**

### **2.1. Ứng dụng của DECT trong chẩn đoán bệnh gút.**

Trong khoảng một thập kỷ gần đây, khi khoa học công nghệ tiến bộ, khi đã hiểu rõ được nguyên lý hoạt động và nguyên lý tạo ảnh của DECT, nó được sử dụng làm công cụ tham gia chẩn đoán bệnh gút và một số bệnh lý cơ quan khác. Gần đây, nhiều nhà nghiên cứu chứng minh vai trò chẩn đoán bệnh gút của DECT. Năm 2009, Choi và cộng sự nhận định rằng DECT có hiệu quả hơn so với đánh giá lâm sàng trong việc xác định bệnh gút [3]. Trong nghiên cứu này, tác giả nhận định DECT có hiệu quả gấp 4 lần khi xác định lắng đọng MSU so với khám lâm sàng. Trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp 11 bài báo của Alexis Ogdie năm 2014 nghiên cứu bệnh nhân gút có thời gian mắc bệnh trung bình là 7 năm đã kết luận độ nhạy và độ đặc hiệu của DECT lần lượt là 0.87 và 0.84, và độ nhạy và đặc hiệu của siêu âm qua dấu hiệu đường đôi là 0.83 và 0.76 [5]. Nghiên cứu 2015 của Bongartz, trên 40 bệnh nhân mắc bệnh gút đã kết luận DECT là một công cụ tốt để chẩn đoán lắng đọng tinh thể urat ở bệnh gút, với độ nhạy và đặc hiệu chẩn đoán bệnh là 90% và 83%. Tuy nhiên độ nhạy thấp hơn ở bệnh nhân mới mắc bệnh, Melzer nghiên cứu 43 bệnh nhân mắc gút chỉ có 50% người bị bệnh <6 tuần xuất hiện lắng đọng tinh thể urat trên DECT [9]. Qua hàng loạt các nghiên cứu chứng minh ứng vai trò chẩn đoán bệnh gút của DECT, với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, năm 2015 lần đầu tiên DECT được ACR/EULAR đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh gút.

DECT cũng có độ nhạy cao khi xác định lắng đọng urat ở bệnh nhân không triệu chứng tăng acid uric máu. Trong nghiên cứu của Dalbeth và cộng sự, DECT xác định

được lắng đọng tinh thể urat ở 24% bệnh nhân không triệu chứng tăng acid uric máu, mặc dù thể tích lắng đọng tinh thể urat thấp hơn đáng kể so với những người mắc bệnh ở giai đoạn sớm và muộn [6]. Do độ nhạy cao và tính chất 3 chiều của DECT nên có thể định lượng thể tích lắng đọng MSU một cách đáng tin cậy. Kết quả là DECT có thể đánh giá đáp ứng điều trị và đã vượt trội hơn siêu âm trong đánh giá gánh nặng bệnh sau điều trị, mặc dù siêu âm có thể phân định rõ hơn các thành phần viêm tốt hơn [7].

## **2.2. So sánh DECT và một số phương pháp chẩn đoán gút khác**

DECT có nhiều ưu thế hơn so với tìm tinh thể urat trong dịch khớp do DECT là phương pháp chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn do đó tránh được thủ thuật hút dịch khớp. Mặc dù tìm tinh thể urat trong dịch khớp là tiêu chuẩn vàng nhưng có nguy cơ chảy máu, nhiễm trùng, khó thực hiện ở các tuyến cơ sở, tỷ lệ thành công thấp ở khớp nhỏ.

Đặc điểm hữu ích khác của DECT là có thể đo được tổng thể tích tinh thể urat trong khớp, từ đó giúp theo dõi và đáp ứng bệnh với thuốc hạ acid uric máu mà siêu âm khớp không thể làm được. Nó cũng có thể nhìn được các tổn thương và tinh thể urat nằm sâu trong khớp lớn và phức tạp mà siêu âm không nhìn thấy.

Các tổn thương xương như bào mòn, hẹp khe khớp có thể nhìn thấy ở giai đoạn sớm của bệnh gút trên chụp DECT, trong khi phải ở giai đoạn muộn của bệnh mới biểu hiện trên phim Xquang xương khớp. Chụp CT thông thường thì không phân biệt được các tinh thể urat trong khớp.

## **Một số vấn đề còn tồn tại của DECT**

Mặc dù DECT cho thấy tiềm năng lớn, nhưng nó cũng có những giới hạn nhất định. Nó phụ thuộc vào người dùng và kết quả hình ảnh nên được giải thích một cách thận trọng bởi một chuyên gia chẩn đoán hình ảnh. Các vị trí có nhiều ảnh dễ nhầm lẫn với tinh thể urat: móng tay, da, vết chai, gân, cân gan chân. Kết quả dương tính giả cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị viêm xương khớp nặng. Trong một nghiên cứu của Bongartz và cộng sự, khoảng 20% bệnh nhân không có tiền sử bệnh gút trước đó không có hình ảnh lắng đọng tinh thể urat trên hình ảnh DECT. Do đó, DECT có độ chính xác cao trong chẩn đoán bệnh gút ở bệnh nhân mắc bệnh, nhưng độ nhạy thấp trong giai đoạn đầu của bệnh ở những bệnh nhân không có tiền sử bị bệnh [4].

DECT cũng có nguy cơ phơi nhiễm với tia X như Xquang, do đó có thể chú ý quan tâm khi sử dụng nhiều lần. Tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân gút thường là trung niên hoặc cao tuổi và liều tia bức xạ tương ứng với liều hiệu quả điển hình dưới 1 mSv [7].

### III. KẾT LUẬN

DECT là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh mới, công cụ chẩn đoán bệnh gút đáng tin cậy có thể phát hiện các lắng đọng MSU, giúp các bác sĩ lâm sàng có thể chẩn đoán bệnh trong giai đoạn sớm, từ đó giảm thiểu được các biến chứng của bệnh.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Omoumi P., Becce F., Racine D. và cộng sự. (2015).** Dual-Energy CT: Basic Principles, Technical Approaches, and Applications in Musculoskeletal Imaging (Part 1). *Semin Musculoskelet Radiol*, **19**(5), 431–437.
2. **Furlow B. (2015).** Dual-energy computed tomography. *Radiol Technol*, **86**(3), 301ct–21ct; quiz322ct-25ct.
3. **Choi H.K., Al-Arfaj A.M., Eftekhari A. và cộng sự. (2009).** Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **68**(10), 1609–1612.
4. **Bongartz và cộng sự. (2015);** Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**(6), 1072–1077.
5. **Lee Y.H. và Song G.G. (2017).** Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography in patients with gout: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, **47**(1), 95–101.
6. **Dalbeth N., House M.E., Aati O. và cộng sự. (2015).** Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*, **74**(5), 908–911.
7. **Shi D., Xu J.-X., Wu H.-X. và cộng sự. (2015).** Methods of assessment of tophus and bone erosions in gout using dual-energy CT: reproducibility analysis. *Clin Rheumatol*, **34**(4), 755–765.
8. **Ahmad Z., Gupta A.K., Sharma R. và cộng sự. (2016).** Dual energy computed tomography: a novel technique for diagnosis of gout. *Int J Rheum Dis*, **19**(9), 887–896.
9. **Melzer R., Pauli C., Treumann T. và cộng sự. (2014).** Gout tophus detection-a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology. *Semin Arthritis Rheum*, **43**(5), 662–665.

# CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ GÚT Ở BỆNH NHÂN GHEP THẬN

## DIAGNOSIS, TREATMENT OF GOUT

### IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Đào Hùng Hạnh\*, Nguyễn Thị Thanh Mai\*

#### I. NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

Tình trạng tăng acid uric (AU) máu hoặc bệnh gút thường xảy ra sau ghép thận, do: (1) Thuốc điều trị ngăn thải ghép ức chế calcineurin (đặc biệt cyclosporine) làm giảm mức lọc cầu thận (glomerular filtration rate - GFR) [1]. (2) Các bệnh mắc kèm và thuốc điều trị bệnh mắc kèm (tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh thận mạn, bệnh tim mạch, thừa cân, béo phì. (3) Tuổi cao, giới nam.

#### II. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Triệu chứng gút ở người ghép tạng tương tự người bệnh gút thông thường, tuy nhiên thường biểu hiện nặng hơn, tấn xuất cơn gút cấp dày, tổn thương nhiều khớp, xuất hiện hạt tophi sớm [2].

#### III. CHẨN ĐOÁN BỆNH GÚT

Chẩn đoán bệnh gút ở người ghép thận vẫn áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán gút thông thường, quan trọng nhất là phân biệt **viêm khớp nhiễm khuẩn**.

##### 1. Cơn gút cấp xuất hiện lần đầu ở người không có tiền sử gút

Chẩn đoán phân biệt cơn gút cấp và viêm khớp nhiễm khuẩn bằng xét nghiệm

dịch khớp (tìm tinh thể urate) và nuôi cấy vi khuẩn.

##### 2. Cơn gút cấp xuất hiện sau ghép ở người có tiền sử gút

Nếu đợt viêm khớp cấp lần này giống cơn gút trước đây và không biểu hiện nhiễm khuẩn tại chỗ, thì nên điều trị gút ngay mà không cần nuôi cấy dịch khớp, nuôi cấy làm tri hoãn điều trị không cần thiết. Tuy nhiên, nếu nghi nhiễm khuẩn thì bắt buộc xét nghiệm dịch khớp.

#### IV. ĐIỀU TRỊ CƠN GÚT CẤP

##### 1. Áp dụng nguyên tắc điều trị gút cấp thông thường

Dùng thuốc chống viêm càng sớm càng tốt, đủ liều ngay từ đầu. Hiệu quả của bất động khớp, chườm mát và thuốc giảm đau (acetaminophen hoặc opioids) chưa xác minh rõ.

##### 2. Lưu ý bệnh mắc kèm trong điều trị gút ở người ghép thận

Bệnh mắc kèm và điều trị bệnh mắc kèm ảnh hưởng đến tính an toàn và/hoặc hiệu quả của các thuốc chống viêm ở người ghép thận: Chức năng thận ghép; Bệnh tim mạch và tăng huyết áp; Bệnh đường tiêu hóa (suy gan, loét dạ dày tá tràng...); Phổi hợp thuốc; đái tháo đường (kiểm soát kém); Dị ứng hoặc không dung nạp thuốc.

##### 3. Lựa chọn thuốc chống viêm

Có bốn nhóm thuốc chống viêm được lựa chọn là: glucocorticoid (GC), thuốc chống viêm không steroid (nonsteroidal

\*Bệnh viện Bạch Mai.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Mai

Email: maibmh@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

antiinflammatory drugs -NSAID), colchicine, kháng IL-1 $\beta$ .

### **3.1. Con gút cấp xuất hiện lần đầu ở người không có tiền sử gút**

**3.1.1. Có 1-2 khớp viêm:** hút dịch và tiêm GC nội khớp. Liều triamcinolone acetonide 40 mg cho khớp lớn, 30 mg cho khớp trung bình, 10 mg cho khớp nhỏ hoặc methylprednisolone acetate liều tương đương.

**3.1.2. Có >2 khớp viêm hoặc có 1-2 khớp viêm nhưng không thể tiêm GC nội khớp:** dùng thuốc chống viêm đường uống:

#### **3.1.2.1. Bậc 1 GC đường uống (prednison hoặc 1 GC tương đương)**

- **Prednison** 30-40 mg /ngày 1 lần, những bệnh nhân đang dùng GC để ức chế miễn dịch thì tăng thêm 40 mg/ngày trong 5 ngày hoặc đến khi giảm hẳn triệu chứng gút cấp.

- Giảm liều GC trong vòng 3-4 ngày để cắt hoặc đưa về liều ức chế miễn dịch duy trì (ở bệnh nhân đang dùng GC).

- Theo dõi chặt ở bệnh nhân suy tim, tăng huyết áp kiểm soát kém hoặc không dung nạp glucose.

#### **3.1.2.2. Bậc 2 colchicine hoặc NSAID liều thấp khi không đáp ứng hoặc chống chỉ định với GC**

**a. Colchicine** uống liều thấp nếu sớm <24h, hiệu quả của colchicine giảm khi chỉ định sau 24-36h, Không nên dùng colchicine khi đã khởi phát >36h.

Không nên dùng colchicine cho người đang dùng:

- Cyclosporine hoặc 1 thuốc ức chế mạnh cytochrom P450 CYP3A4

- Suy thận nặng (GFR < 30mL/phút/1,73m<sup>2</sup>)

- Suy gan từ trung bình đến nặng

- Suy cả thận và gan ở mọi mức độ

- Người đang dùng tacrolimus, liều colchicine theo chức năng thận:

- + GFR 45-60 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, liều colchicine: Ngày 1 với 0,6 mg (cho 0,3 mg tại thời điểm 0 và 0,3 mg sau 6-8h). Ngày 2 là 0,3 mg. Ngày 3 và 4 tổng 0,3 mg mỗi 2 ngày. Cứ như vậy đến khi các triệu chứng gút giảm dần. sau đó giảm xuống <0,15 mg mỗi 2 ngày và sau khỏi hoàn toàn 48h, dừng thuốc.

- + GFR từ 30-45 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, liều colchicine: Ngày 1 với <0,3 mg (0,15 mg tại thời điểm 0 và 0,15 mg sau 6-8h). Ngày 3 với 0,15 mg (ngày thứ 2 không). Cứ sau 3 ngày 0,15 mg đến khi hết triệu chứng cấp. Sau đó, giảm xuống không quá 0,075 mg mỗi 3 ngày, tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và đáp ứng với liều colchicine, sau khỏi hoàn toàn 48h, dừng thuốc.

- + **Không khuyến cáo colchicine tiêm tĩnh mạch vì tác dụng phụ nặng, thậm chí tử vong.**

**b. NSAID** cho bệnh nhân không thể dùng colchicine

- NSAID hiệu quả nhất khi bắt đầu điều trị sớm <48h sau khởi phát.

- Naproxen (500 mg 2 lần/ngày) hoặc indomethacin (50 mg x 3 lần/ngày).

- Liệu trình NSAID ngắn thường không gây hậu quả, sau khỏi hoàn toàn 48h, dừng thuốc.

- Tránh dùng NSAID ở bệnh nhân >60 tuổi; loét dạ dày hoạt động; bệnh tim mạch nặng hoặc dị ứng NSAID; suy thận (GFR <50 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>).

- **NSAID không được dùng kéo dài để dự phòng cơn gút cấp ở người ghép thận.**

#### **3.1.2.3. Bậc 3 GC tiêm cho người không thể uống và tiêm GC nội khớp**

**a. GC tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.** Liều lượng và thời gian dùng GC tiêm ở người ghép thận giống bệnh nhân không ghép.

**b. Anakinra:** kháng thụ thể IL-1 tác dụng ngắn, tiêm dưới da 100 mg/lần x  $\geq 3$  lần/ngày.

**c. Canakinumab:** kháng thể đơn dòng kháng IL-1 $\beta$  tác dụng kéo dài, không được khuyến cáo cho người ghép thận.

### 3.2. Con gút cấp xuất hiện sau ghép ở người có tiền sử gút

- Phác đồ như nêu trên nhưng cần nhắc các đặc điểm riêng của cơn gút trong tiền sử (thời gian kéo dài, đáp ứng tốt với loại thuốc nào...) để lựa chọn thuốc chống viêm và thời gian điều trị.

- Nếu bệnh nhân đang dùng colchicine (dự phòng hoặc điều trị), phải dùng colchicine và thay bằng GC uống hoặc tiêm cho đến khi cắt cơn gút cấp, sau đó tiếp tục dự phòng gút bằng colchicine.

- Nếu dự phòng gút bằng colchicine thất bại ở người không uống prednisone ức chế miễn dịch thì, chuyển dự phòng bằng prednisone liều thấp (2,5-7,5 mg/ngày).

- Đang dùng hạ AU (allopurinol, febuxostat, probenecid, lesinurad, benzbromarone, pegloticase) thì xuất hiện cơn gút cấp, vẫn tiếp tục dùng thuốc vì dùng thuốc làm tăng tái phát đợt gút cấp về sau. Chỉ dùng thuốc hạ AU nếu đợt gút cấp kèm tổn thương thận cấp, dùng đến khi GFR ổn định trở lại.

### 3.3. Trường hợp đặc biệt

#### 3.3.1. Con gút cấp kéo dài >2 tuần dù đã dùng đủ liều thuốc chống viêm

Cần xem xét lại chẩn đoán, nếu vẫn xác định cơn gút cấp, cần phối hợp các thuốc chống viêm, nếu bệnh nhân đáp ứng kém với colchicine hoặc NSAID thì thêm GC (uống/tiêm) hoặc anakinra.

**3.3.2. Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đồng thời.** Con gút cấp kèm nhiễm khuẩn toàn thân, phải tránh dùng GC và thuốc ức

chế IL-1 $\beta$ , chỉ nên dùng colchicine hoặc NSAID (nếu không có chống chỉ định).

## V. PHÒNG CƠN GÚT CẤP, NGĂN HỦY KHỚP VÀ TẠO HẠT TOPHI

### 1. Nguyên tắc

- Hạ AU bằng kết hợp thay đổi lối sống và dùng thuốc. Người ghép thận, tăng AU máu không triệu chứng thì không dùng thuốc hạ AU. Bệnh nhân thường xuyên bị cơn gút cấp hoặc có hạt tophi hoặc tổn thương khớp do gút thì dùng thuốc hạ AU.

- Mục tiêu giống ở bệnh nhân gút thông thường (AU máu <360 $\mu$ mol/L và <300 $\mu$ mol/L ở người có hạt tophi và/hoặc tổn thương khớp), nhưng đạt được AU mục tiêu ở người ghép thận khó hơn.

- Giảm cân, giảm/tránh bia rượu, nước giải khát có đường và thay cyclosporine bằng thuốc khác.

- Chọn thuốc hợp lý khi điều trị bệnh mắc kèm (tăng huyết áp, đái tháo đường, suy thận mạn, bệnh tim mạch). Nếu điều trị tăng huyết áp bằng thiazide hoặc lợi tiểu quai, thì có thể thay bằng **losartan** - thuốc duy nhất có tác dụng kép hạ huyết áp và tăng thải AU qua nước tiểu và/hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali.

- Kết hợp dự phòng tái phát cơn gút cấp trong những tháng đầu điều trị hạ AU.

### 2. Điều trị hạ acid uric bằng thuốc

Dùng thuốc hạ AU máu liên tục, chỉ dùng khi có tổn thương thận cấp. Có 3 nhóm thuốc hạ AU:

+ Thuốc ức chế xanthine oxyase (allopurinol và febuxostat)

+ Thuốc thải AU qua thận (probenecid, benzbromarone, losartan, lesinurad)

+ Uricase (pegloticase, rasburicase)

#### 2.1. Bạc 1 (đơn trị allopurinol)

- So với febuxostat, allopurinol rẻ hơn, ít biến cố tim mạch bất lợi hơn [3]. So với

thuốc thải AU, allopurinol dễ dùng hơn. Nên kiểm tra gen alen HLA-B\*58:01 cho bệnh nhân Trung Quốc, Thái Lan, Hàn Quốc vì có liên quan đến phản ứng quá mẫn nặng với allopurinol.

+ GFR >60 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, dùng allopurinol 100 mg/ngày và tăng 100 mg mỗi 2-4 tuần đến khi đạt được và duy trì AU mục tiêu. Liều khởi đầu thấp <100 mg làm giảm nguy cơ phản ứng bất lợi ở da hoặc quá mẫn allopurinol [4].

+ GFR từ 30-60 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, dùng allopurinol 50 mg/ngày và tăng dần trong 50 mg đến 4 tuần đến khi đạt được và duy trì AU mục tiêu.

+ GFR <30 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, liều 1,5mg/ngày trên mỗi mL/phút, tăng 50 mg sau 3-4 tuần đến khi đạt được và duy trì AU mục tiêu.

- Tránh dùng allopurinol và febuxostat ở người dùng azathioprine, do độc tính nặng trên tủy xương. Nếu cần, thay azathioprine bởi mycophenolate để tránh tương tác này.

## 2.2. Bậc 2 (đơn trị thuốc thải AU)

- Không dùng nạp allopurinol hoặc có alen HLA-B\*58:01, dùng probenecid hoặc benzbromarone nếu GFR ≥50 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>.

- Tránh dùng thuốc thải AU ở bệnh nhân có sỏi thận hoặc bệnh thận do AU, bài tiết quá nhiều AU qua nước tiểu. Không dùng benzbromarone ở người suy gan, không dùng probenecid ở bệnh nhân tăng AU niệu hoặc đang dùng D-penicillamine.

- **Benzbromarone** khi GFR >20 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, liều khởi đầu 25 mg/ngày, tăng dần 25-50 mg để đạt được và duy trì AU máu mục tiêu. Liều trung bình 100 mg/ngày, tối đa 200 mg/ngày.

- **Probenecid** dùng khi GFR >50 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>. Liều khởi đầu 250 mg x 2

lần/ngày và tăng mỗi 250 mg/3-4 tuần để đạt AU máu mục tiêu. Liều trung bình 500-1000 mg x 2 - 3 lần/ngày. Liều tối đa là 3 g/ngày.

- **Lesinurad** tránh dùng cho người ghép thận vì liên quan đến nguy cơ tổn thương thận cấp và tăng tạm thời creatinine máu.

## 2.3. Bậc 3 (kết hợp allopurinol và thuốc thải AU)

Khi đơn trị liệu đường uống ở liều cao nhất không đạt được AU máu mục tiêu.

## 2.4. Bậc 4 (đơn trị febuxostat)

Khi bậc 3 thất bại, dùng febuxostat cho người không dùng azathioprine và không có nguy cơ tim mạch cao. Liều khởi đầu 40 mg/ngày, tăng 40 mg mỗi 2-4 tuần đến khi đạt AU mục tiêu. Liều tối đa ở Mỹ và Canada 80 mg/ngày, Châu Âu 120 mg/ngày. GFR >30 mL/phút/1,73m<sup>2</sup> thì không cần giảm liều febuxostat, GFR từ 15-29mL/phút/1,73m<sup>2</sup> thì liều tối đa là 40mg/ngày [5].

## 2.5. Bậc 5 (đơn trị uricase, ít dùng)

Uricase (pegloticase, rasburicase) chỉ định cho bệnh nhân gút nặng khi không có lựa chọn nào khác

## 3. Dự phòng viêm khi bắt đầu điều trị hạ acid uric

Bằng thuốc chống viêm liều thấp (colchicine hoặc GC đường uống) không dùng NSAID. Kéo dài 3-6 tháng sau đạt được AU máu mục tiêu, không có hạt tophi hoặc tan hạt tophi ở bệnh nhân gút giai đoạn tiến triển.

## 3.1. Colchicine uống liều thấp

3.1.1. Chống chỉ định: xem phần 3.1.2.2. a.

3.1.2. Liều colchicine [6] liều 0,15-0,6 mg/ngày cách ngày, an toàn và hiệu quả.

- GFR >60 mL/phút/1,73m<sup>2</sup> và không có chống chỉ định, liều khởi đầu colchicine 0,3 mg/ngày và thận trọng điều chỉnh liều nếu có



con bùng phát; hiếm khi vượt quá 0,6mg/ngày.

- GFR từ 45-60 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, colchicine liều 0,3 mg/ngày.

- GFR từ 30-45 mL/phút/1,73m<sup>2</sup> liều 0,15 mg/ngày.

- Theo dõi chặt chẽ bệnh lý thần kinh (dị cảm, tê và/hoặc yếu) và/hoặc các triệu chứng tiêu hóa (đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn) và công thức máu, chức năng gan, thận.

### 3.2. Glucocorticoid uống liều thấp

- Những bệnh nhân không thể dùng colchicine, uống prednisone 2,5-7,5mg/ngày.

**3.3. Không dùng NSAID lâu dài dự phòng gút ở người ghép thận,** vì ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận làm giảm GFR và tăng độc thận của thuốc ức chế calcineurin.

### 4. Theo dõi đáp ứng với điều trị hạ acid uric ở người ghép thận

- Theo dõi nồng độ AU máu hàng tháng đến khi đạt AU mục tiêu. Sau đó theo dõi 3 tháng/lần trong năm đầu và 6 tháng/lần trong các năm sau.

- Dùng allopurinol hoặc febuxostat, theo dõi chức năng gan sau 3 tháng đầu điều trị, sau đó cứ sau 6-12 tháng/lần. Dùng benzbromarone, theo dõi chức năng gan hàng tháng.

- Dùng thuốc thải AU, theo dõi pH nước tiểu và nồng độ AU nước tiểu trong quá trình tăng liều thuốc thải AU và trong 6 tháng sau đạt AU máu mục tiêu. Độ pH nước tiểu <6,0 kéo dài cần điều chỉnh tăng pH nước tiểu ≥6,5 để thúc đẩy chuyển AU thành ion urate.

- Dùng colchicine: theo dõi CK máu 1-2 lần/năm, đặc biệt ở bệnh nhân có dùng statin.

- Những lợi ích lâm sàng của thuốc hạ AU không rõ ràng ngay, thường đạt sau 2-3

tuần kể từ khi bắt đầu hoặc chỉnh liều. Giảm tần suất cơn gút cấp hoặc mức độ nặng thường thấy sau 6-18 tháng, thậm chí lâu hơn trong trường hợp tan hạt tophi [7].

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lin H.Y., Rocher L.L., McQuillan M.A., et al. (1989).** Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *The New England journal of medicine*. 321(5):287-292.
2. **Burack D.A., Griffith B.P., Thompson M.E., et al. (1992).** Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporine. *The American journal of medicine*. 92(2):141-146.
3. **White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. (2018).** Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England journal of medicine*. 378(13):1200-1210.
4. **Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M.L., et al. (2017).** A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 76(9):1522-1528.
5. **Sofue T., Inui M., Hara T., et al. (2014).** Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients. *Drug design, development and therapy*. 8:245-253.
6. **Borstad G.C., Bryant L.R., Abel M.P., et al. (2004).** Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *The Journal of rheumatology*. 31(12):2429-2432.
7. **Becker M.A. (2019).** Kidney transplantation in adults: Hyperuricemia and gout in kidney transplant recipients. <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-hyperuricemia-and-gout-in-kidney-transplant-recipients>

## VIÊM KHỚP DO VIRUS

Bùi Hải Bình\*

### TÓM TẮT

Các bệnh nhiễm virus gây viêm khớp/ đau khớp phổ biến nhất bao gồm parvovirus, viêm gan B, viêm gan C, rubella, virus Epstein-Barr (EBV), alphavirus. Các triệu chứng thông thường bao gồm khởi phát đột ngột của đau/ viêm nhiều khớp có tính chất đối xứng. Các biểu hiện khớp nhìn chung ngắn dưới 6 tuần, không dai dẳng hoặc tái phát. Phương pháp tiếp cận chẩn đoán viêm khớp do virus: thiết lập chẩn đoán khi nghi ngờ nhiễm virus gợi ý (thường bắt đầu bằng xét nghiệm huyết thanh học) và đánh giá bệnh nhân bị viêm, đau nhiều khớp khi không nghi ngờ nhiễm virus cụ thể. Nếu nghi ngờ nhiễm virus, nên lấy máu ngay lập tức và sau đó khoảng hai đến ba tuần để phát hiện phản ứng kháng thể IgM và IgG. Xét nghiệm huyết thanh phải định hướng đến các loại virus cụ thể dựa trên dữ liệu dịch tễ và lâm sàng. Điều trị giảm triệu chứng và duy trì chức năng, phối hợp vật lý trị liệu khi cần thiết. Cần phối hợp với chuyên khoa về bệnh truyền nhiễm đặc biệt ở những bệnh nhân bị nhiễm virus mạn tính. Nhìn chung, không cần điều trị bằng thuốc kháng virus cụ thể vì bệnh hầu hết tồn tại trong thời gian ngắn và tự khỏi. Với các trường hợp ngoại lệ như viêm gan B, C và HIV, việc điều trị đặc hiệu là cần thiết và đem lại hiệu quả cao.

### SUMMARY

#### VIRAL ARTHRITIS

The most common viral infections causing arthritis and/ or arthralgias include parvovirus, hepatitis B/C, rubella, Epstein-Barr virus (EBV), alphaviruses. Common symptoms include the sudden onset of symmetric polyarticular arthralgias or arthritis. The musculoskeletal manifestations are generally shorter than 6 weeks, not persistent or recurrent. Approach for diagnosis of viral arthritis: establishing a diagnosis of suspected viral infection (usually starting with serological tests) and evaluating the patient with arthritis/ polyarticular joint pain when a specific viral infection is not suspected. If a viral infection is suspected, serum samples should be collected immediately and then approximately two to three weeks to detect IgM and IgG antibody responses. Serological testing should be directed to specific viruses based on epidemiological and clinical data. Treatment includes symptomatic relief and maintenance of function, combination of physical therapy when necessary. Collaborative management together with a specialist in infectious disease should be done, especially in patients with chronic viral infections. In general, there is no need for specific antiviral treatment, since the disease is short-lived and resolves itself. Exceptions include hepatitis B and C and HIV, specific treatment is necessary and highly effective.

\*Khoa Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai,

\*\*Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Hải Bình

Email: bsbinhnt25noi@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 22.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp và đau khớp là những triệu chứng tương đối phổ biến sau nhiễm virus với đặc điểm thường là khởi phát đột ngột, tồn tại trong một thời gian ngắn và không hay tái phát. Các virus thường gặp gây viêm

khớp và /hoặc đau khớp bao gồm parvovirus, rubella, viêm gan B, viêm gan C, virus Epstein-Barr (EBV), alphavirus và virus Zika. Các virus khác như quai bị, enterovirus và virus herpes ít gây ảnh hưởng đến khớp. Virus SARS-CoV- 2 có tỷ lệ gây đau khớp/ đau cơ từ 6 - 65% tùy theo các nghiên cứu.

**Sinh bệnh học:** Virus có thể gây ra các triệu chứng tại khớp bằng cách xâm nhập trực tiếp vào các tế bào hoặc mô khớp, hoặc hình thành phức hợp miễn dịch, và trực tiếp hoặc gián tiếp gây ra rối loạn miễn dịch. Các cơ chế này phụ thuộc vào các yếu tố vật chủ, bao gồm tuổi tác, giới tính, di truyền, tiền sử mắc bệnh truyền nhiễm và đáp ứng miễn dịch của cá thể. Mặc dù có thể gây các triệu chứng ở khớp, nhưng không có loại virus nào được xác định có liên quan chặt chẽ đến một số bệnh khớp viêm mạn tính phổ biến như viêm khớp dạng thấp hay lupus ban đỏ hệ thống.

Các cơ chế chính của viêm khớp do virus bao gồm:

**Xâm nhập trực tiếp:** Virus có thể xâm nhập trực tiếp vào khớp, dẫn đến viêm màng hoạt dịch hoặc các mô khớp khác. Đây có thể là cơ chế được virus rubella và vaccin rubella gây ra. Các loại virus khác như parvovirus, enterovirus đều đã được phân lập từ dịch khớp. Alphavirus gây ra các triệu chứng khớp chủ yếu do virus tồn tại dai dẳng trong các đại thực bào màng hoạt dịch, gây ra phản ứng miễn dịch chống virus từ đó dẫn đến các triệu chứng viêm khớp. Các đại thực bào này tiết ra các chất trung gian gây viêm liên quan đến tập trung và kích hoạt đại thực bào như chemokine, interleukin (IL) -8 và cytokine interferon kháng virus.

**Sự hình thành phức hợp miễn dịch:** Các hạt virus (tập hợp các virus hoặc kháng nguyên virus) có thể đóng vai trò là thành

phần kháng nguyên của các phức hợp miễn dịch được hình thành do phản ứng vật chủ đối với nhiễm virus. Những phức hợp miễn dịch này có thể lắng đọng ở khớp và da, dẫn đến đau khớp, viêm khớp và phát ban. Kiểu gây bệnh này phổ biến trong các trường hợp nhiễm viêm gan B, alphavirus, viêm gan C (thường thông qua sự hình thành của các cryoglobulin) và parvovirus. Các kháng thể chống lại các kháng nguyên virus cũng có thể phản ứng chéo với các kháng nguyên mô.

**Virus tiềm ẩn và rối loạn miễn dịch:** Virus có thể tồn tại dai dẳng trong tế bào mà không gây hại cho tế bào chủ, khi đó các tế bào chủ vẫn hoạt động trao đổi chất, trình diện kháng nguyên virus trên bề mặt tế bào của chúng. Hậu quả là những kháng nguyên này trở thành mục tiêu cho hệ thống miễn dịch, dẫn đến sự phát triển của các phản ứng viêm mạn tính. Tình trạng này chưa được ghi nhận xảy ra ở các mô màng hoạt dịch ở người nhưng đã được quan sát ở động vật nhiễm lentivirus, ví dụ viêm khớp mạn tính ở dê. Ngoài ra, việc các yếu tố của hệ miễn dịch nhiễm virus trực tiếp có thể dẫn đến rối loạn miễn dịch nguyên phát, cuối cùng có thể tạo ra các triệu chứng của bệnh tự miễn và bệnh viêm khớp. Ở những bệnh nhân mắc bệnh tự miễn như viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, việc sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch như các thuốc ức chế yếu tố hoại tử u (TNF) hoặc ức chế tế bào B như rituximab là yếu tố tiềm năng gây tái hoạt các virus gây bệnh đang còn tiềm ẩn. Các loại virus thường gặp nhất dạng này là virus varicella-zoster, viêm gan B và C, virus Epstein-Barr (EBV)...

## II. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Các triệu chứng cơ xương khớp có thể là dấu hiệu báo trước, hoặc là triệu chứng đi

kèm với các triệu chứng lâm sàng đầu tiên của nhiễm virus. Các khớp viêm thường xảy ra ở nhiều khớp, đối xứng, có thể chỉ biểu hiện đau khớp hoặc viêm khớp thực sự giống như một bệnh khớp viêm mạn tính. Viêm khớp thực sự hay gặp sau nhiễm viêm gan B, C, HIV... trong khi đau khớp hay gặp hơn ở nhóm nhiễm EBV, Herpes, viêm gan A, sởi, rubella... Các khớp tổn thương có xu hướng khởi phát đột ngột, diễn ra trong thời gian tương đối ngắn, tính bằng đơn vị ngày như trong nhiễm virus EBV, viêm gan A, viêm gan B; kéo dài hàng tuần như khi nhiễm viêm gan B, C, sởi, quai bị; hoặc các biệt kéo dài hàng tháng khi nhiễm RRV (Ross river virus) hay một số trường hợp viêm gan C mạn tính. Đau khớp và viêm khớp nhìn chung không kéo dài hoặc tái phát trong phần lớn các trường hợp nhiễm virus; ngoại trừ do một số loại virus rubella, parvovirus, chikungunya và các alphavirus khác gây ra. Tuy nhiên, ngay cả trong các trường hợp triệu chứng dai dẳng hoặc tái phát, viêm khớp do virus thường không dẫn đến viêm khớp mạn tính kéo dài và phá hủy khớp, ngoại trừ một số trường hợp nhiễm virus chikungunya.

Về toàn trạng bệnh nhân có thể gặp triệu chứng giống cúm như sốt, đau mỏi người, nổi hạch, phát ban. Ở một số chủng virus cụ thể có thể gây các triệu chứng gợi ý đặc trưng, như phát ban điển hình do rubella, phát ban vùng mặt đặc trưng do parvovirus B19, viêm tuyến nước bọt mang tai do virus quai bị, vàng da trong viêm gan B/ viêm gan C, hạch cổ trong nhiễm EBV hoặc liên quan đến tiền sử rõ ràng như đau khớp, viêm khớp khởi phát sau khi tiêm vắc-xin rubella, gần

đây có đi du lịch khu vực đang lưu hành dịch do virus.

### III. CẬN LÂM SÀNG

Kết quả xét nghiệm thông thường không đặc hiệu và có thể bình thường, ít có giá trị trong việc phân biệt viêm khớp do virus với các tình trạng viêm khớp khác: thường ít khi có thay đổi về số lượng bạch cầu ngoại biên, mặc dù một số bệnh nhiễm virus có liên quan đến tăng nhẹ bạch cầu hoặc giảm bạch cầu. Các xét nghiệm chức năng gan có thể thay đổi khi bị nhiễm trùng do virus gây bệnh gan (ví dụ: virus viêm gan B, C, parvovirus và EBV). Xét nghiệm bổ thể có thể thấp.

Xét nghiệm dịch trong khớp thường không đặc hiệu, ngoại trừ một số trường hợp nuôi cấy phân lập virus có thể có kết quả dương tính. Số lượng bạch cầu dịch khớp có thể tăng lên, đôi khi ở mức khá cao; tuy nhiên cũng có thể bình thường. Có thể có tăng ưu thế bạch cầu đa nhân hoặc tế bào lympho, tùy thuộc vào nguyên nhân của virus và các yếu tố khác, bao gồm cả mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Các xét nghiệm đặc hiệu bao gồm huyết thanh chẩn đoán và phân lập virus sẽ trình bày ở phần dưới.

### IV. CHẨN ĐOÁN

**Nguyên tắc:** nên nghĩ tới bệnh nhân có triệu chứng đau khớp, viêm khớp do nhiễm virus nếu các triệu chứng tồn tại dưới sáu tuần hay ở những người bị đau nhiều khớp mà không có viêm bao hoạt dịch. Cần lưu ý tới các triệu chứng lâm sàng đi kèm đặc trưng cho mỗi loại virus riêng biệt. Thường có hai thành phần trong phương pháp tiếp cận chẩn đoán viêm khớp do virus: thiết lập

chẩn đoán khi nghi ngờ nhiễm virus gợi ý (thường bắt đầu bằng xét nghiệm huyết thanh học) và đánh giá bệnh nhân bị viêm, đau nhiều khớp khi không nghi ngờ nhiễm virus cụ thể.

Trong nhiều trường hợp, việc chẩn đoán viêm khớp do virus được thực hiện khó khăn bởi các đặc điểm chung sau đây của viêm khớp do virus: không có dạng biểu hiện riêng biệt điển hình của viêm khớp do virus; nhiều dấu hiệu và triệu chứng không đặc hiệu (ví dụ: sốt, đau khớp, phát ban), có thể gặp ở nhiều bệnh khác nhau; viêm khớp có thể xảy ra trước khi xuất hiện các dấu hiệu chính của nhiễm virus (ví dụ, trước khi xuất hiện vàng da do nhiễm virus viêm gan B); bằng chứng nhiễm virus (phân lập virus hoặc huyết thanh chẩn đoán) thường khó ghi nhận.

#### **Phương pháp tiếp cận chẩn đoán**

Ở những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm virus cụ thể: dựa trên biểu hiện lâm sàng hoặc các đặc điểm dịch tễ học (ví dụ: cư trú hoặc đi đến một khu vực lưu hành hoặc có phơi nhiễm tiềm năng với một trong những virus gây bệnh, ví dụ HIV, EBV, hoặc virus viêm gan), cần thực hiện xét nghiệm huyết thanh học và giới hạn việc thực hiện các xét nghiệm ban đầu đối với các virus nghi ngờ (không làm xét nghiệm tràn lan nhiều chủng virus gây tốn kém). Nên lấy mẫu huyết thanh ngay lập tức và lấy mẫu thứ hai sau đó khoảng hai đến ba tuần để phát hiện phản ứng kháng thể IgM pha cấp và sự chuyển sang đáp ứng tăng IgG pha muộn. Tất cả các bệnh nhân bị viêm khớp thực sự cần chọc hút dịch khớp (nếu có) và phân tích dịch khớp, bao gồm đếm số lượng bạch cầu, tìm kiếm tinh thể, nhuộm Gram và nuôi cấy vi khuẩn

thường quy để chẩn đoán loại trừ các bệnh nhiễm khuẩn, bệnh viêm khớp do vi tinh thể.

Đối với những trường hợp viêm khớp chưa rõ nguyên nhân, có thể là tình trạng khởi đầu của một số bệnh đặc hiệu như viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống... cần làm xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, phân tích nước tiểu, tốc độ máu lắng, protein C phản ứng (CRP), các xét nghiệm chức năng gan, CK, cùng với xét nghiệm đặc hiệu cho bệnh như yếu tố dạng thấp RF, anti CCP, kháng thể kháng nhân...

Trong trường hợp xét nghiệm âm tính với một số yếu tố gợi ý nguyên nhân virus cụ thể (ví dụ men gan bình thường không gợi ý tới virus viêm gan) và xét nghiệm âm tính cho nguyên nhân viêm khớp khác (viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống), chúng ta cần làm xét nghiệm huyết thanh học đối với viêm gan B, viêm gan C, EBV, Parvovirus B19 và một số virus khác (nếu có triệu chứng gợi ý).

Những bệnh nhân không tìm thấy nguyên nhân và các biểu hiện lâm sàng tự hết sau khoảng thời gian từ hai đến sáu tuần thì không cần làm xét nghiệm thêm. Những bệnh nhân bị viêm màng hoạt dịch dai dẳng không rõ nguyên nhân chưa đáp ứng với điều trị nội khoa, xét nghiệm huyết thanh học và nuôi cấy âm tính thì cần sinh thiết màng hoạt dịch để làm xét nghiệm mô bệnh học cũng như phân lập virus. Lưu ý trong thực hành lâm sàng thường quy, dịch khớp thường không được gửi để phân lập virus do vấn đề chi phí, bảo hiểm và sự khó khăn trong phân lập. Tuy nhiên, trong các trường hợp cá biệt, nếu các triệu chứng vẫn tồn tại và chưa có chẩn đoán xác định, có thể gửi dịch khớp để

phân lập virus hoặc xét nghiệm virus bằng kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase (PCR).

#### **Xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán**

Xét nghiệm huyết thanh học là phương tiện phổ biến nhất để tìm virus gây bệnh. Chẩn đoán huyết thanh học dựa trên hai bước của phản ứng của hệ miễn dịch đối với tình trạng nhiễm virus: lần đầu tiên tiếp xúc với virus dẫn đến sự hình thành IgM cho đáp ứng pha cấp, và lần hai sau đó khoảng hai đến ba tuần. Xét nghiệm huyết thanh phải được định hướng vào việc nghi ngờ chủng loại virus nhất định dựa trên các dữ liệu dịch tễ và lâm sàng. Sự xuất hiện kháng thể IgM ở giai đoạn cấp, theo sau đó là sự hiện diện của kháng thể IgG chống lại virus nghi ngờ sẽ cho phép xác nhận virus gây bệnh. Nếu việc lấy mẫu xét nghiệm kháng thể IgM muộn thì nồng độ IgG của lần lấy mẫu sau tăng hơn bốn lần nồng độ IgG của lần lấy mẫu trước cũng gợi ý tới một nhiễm virus gần đây. Ngoài ra, sự tăng này cũng phản ánh tình trạng tái nhiễm virus hoặc tái phát nhiễm trùng. Trường hợp nồng độ kháng thể IgG tồn tại ở mức độ ổn định (không tăng hoặc tăng dưới 4 lần so với lần xét nghiệm trước đó) thì không được dùng để chẩn đoán xác định nhiễm virus mới.

**Tiêu chuẩn chẩn đoán huyết thanh trường hợp nhiễm virus cấp (yêu cầu sự thay đổi giữa 2 lần xét nghiệm pha cấp và pha muộn)**

| <b>Pha cấp</b>                            | <b>Pha muộn</b> |
|-------------------------------------------|-----------------|
| IgM + và IgG -                            | IgM + và IgG +  |
| IgM - và IgG -                            | IgM + và IgG +  |
| IgM + và IgG -                            | IgM - và IgG +  |
| Hoặc IgG lần sau tăng gấp 4 lần lần trước |                 |

Đối với mỗi virus sẽ có các phương pháp huyết thanh chẩn đoán nhiễm virus cụ thể, ví dụ xét nghiệm virus viêm gan B cần làm HbsAg, anti HBc (IgM, IgG), HBV DNA, viêm gan C cần làm anti HCV, HCV RNA.

#### **Phân lập virus**

**Phân lập virus từ khớp:** Chỉ một số lượng nhỏ virus trực tiếp lây nhiễm vào khớp và việc phân lập virus trong những trường hợp này không được thực hiện thường quy, mặc dù có thể cho phép chẩn đoán chủng virus. Mô bệnh phẩm có thể là dịch khớp hoặc sinh thiết màng hoạt dịch khớp. Lưu ý trong thực hành lâm sàng thông thường, dịch khớp thường không được gửi để phân lập virus do chi phí, bảo hiểm và khó phân lập được virus.

Sinh thiết màng hoạt dịch khớp để phân lập virus có thể được thực hiện trong trường hợp bệnh nhân bị viêm màng hoạt dịch dai dẳng không rõ nguyên nhân chưa đáp ứng với điều trị nội khoa. Các virus phổ biến có thể được tìm là viêm gan B và C, parvovirus và alphavirus.

**Phân lập virus từ các mô khác:** Ở những bệnh nhân mắc bệnh nguyên nhân không rõ mặc dù có đã áp dụng các kỹ thuật huyết thanh học, phân tử và phân lập virus từ dịch khớp và mô, có thể thử nuôi cấy virus từ các bộ phận khác của cơ thể. Đối với các trường hợp phân lập virus được coi là căn nguyên gây bệnh rõ ràng (ví dụ rubella, alphavirus), việc xác định virus cung cấp bằng chứng về nguyên nhân của bệnh. Ngược lại, không có mối liên quan rõ ràng giữa các triệu chứng khớp với sự phân lập được các virus phổ

biến như enterovirus (phân lập từ phân) hoặc EBV (phân lập từ máu hay nước bọt).

Vai trò của phát hiện DNA virus: Phát hiện DNA virus trong màng hoạt dịch hoặc dịch khớp thường không được chỉ định trong thực hành lâm sàng thông thường.

### CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Bệnh nhân đau hay viêm khớp không có mối liên quan rõ ràng với nhiễm virus cụ thể nên được hướng tới chẩn đoán phân biệt với những nguyên nhân khác thường gặp, đặc biệt là viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống và viêm khớp tự phát thiếu niên ở giai đoạn khởi phát.

Những bệnh nhân viêm màng hoạt dịch với thời gian dưới sáu tuần hoặc đau nhiều khớp mà không có viêm màng hoạt dịch thì cần xem xét căn nguyên virus. Nhiễm trùng Mycoplasma cũng cần được xem xét nếu các xét nghiệm đặc hiệu cho bệnh khớp tự miễn cũng như virus âm tính và bệnh nhân có tình trạng giảm bạch cầu kéo dài.

### ĐIỀU TRỊ

Điều trị trong đau khớp, viêm khớp do virus nhằm giảm các triệu chứng và duy trì chức năng. Bệnh nhân nên được điều trị bằng thuốc giảm đau nếu không có chống chỉ định (ví dụ paracetamol) và thuốc chống viêm không steroid (NSAID) với liều thường được sử dụng. Vật lý trị liệu có thể được áp dụng nhằm duy trì hoặc cải thiện chức năng.

Không dùng glucocorticoids đường toàn thân hay tiêm nội khớp vì ít tác dụng và việc sử dụng glucocorticoids có thể làm hạn chế chẩn đoán chính xác. Liệu pháp truyền

globulin miễn dịch (IVIG) có thể được sử dụng ở một số trường hợp bệnh nhân nhiễm virus nhất định, ví dụ nhiễm parvovirus mạn tính phức tạp do thiếu máu, điều trị dự phòng sau mắc bệnh sởi nếu bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch hoặc không do miễn dịch, và trong một số bệnh nhiễm virus đường ruột enterovirus.

Phối hợp với chuyên khoa Truyền nhiễm trong chẩn đoán, điều trị bệnh có tầm quan trọng đặc biệt ở những bệnh nhân bị nhiễm virus mạn tính. Tuy nhiên, nhìn chung không cần điều trị bằng thuốc kháng virus cụ thể vì đa số trường hợp đau khớp, viêm khớp do virus có thời gian bệnh ngắn và tự khỏi. Với bệnh nhân viêm gan B, C và nhiễm HIV, việc điều trị đặc hiệu là cần thiết và đem lại hiệu quả cao.

Một số lưu ý có liên quan đến việc điều trị viêm khớp, đau khớp do nhiễm virus:

- Viêm gan B: nhiễm virus viêm gan B mạn tính và các hội chứng lâm sàng như viêm đa giác mạc, viêm cầu thận và hội chứng cryoglobulinemia hỗn hợp, có thể cần phải phối hợp điều trị hội chứng miễn dịch với điều trị virus đặc hiệu.

- Viêm gan C: Bệnh nhân bị viêm gan C mạn tính có thể mắc các bệnh kèm theo như hội chứng cryoglobulin máu hỗn hợp, viêm mạch, viêm khớp, bệnh thận và các biểu hiện khác. Điều trị những hội chứng kèm theo này có thể cần thiết ngoài liệu pháp chống lại virus viêm gan C. NSAID và hydroxychloroquine có thể hữu ích cho các biểu hiện khớp mạn tính, nhưng cần lưu ý

các tác dụng phụ của thuốc trong bối cảnh bệnh viêm gan do virus.

- Virus sốt xuất huyết (Dengue virus) và nghi ngờ nhiễm alphavirus ở vùng dịch tễ sốt xuất huyết: không nên sử dụng aspirin và các NSAID khác cho đến khi bệnh nhân sốt  $\geq 48$  giờ và không có dấu hiệu cảnh báo nào về sốt xuất huyết nặng.

- Nhiễm HIV: Bệnh nhân nhiễm HIV cần điều trị nhiễm virus nguyên phát. Ở những bệnh nhân bị viêm khớp có nhiễm HIV, với triệu chứng viêm khớp nhẹ đến trung bình có thể đáp ứng với NSAID. Glucocorticoids liều thấp, hydroxychloroquine hoặc sulfasalazine có thể được sử dụng cho những người bị viêm khớp nặng hơn hoặc kéo dài nhưng hiếm khi cần thiết. Methotrexate có thể được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân HIV kèm viêm khớp phản ứng/ hoặc viêm khớp vẩy nến.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Naides SJ, Schnitzer TJ. Viral arthritis.** In: Textbook of Rheumatology, Kelley WN, Harris ED, Budd RC, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2005.
2. **Moore Terry L. Viral arthritis:** Approach to evaluation and management. Uptodate, last updated: Feb 11, 2019.
3. **Cipollaro L, Giordano L, Padulo J et al.** Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. Journal of Orthopaedic Surgery and Research (2020) 15:178.
4. **Marks Michael, Marks Jonathan L.** Virus arthritis. Clinical Medicine 2016, No 2: 129-34.
5. **Holland R, Barnsley Lara, Barnsley Leslie.** Virus arthritis. Australian Family Physician Vol 42, No 11, November 2013.
6. **Suhrbier A, Linn ML.** Clinical and pathological aspects of arthritis due to Ross River virus and other alphaviruses. Curr Opin Rheumatol 2004; 16:374–79.



## LOÃNG XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH THẬN MẠN TÍNH: TỪ CƠ CHẾ BỆNH SINH ĐẾN Y HỌC BẰNG CHỨNG

Hoàng Văn Dũng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Cơ chế rối loạn khoáng hóa và chuyển hóa xương ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn rất phức tạp, xuất phát từ sự tương tác qua lại chặt chẽ giữa thận, tuyến cận giáp trạng, xương, ruột và hệ tuần hoàn. Bình thường có sự kiểm soát ổn định hằng định nội môi trong cơ thể. Khi mức lọc cầu thận dưới 60 mL/phút sẽ xuất hiện một số rối loạn về nồng độ các chất như FGF 23, nồng độ calci, phopho, PTH và vitamin D huyết thanh, dẫn tới các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh lý rối loạn chuyển hóa và khoáng hóa xương ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính như: cường cận giáp thứ phát, nhuyễn xương, loãng xương, nang xương xơ hóa dạng viêm, bệnh xương bất hoạt ...

**Từ khóa:** Loãng xương, cường cận giáp thứ phát, bệnh thận mạn tính.

### SUMMARY

#### OSTEOPOROSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO EVIDENCE BASED MEDICINE

The pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) is complex and involves a number of feedback

loops between the kidney, the parathyroid glands, bone, intestine, and the vasculature. While most elements of CKD-MBD are usually present when the glomerular filtration rate (GFR) falls below 60 mL/min, some components may be observed earlier in the course of CKD and precede the onset of clinically detectable abnormalities in FGF23 secretion, serum phosphorus, calcium, PTH, and vitamin D, decreased bone formation rates, and vascular calcification. KDIGO recommends that three parameters (bone turnover, mineralization, and volume) are used to assess CKD-MBD such as: Osteoporosis, Osteomalacia, Adynamic bone disease, Osteitis fibrosa cystica ...

**Keywords:** CKD-MBD, osteoporosis, secondary hyperparathyroidism

#### I. RỐI LOẠN KHOÁNG HÓA VÀ CHUYỂN HÓA XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH THẬN MẠN TÍNH: (CKD-MBD: CHRONIC KIDNEY DISEASE-MINERAL AND BONE DISORDER)

Bệnh thận mạn thường có rối loạn chuyển hóa chất khoáng và chuyển hóa xương, có biểu hiện là một hoặc phối hợp của 3 rối loạn như sau:

- Bất thường nồng độ Calci, Phospho, Hormon tuyến cận giáp (PTH), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF 23) và chuyển hóa Vitamin D.
- Bất thường về chu chuyển xương, độ khoáng hóa, mật độ và sức mạnh của xương.
- Sự vôi hóa ngoài hệ xương (mạch máu và mô mềm...)

<sup>1</sup>Bệnh viện Bạch Mai;

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Đức Giang, Hà Nội

<sup>3</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Dũng

Email: dungnoitru26@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

### **1.1. Bất thường nồng độ Calci, Phospho, Hormon tuyến cận giáp (PTH), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF 23) và chuyển hóa Vitamin D**

Cơ chế rối loạn khoáng hóa và chuyển hóa xương ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn rất phức tạp, là cơ chế feedback qua lại giữa thận, tuyến cận giáp trạng, xương, ruột và hệ tuần hoàn. Hầu hết các rối loạn xảy ra khi mức lọc cầu thận dưới 40mL/phút, một số yếu tố diễn ra sớm hơn, trước khi có biểu hiện trên lâm sàng như sự gia tăng nồng độ FGF 23, giảm chu chuyển tạo xương, vôi hóa lòng mạch diễn ra trước khi phát hiện bất thường về nồng độ calci, phospho, PTH và vitamin D huyết thanh

Theo kết quả nghiên cứu của Levin A và cộng sự trên 1814 bệnh nhân CKD tại Mỹ năm 2004, cho thấy nồng độ 1,25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub> giảm ở tất cả các đối tượng, trong đó 13% ở đối tượng có mức lọc cầu thận > 80 mL/phút, > 60% ở đối tượng có mức lọc cầu thận (MLCT) < 30mL/phút. Nồng độ PTH tăng cao (> 65 pm/dl) xảy ra 12% ở đối tượng có MLCT > 80mL/phút. Nồng độ calci và phospho giữ ở mức bình thường cho đến khi MLCT < 40 mL/phút [1]

**Cơ chế và biểu hiện rối loạn khoáng hóa xương bao gồm:**

- **Cường cận giáp thứ phát:** là một trong những biểu hiện chính của CKD-MBD, thường khởi đầu rất sớm trong quá trình mắc bệnh lý thận mạn (CKD), tỉ lệ gia tăng theo mức độ giảm mức lọc cầu thận và bắt đầu ở ngưỡng < 60 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>. Cường cận giáp thứ phát xảy ra sau sự đáp ứng của một loạt các rối loạn, từ đó khởi phát và duy trì gia tăng sự bài tiết hormon tuyến cận giáp PTH. Các rối loạn khởi phát gồm: Phospho không được đào thải; Giảm nồng độ calci ion hóa; Giảm nồng độ 1,25 dihydroxyvitamin D

(calcitriol); Tăng nồng độ FGF 23; Giảm bộc lộ receptor của vitamin D (VDRs) và receptor nhạy cảm calci của tuyến cận giáp (CaSRs), receptor của FGF.

Một số nghiên cứu gần đây đã chứng minh FGF 23 là yếu tố trung tâm trong điều hòa bình ổn calci-phospho- vitamin D, FGF 23 gia tăng nhanh trong bệnh lý CKD và dẫn tới cường cận giáp thứ phát, đây cũng là thách thức cho các khuyến cáo điều trị cường cận giáp thứ phát do thận hiện nay[2].

- **Giảm đào thải phospho và tăng nồng độ phospho máu:** giảm đào thải phospho được cho là yếu tố kích hoạt khởi phát các rối loạn khoáng hóa khác trong CKD và xuất hiện sớm khi MLCT giảm. Giảm đào thải phospho và tăng phospho máu đóng vai trò quan trọng dẫn tới cường cận giáp thứ phát với cơ chế: Giảm nồng độ calci máu; Giảm tổng hợp 1,25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>; Tăng khả năng bộc lộ gene PTH để tăng bài tiết PTH; Kích thích tăng bài tiết FGF 23

Tăng phospho máu gây hậu quả lên hệ thống tim mạch, kích thích chuyển dạng tế bào cơ trơn nội mạch đóng góp vào quá trình vôi hóa mạch máu và xơ cứng động mạch.

- **Giảm vitamin D hoạt động:** nồng độ calcitriol giảm mạnh khi MLCT < 60 mL/phút. Tình trạng giảm calcitriol là do tăng nồng độ FGF 23 và do tăng nồng độ phospho máu dẫn tới ức chế tổng hợp calcitriol bằng cách ức chế men 1-alpha-hydroxylase hoạt động. Khi nồng độ calcitriol giảm có liên quan mật thiết làm tăng nồng độ PTH. Do vậy, khi sử dụng calcitriol cho bệnh nhân suy thận giai đoạn sớm sẽ làm đảo ngược được tình trạng cường cận giáp thứ phát sớm.

- **Rối loạn cân bằng nồng độ calci:** tăng hay giảm nồng độ calci máu đều đóng vai trò quan trọng góp phần làm tăng biến cố tim

mạch và tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân CKD. Calci toàn phần huyết thanh giảm là do tình trạng tăng nồng độ phospho máu, giảm calcitriol, giảm hoạt tính của PTH trên xương dẫn tới kích thích làm tăng PTH và rối loạn chu chuyển xương. Mặt khác tăng calci máu là nguyên nhân của tình trạng vôi hóa ngoài xương. Khi nồng độ calci ion hóa thay đổi sẽ được cảm nhận bởi receptor nhạy cảm calci của tế bào cận giáp trạng (CaSR) để từ đó tăng hay giảm bài tiết PTH. Trong CKD, số lượng CaSR suy giảm và có sự tăng sinh quá sản tuyến cận giáp, điều này có liên quan do tăng nồng độ phospho máu. Sự suy giảm số lượng receptor của CaSR dẫn tới việc mất cân đối điều tiết PTH, PTH sẽ tăng lên thậm chí ngay cả khi nồng độ calci máu tăng cao.

Ứng dụng vai trò của CaSR trong điều trị cường cận giáp thứ phát và tăng calci máu được sử dụng hoạt chất làm tăng tính nhạy cảm của CaSR (Calcimetic Agent: cinacalcet hydrochloride 30-90mg).

- **Tăng nồng độ FGF 23:** là yếu tố then chốt trong việc điều chỉnh nồng độ phospho máu do tác dụng làm giảm tái hấp thu phospho ở ống thận, tăng bài tiết phospho nước tiểu, giảm hấp thu ở ruột do ức chế tổng hợp calcitriol. FGF 23 được bài tiết bởi tế bào xương và tạo cốt bào. Trong CKD, nồng độ FGF 23 tăng lên do giảm MLCT và được phát hiện rất sớm trước khi phát hiện rối loạn calci/phospho, vitamin D và PTH. FGF 23 có liên quan đến tăng nguy cơ biến cố tim mạch và đột tử ở bệnh nhân CKD. Nghiên cứu cũng chỉ ra FGF 23 liên quan trực tiếp tới việc phì đại cơ tim thất trái, làm rối loạn kênh calci/na ở ống lượn gần và nội mạch.

**1.2. Bất thường về chu chuyển xương, độ khoáng hóa, mật độ và sức mạnh của xương**

Tiêu chuẩn vàng cho việc chẩn đoán và phân loại bệnh lý xương do CKD là sinh thiết xương, tuy nhiên đây là thủ thuật xâm lấn, chi phí tốn kém và khó thực hiện. Tuy nhiên, hiện nay đã có nhiều dấu ấn chu chuyển xương được sử dụng để chẩn đoán, theo dõi chu chuyển xương. Ở người khỏe mạnh và loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, một cặp dấu ấn chu chuyển xương gồm CTX và P1NP hoặc Osteocalcin được khuyến cáo áp dụng. Trong bệnh lý CKD, các dấu ấn đều có những hạn chế. Trong đó, hormon cận giáp trạng PTH và BSAP (Bone Specific Alkaline Phosphatase) là 2 dấu ấn chu chuyển xương được khuyến cáo áp dụng trong chẩn đoán và theo dõi bệnh lý xương do CKD. Tổ chức KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) đã đưa ra 3 yếu tố cấu thành để đánh giá phân loại bệnh lý xương do CKD gồm: chu chuyển xương, độ khoáng hóa xương và thể tích xương. Những biểu hiện của bệnh lý xương do CKD bao gồm:

- **Nang xương xơ hóa dạng viêm (Osteitis fibrosa cystica):** là biểu hiện của quá trình tăng tốc độ chu chuyển xương quá mức bởi cường cận giáp thứ phát dẫn tới hủy xương và tạo hốc, nang trong xương

- **Bệnh xương bất hoạt (Adynamic bone disease):** là tình trạng giảm tốc độ chu chuyển xương, hay thậm chí xương không có chu chuyển. Ở những bệnh nhân này cho thấy có bằng chứng giảm hoặc mất quá trình tu sửa xương, giảm tạo xương và khoáng hóa xương. Nguyên nhân chính là do sự lắng đọng aluminum, ức chế quá độ tuyến cận giáp không bài tiết PTH ở những bệnh nhân lọc màng bụng hoặc chạy thận chu kỳ. Bệnh có thể do điều trị bằng calcitriol và vitamin D.

- **Nhuuyễn xương (Osteomalacia):** là tình trạng giảm tốc độ chu chuyển xương kết hợp

với tình trạng giảm khoáng hóa. Trong nhuyễn xương, thời gian khoáng hóa kéo dài > 100 ngày so với bình thường là < 35 ngày. Nhuyễn xương trong CKD ngày nay ít gặp hơn do có sự cải thiện dịch lọc hạn chế sự lắng đọng aluminum.

- **Loạn dưỡng xương hỗn hợp do ure máu (Mixed uremic osteodystrophy):** là tình trạng kết hợp giữa tăng và giảm tốc độ chu chuyển xương, khoáng hóa xương thì bình thường. Biểu hiện trên lâm sàng và cận lâm sàng phong phú như gãy xương, đau xương, giảm mật độ và cấu trúc xương... Tỷ lệ tăng chu chuyển xương (Osteitis fibrosa cystica) và giảm chu chuyển xương (Adynamic bone disease) thay đổi giữa các quần thể theo khu vực địa lý: Theo nghiên cứu tại Thái Lan trên 56 bệnh nhân lọc máu chu kỳ có sinh thiết xương kết hợp phân tích chu chuyển xương cho thấy 41% bệnh nhân có tốc độ chu chuyển xương giảm, 29% là [2]. Theo nghiên cứu ở Châu Âu trên 98 bệnh nhân CKD có lọc máu cho thấy có < 5% có hoạt động tạo xương, 20% có tốc độ chu chuyển xương tăng.

- **Loãng xương (Osteoporosis):** là bệnh lý phổ biến do sự giảm mật độ xương, tổn thương vi cấu trúc và sức bền của xương dẫn tới tăng nguy cơ gãy xương. Ở bệnh nhân CKD rất khó để xác định chẩn đoán loãng xương, có thể loãng xương diễn ra trước hoặc sau bệnh lý CKD. Loãng xương là hệ quả của các rối loạn khác trong bệnh lý xương do CKD, có những khác biệt so với loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh.

### 1.3. Sự vôi hóa ngoài hệ xương

Vôi hóa ngoài hệ thống xương thường gặp ở bệnh nhân CKD, đặc biệt ở những bệnh nhân lọc máu thường gặp là calci hóa mạch máu và mô mềm. Biểu hiện lâm sàng còn phụ thuộc vào tình trạng rối loạn chuyển hóa

và đặc điểm bệnh lý xương ở CKD. Vôi hóa mạch máu chia thành hai loại là calci hóa lớp trung gian (lớp cơ trơn) của mạch máu (Medial calcification) là do cơ chế viêm toàn thân và tại chỗ và do rối loạn khoáng hóa, tăng phospho, calci, PTH do CKD và calci hóa lớp nội mạch (Intimal calcification) là do xơ vữa lòng mạch giống như trong bệnh lý rối loạn chuyển hóa khác.

Vị trí calci hóa có thể ở bất kỳ vị trí nào, hay gặp là động mạch vành, các mạch lớn như động mạch chủ làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong.

## II. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH THẬN MẠN TÍNH (CKD)

### 2.1. Chẩn đoán loãng xương và nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân CKD

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn và công cụ chẩn đoán loãng xương ở bệnh nhân CKD

##### - Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương

Theo định nghĩa của Viện Y tế Mỹ (2001) loãng xương là một hội chứng với đặc điểm sức bền của xương bị suy giảm dẫn đến gia tăng nguy cơ gãy xương. Sức bền của xương phản ánh sự kết hợp của mật độ chất khoáng trong xương và chất lượng xương. Chất lượng xương là tổng hợp những yếu tố liên quan đến cấu trúc của xương, chu chuyển chất khoáng trong xương, độ khoáng hóa và các đặc điểm của chất tạo keo [3].

Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO 1998) dựa vào chỉ số T-Score đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA - Dual Xray Absorbtion) tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi: [4]. Bình thường: T-Score  $\geq -1,0$ ; Giảm mật độ xương:  $-2,5 < \text{T-Score} < -1,0$ ; Loãng xương: T-Score  $\leq -2,5$

Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn

tính (CKD), với mức lọc cầu thận ước tính (eGFR):

+ eGFR  $\geq$  30mL / phút, không có bất thường sinh hóa đi kèm (ví dụ, cường cận giáp, tăng phospho máu), chẩn đoán loãng xương giống như người khỏe mạnh theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khi T-score  $\leq$  -2,5 hoặc có gãy xương sau chấn thương nhẹ mà không có tồn tại bệnh lý xương do thận hoặc chứng loạn sản xương. Chưa có nghiên cứu chính thức riêng trên nhóm dân số mắc CKD. Tuy nhiên, Các rối loạn trong chuyển hóa xương do bệnh thận ít gặp hơn ở nhóm eGFR  $>$  30 ml / phút. Do đó, mật độ xương đo bằng DEXA có cùng giá trị đối với bệnh nhân mắc eGFR  $\geq$  30 mL/phút so với bệnh nhân không mắc[3].

+ eGFR  $<$  30mL/phút. Ở giai đoạn này thường có rối loạn chuyển hóa chất khoáng và chuyển hóa xương phức tạp và chiếm ưu thế. Trong trường hợp này, chẩn đoán loãng xương cần phân biệt với các rối loạn khác trong nhóm bệnh lý xương do thận CKD-MBD bao gồm: nang xương xơ hóa dạng viêm, nhuyễn xương, bệnh xương bất hoạt, loạn dưỡng xương hỗn hợp do ure máu...).

Chẩn đoán bệnh lý xương ở bệnh nhân suy thận (đặc biệt với eGFR  $<$  30mL/phút) là khó khăn. Một bệnh nhân lớn tuổi bị CKD và BMD thấp và/hoặc gãy xương do chấn thương nhẹ có thể bị loãng xương hoặc một rối loạn chu chuyển xương và khoáng hóa khác liên quan đến CKD (ví dụ, cường cận giáp, bệnh nhuyễn xương, bệnh xương bất hoạt). Hơn nữa, loãng xương thường xuyên cùng tồn tại với CKD-MBD. Vì thế, nhóm bệnh nhân này khi chẩn đoán loãng xương bằng đo mật độ xương (DEXA) của WHO theo ngưỡng điểm T-score thì không hoàn toàn chính xác vì ngưỡng của WHO được so sánh với nhóm chuẩn có mật độ xương đỉnh[4]. Ở những bệnh nhân bị CKD nặng hơn (eGFR  $<$  30mL/phút), các rối loạn chuyển hóa xương do bệnh thận là phổ biến và sâu sắc hơn, do đó có thể sử dụng gãy xương do chấn thương nhẹ, hoặc tiêu chuẩn BMD của WHO không thể đầy đủ để chẩn đoán loãng xương. Có rất ít dữ liệu để hỗ trợ một cách tiếp cận cụ thể để chẩn đoán bệnh loãng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn IV- V.

**Bảng 1. Một số đặc điểm phân biệt loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh với bệnh lý xương do thận.**

| <b>Yếu tố lâm sàng</b>                           | <b>Bệnh lý xương do thận CKD-MBD</b>               | <b>Loãng xương ở phụ nữ mãn kinh</b> |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>PTH</b>                                       | Tăng                                               | Bình thường                          |
| <b>Alkaline phosphatase ALP</b>                  | Tăng                                               | Bình thường                          |
| <b>Mật độ xương BMD</b>                          | Ít liên quan đến nguy cơ gãy xương                 | Dự báo nguy cơ gãy xương             |
| <b>Lượng xương bị mất</b>                        | Chủ yếu mất vỏ xương                               | Vỏ xương và bè xương                 |
| <b>Tỉ lệ hình thành xương – chu chuyển xương</b> | Rất thấp – trong bệnh xương bất hoạt- hoặc rất cao | Bình thường hoặc tăng nhẹ            |
| <b>Sự vôi hóa vi mạch và mô mềm</b>              | Diễn ra mạnh mẽ                                    | Ít khi diễn ra                       |
| <b>Các xét nghiệm khác : Ca, P.</b>              | Bất thường                                         | Bình thường hoặc thay đổi nhẹ        |

- **Công cụ chẩn đoán loãng xương ở bệnh nhân CKD theo mức lọc cầu thận** [5]

**Nhóm 1:** có các đặc điểm eGFR < 60 mL/phút và mật độ xương thấp (BMD): T-score  $\leq$  -2,5 và/hoặc gãy xương do chấn thương nhẹ. Chẩn đoán loãng xương được áp dụng như bệnh nhân thông thường không có CKD.

**Nhóm 2:** GFR từ 30- 60mL/ phút, tiền sử gãy xương do chấn thương nhẹ và/ hoặc mật độ xương BMD thấp: T-score  $\leq$  -2,5. Chẩn đoán loãng xương cần xét nghiệm sinh hóa gồm: Nồng độ Calci máu; Nồng độ Phospho; Nồng độ PTH; 25- Hydroxy vitamin D; Alkaline phosphatase

- Nếu xét nghiệm sinh hóa cơ bản bình thường, không có bệnh lý xương do thận (CKD-BMD) , chẩn đoán loãng xương như bệnh nhân thông thường không có CKD.

- Nếu xét nghiệm cơ bản ban đầu hướng đến CKD-BMD (ví dụ: cường cận giáp thứ phát, tăng phospho máu..), việc chẩn đoán chính xác bệnh và mức độ rối loạn chuyển hóa và chu chuyển xương là cần thiết để kiểm soát bệnh trước khi chẩn đoán và điều trị loãng xương.

**Nhóm 3:** GFR< 30mL/phút, bệnh nhân có tiền sử gãy xương sau chấn thương nhẹ và/hoặc có T-score  $\leq$  -2,5, cần khảo sát thêm: Alkaline phosphatase đặc hiệu với xương (BSAP); calci máu; phospho máu; PTH; 25-hydroxy vitamin D.

Định lượng nồng độ PTH và BSAP để tiên lượng sớm chu chuyển xương và khu trú khả năng bệnh xương bất hoạt.

Sinh thiết xương là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán loại tổn thương xương do bệnh

thận mạn vì không cần kết hợp các kết quả sinh hóa cũng đủ chính xác. Tuy nhiên là kỹ thuật xâm lấn nên hầu hết các bác sĩ lâm sàng không thực hiện sinh thiết xương ngoài mục đích phục vụ nghiên cứu. Trong trường hợp phải loại trừ bệnh xương bất hoạt và xét nghiệm sinh hóa không đủ trong việc phân biệt các rối loạn xương, nên làm sinh thiết xương.

### 2.1.2. Đánh giá nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân CKD

- **Tầm quan trọng của vấn đề:** bệnh thận mãn tính giai đoạn cuối (CKD) làm tăng nguy cơ gãy xương (sau chấn thương nhẹ). Nguy cơ tử vong liên quan đến gãy xương tăng theo mức độ nghiêm trọng của CKD.

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy mức độ suy thận vừa phải ở nam và nữ cũng có liên quan đến tăng nguy cơ gãy xương. Trong một nghiên cứu phụ nữ  $\geq 65$  tuổi, nguy cơ gãy xương hông tăng ở những phụ nữ có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) từ 45 đến 59 mL/phút (tỷ lệ nguy hiểm [HR] 1,57: 95% CI 0,89-2,76) và ở những người có eGFR <45 mL/phút (HR 2.32: 95% CI 1,15-4,68) so với phụ nữ có eGFR  $\geq 60$  mL/phút [6]. Nguy cơ gãy xương hông vẫn còn, mặc dù đã giảm đi, sau khi kiểm soát mật độ xương và điều trị.

- **Công cụ đánh giá nguy cơ gãy xương FRAX** -Năm 2008, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã giới thiệu công cụ đánh giá nguy cơ gãy xương (FRAX), dự báo xác suất gãy xương trong 10 năm tiếp theo: gãy xương hông và gãy xương chính (như là xương hông, cột sống, mấu chuyển lớn, hoặc cẳng tay) cho bệnh nhân không được điều trị trong độ tuổi từ 40 đến 90. Công cụ này sử dụng

các yếu tố nguy cơ lâm sàng dễ mắc phải đối với gãy xương và BMD cổ xương đùi (g/cm<sup>2</sup>, theo phương pháp DEXA). FRAX không bao gồm bất kỳ sự điều chỉnh nào theo GFR. Đã có nghiên cứu sử dụng GFR (thường là eGFR) là 1 trong 9 chỉ tiêu nghiên cứu được sử dụng để xây dựng mô hình FRAX, kích thước mẫu không đủ mạnh về mặt thống kê để xác nhận sự đóng góp độc lập của GFR giảm nguy cơ gãy xương. Trong một nghiên cứu tiếp theo, FRAX đã có thể dự đoán gãy xương ở bệnh nhân mắc CKD, phần lớn trong số họ có giai đoạn CKD là giai đoạn III và IV.

**- Một số đặc điểm khác biệt khi đánh giá nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân CKD:**

Đối với bệnh nhân mắc CKD, eGFR  $\geq 30$  mL/phút và có các yếu tố nguy cơ gãy xương, đo mật độ xương (DEXA) được sử dụng để đánh giá nguy cơ gãy xương. Tuy nhiên, đo mật độ xương không phải thường quy để đánh giá nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân suy thận và eGFR  $< 30$  mL/phút, nhưng có thể làm ở những bệnh nhân khi có gãy xương và không có bằng chứng về CKD-MBD như loạn dưỡng xương, nhuyễn xương, bệnh xương bất toàn... ngoài loãng xương, đặc biệt khi được xem xét sẽ điều trị loãng xương[5].

Theo KDIGO 2017 và dựa trên các nghiên cứu quan sát được mô tả đo BMD bằng DEXA thường được sử dụng để chẩn đoán loãng xương và đánh giá nguy cơ gãy xương trong dân số nói chung. Nhiều nghiên cứu trong dân số đã chứng minh BMD thấp có liên quan đến tăng nguy cơ gãy xương. Mặc dù BMD cũng thấp hơn ở những bệnh nhân bị CKD bị gãy xương, nhưng không đủ

bằng chứng BMD của DXA có thể được sử dụng để dự đoán gãy xương ở những bệnh nhân mắc CKD tiến triển.

**\*CKD chưa có lọc máu:** trong các nghiên cứu cắt ngang, chỉ ra BMD ở những bệnh nhân bị CKD chưa lọc máu, có bị gãy xương thấp hơn so với những người không có CKD. Trong một nghiên cứu, với mỗi lần giảm độ lệch chuẩn ở cột sống thắt lưng, hông nói chung, cổ xương đùi, có sự gia tăng đáng kể về nguy cơ gãy xương (tỷ lệ chênh lệch [ORs] 1,93, 1,65, 1,86 và 2,29, tương ứng)

**\*CKD đã lọc máu:** BMD cũng thấp hơn ở những bệnh nhân CKD có lọc máu, bị gãy xương. Qua phân tích tổng hợp của sáu nghiên cứu cắt ngang, gồm 683 bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Trong đó, so với bệnh nhân không bị gãy xương, bệnh nhân bị gãy xương có BMD thấp hơn đáng kể ở cột sống thắt lưng. Trong một nghiên cứu ở Nhật Bản trên những bệnh nhân có chạy thận nhân tạo, BMD đo ở cổ xương đùi thấp (được dự đoán về bất kỳ loại gãy xương nào khi hormone tuyến cận giáp (PTH) thấp hơn giá trị trung bình (204 pg/mL). Tuy nhiên, mối quan hệ giữa BMD hông và gãy xương không đáng kể nếu PTH trên 204 pg / mL. Ở những bệnh nhân bị CKD tiến triển và nồng độ PTH tăng cao, mật độ xương bị mất chủ yếu ở vỏ xương và nó có thể tăng lên trong tủy xương hay hóc xương. Mật độ xương (DEXA) ở vỏ xương của vùng hông thường thấp hơn so với phạm vi tham chiếu bình thường, nhưng mật độ xương cột sống (tủy xương) có thể nằm trong phạm vi bình thường. DEXA không thể dự đoán loại tổn thương xương ở bệnh nhân có lọc máu. Phân loại mô học

định lượng xương của các bệnh xương thận (ví dụ, loạn dưỡng xương do thận) bao gồm một nhóm các bệnh xương không đồng nhất, tất cả đều có T-score thấp và gãy xương sau chấn thương nhẹ[5]. Ngoài ra, việc giải thích bằng BMD có thể bị nhầm lẫn bởi sự hiện diện của vôi hóa ngoài xương, có thể dẫn đến tăng BMD giả.

Mặc dù DEXA là kỹ thuật được sử dụng phổ biến nhất để đánh giá BMD ở bệnh nhân có và không bị CEKD, nhưng nó có một số hạn chế. DXA đo BMD theo diện tích, chứ không phải theo thể tích. Ngoài ra, phương pháp này không phân biệt giữa xương vỏ và xương tủy, và không thể đánh giá cấu trúc vi mô xương hoặc chu chuyển xương. Do đó, công nghệ mới là chụp cắt lớp vi tính định lượng độ phân giải cao (HRQTC : High Resolution Quantitative Computed Tomography) và chụp cộng hưởng từ micro [micro MRI], phân tích cấu trúc xương hồng, phân tích phần tử hữu cơ đã được phát triển cho phép đánh giá vi mô xương ba chiều không xâm lấn. Hiện tại có rất ít dữ liệu đánh giá các kỹ thuật này ở bệnh nhân mắc [3] và các phương tiện này không có sẵn trong hầu hết các cơ sở lâm sàng.

## **2.2. Điều trị loãng xương ở bệnh nhân CKD**

### **- Vai trò của calci và vitamin D**

Các biện pháp thay đổi lối sống, bao gồm: tập thể dục, cai thuốc lá, tránh uống quá nhiều rượu và phòng ngừa té ngã rất quan trọng đối với tất cả các bệnh nhân có nguy cơ cao gãy xương. Bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) > 30 ml/phút nên bổ sung canxi và vitamin D tương tự như bệnh nhân có mức lọc cầu thận bình thường

(GFR), miễn là không có bằng chứng sinh hóa đối với CKD-MBD (ví dụ, cường cận giáp, tăng phospho máu). Với bệnh nhân có eGFR <30 mL/phút mục tiêu bổ sung canxi tổng khẩu phần ăn cộng với bổ sung là 1200 mg/ngày, thường thì tổng lượng canxi nên bổ sung canxi là 500 mg/ngày hoặc ít hơn. Nếu bổ sung quá nhiều canxi làm tăng nguy cơ vôi hóa động mạch và bệnh lý tim mạch. Ngoài ra, bệnh nhân nên dùng 800 đơn vị vitamin D/ngày (D2 hoặc D3) [7].

- **Điều trị suy sinh dục**, phụ nữ tiền mãn kinh bị CKD và BMD thấp và/hoặc gãy xương do chấn thương, khuyến cáo điều trị bằng thuốc viên tránh thai (nếu không có chống chỉ định) hoặc điều trị thay thế estradiol/proestin như liệu pháp ban đầu, thay vì điều trị bằng dược lý (Độ tin cậy 2B) [8]. Đối với nam giới bị suy thận, loãng xương và suy sinh dục có triệu chứng, khuyến cáo điều trị bằng testosterone (nếu không chống chỉ định) (Độ tin cậy 1B). Phụ nữ và nam giới tiền mãn kinh đang điều trị thay thế hormone có thể không cần điều trị bằng dược lý bổ sung cho bệnh loãng xương.

- **Dự phòng té ngã**: ở những người có eGFR <15 mL/phút có nguy cơ té ngã cao, vì thường ở những đối tượng này sẽ có biểu hiện yếu cơ do sarcopenia (tbiểu cơ). Ở những bệnh nhân CKD khuyến cáo nên tập các bài tập tăng sức mạnh cho cơ theo cấp độ tăng dần .

### **- Lựa chọn thuốc điều trị loãng xương trên các nhóm đối tượng bệnh nhân CKD.**

+ Bệnh nhân CKD có mức lọc cầu thận  $\geq$  30 mL/phút và không có bằng chứng của CKD-BMD, có thể điều trị theo các thuốc như bệnh nhân không bị CKD, việc lựa chọn



thuốc tương tự như đối với bệnh nhân không bị CKD. Thuốc điều trị cho bệnh loãng xương có thể được sử dụng mà không thay đổi liều ở bệnh nhân CKD gđ I đến III CKD, tuy nhiên axit zoledronic tiêm tĩnh mạch có chống chỉ định ở bệnh nhân có GFR dưới 35ml/ phút.

+ Đối với những bệnh nhân có eGFR <30mL/phút (hoặc eGFR  $\geq$ 30 mL/phút mà có bằng chứng về CKD-MBD và mật độ xương thấp (BMD) nhưng không bị gãy xương, khuyến cáo không nên điều trị bằng thuốc điều trị loãng xương (Độ tin cậy 2C). Đối với những bệnh nhân này, để đánh giá nguy cơ gãy xương không nên chỉ dựa theo BMD (DEXA) mà còn cần thêm các xét nghiệm sinh hóa khác để đánh giá các bệnh lý khác trong CKD-MBD. Có rất ít dữ liệu cho thấy chỉ dùng BMD dự đoán gãy xương ở bệnh nhân bị CKD giai đoạn IV, V.

+ Đối với bệnh nhân có eGFR <30 mL/phút có gãy xương sau chấn thương nhẹ có thể được điều trị bằng thuốc điều trị loãng xương. Những bệnh nhân này yêu cầu loại trừ các dạng khác của bệnh lý CKD-MBD là nguyên nhân gây gãy xương (thông qua xét nghiệm sinh hóa hoặc sinh thiết xương), trước khi xem xét liệu pháp điều trị.

+ Đối với bệnh nhân eGFR trong khoảng từ 15 đến 30 mL/phút có gãy xương: có chỉ định liệu pháp điều trị bằng thuốc. Khuyến cáo sử dụng bisphosphonate đường uống (mức độ 2B). Denosumab là thuốc không bị đào thải ở thận, là một lựa chọn thay thế. Nếu không dung nạp được bisphosphonate hoặc denosumab, thì bisphosphonate truyền tĩnh mạch có thể được xem xét thay thế, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ gãy

xương tái phát và tử vong cao.

+ Đối với bệnh nhân eGFR <15 mL/phút có gãy xương, có chỉ định dùng liệu pháp dùng thuốc, khuyến cáo dùng bisphosphonate đường uống (Độ tin cậy 2C). Giảm ½ liều dùng thông thường. Denosumab là một lựa chọn thay thế, mặc dù nhóm thuốc denosumab ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo có liên quan đến hạ canxi máu trên lâm sàng. Không nên sử dụng bisphosphonate thường xuyên ở những bệnh nhân có eGFR <30 mL/phút (<35 mL/phút đối với axit zoledronic) và cần sàng lọc loại trừ các nhóm bệnh khác của CKD\_BMD [9].

+ Bệnh nhân mắc bệnh xương bất hoạt không bao giờ được điều trị bằng thuốc trị loãng xương mà cơ chế hoạt động của nó là làm giảm chu chuyển xương.

#### **- Theo dõi hiệu quả điều trị loãng xương ở bệnh nhân CKD**

Đánh giá đáp ứng với trị liệu rất quan trọng để xác định bệnh nhân có nên thay đổi phương pháp điều trị. Mặc dù có một số cách tiếp cận để theo dõi trị liệu, hiện chưa có sự đồng thuận về phương pháp tối ưu.

+ eGFR  $\geq$  30 mL / phút : theo dõi bằng đo mật độ xương DEXA mỗi 1 năm, giống như bệnh nhân loãng xương thông thường.

+ eGFR <30 mL / phút: khuyến cáo xét nghiệm máu sau mỗi bốn tháng và 10 ngày sau khi dùng denosumab, các xét nghiệm gồm: Canxi, Photpho, 25-hydroxy vitamin D, Hormon tuyến cận giáp (PTH). Cần theo dõi sát mức lọc cầu thận ở bệnh nhân có eGFR <30 mL/phút đang dùng bisphosphonates. Đối với bệnh nhân dùng thuốc đồng hóa khuyến cáo theo dõi nồng độ canxi huyết thanh sau 16 giờ và sau hai tuần

sau khi bắt đầu sử dụng để đánh giá tình trạng tăng canxi máu. Bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin <30ml/phút, bao gồm cả bệnh nhân được lọc máu) có nguy cơ cao bị tăng calci huyết sau khi bổ sung canxi và vitamin D và hạ canxi máu sau khi dùng denosumab so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Không nên sử dụng các dấu ấn chu chuyển xương để theo dõi đáp ứng với điều trị ở bệnh nhân có eGFR <30 mL/phút [10].

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL.** Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease - PubMed - NCBI.
2. **D’Haese P.C., Spasovski G.B., Sikole A.et al. (2003).** A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*, (85), S73-78.
3. **Bauer D., Krege J., Lane N.et al. (2012).** National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int*, 23(10), 2425–2433.
4. **WHO (1998).** Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. .
5. **Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P.et al. (2017).** Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int*, 92(1), 26–36.
6. **Ensrud K.E., Barbour K., Canales M.T. et al. (2012).** Renal function and nonvertebral fracture risk in multiethnic women: the Women’s Health Initiative (WHI). *Osteoporos Int*, 23(3), 887–899.
7. **Lehmann G., Ott U., Kaemmerer D. et al. (2008).** Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 - 5. *Clin Nephrol*, 70(4), 296–305.
8. **Stehman-Breen C., Anderson G., Gibson D.et al. (2003).** Pharmacokinetics of oral micronized beta-estradiol in postmenopausal women receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int*, 64(1), 290–294.
9. **Wilson L.M., Rebholz C.M., Jirru E.et al. (2017).** Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 166(9), 649–658.
10. **Nitta K., Yajima A., và Tsuchiya K. (2017).** Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med*, 56(24), 3271–3276.

## VIÊM KHỚP DẠNG THẤP KHÔNG HOẠT ĐỘNG: ÍCH LỢI CỦA SIÊU ÂM DOPPLER NĂNG LƯỢNG SÁU KHỚP

Nguyễn Thị Như Hoa\*, Nguyễn Thị Ngọc Lan\*\*

### TÓM TẮT

Khảo sát chỉ số siêu âm sáu khớp ở bệnh viêm khớp dạng thấp không hoạt động bệnh. **Mục tiêu nghiên cứu.** (1) Mô tả hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp trong bệnh viêm khớp dạng thấp không hoạt động bệnh. (2) Đối chiếu khả năng phát hiện các tổn thương khớp trên lâm sàng, Xquang và siêu âm. **Đối tượng.** 31 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ACR 1987 hoặc EULAR/ACR 2010. **Phương pháp.** Mô tả cắt ngang. **Kết quả.** Tỷ lệ phát hiện viêm màng hoạt dịch (MHD), bào mòn và tăng sinh mạch máu MHD trên siêu âm tại khớp ngón gần ngón II tay phải: 84,4%; 53,1% và 14,6%; tại khớp bàn ngón II tay phải: 79,2%; 56,2% và 19,8%; tại khớp bàn ngón III tay phải: 63,5%; 43,7% và 18,8%; khớp ngón gần ngón II tay trái: 77,1%; 45,9% và 17,7%; tại khớp bàn ngón II tay trái: 74%; 60,3% và 19,9%; tại khớp bàn ngón III tay phải: 58,3%; 57,3% và 8,3%. Tỷ lệ viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng: 22,6%. Tỷ lệ phát hiện dịch khớp, bào mòn xương, viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch của siêu âm cao hơn so với lâm sàng và Xquang có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . **Kết luận.** Siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp là chỉ số cho phép đánh giá tổn thương viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương và tăng

sinh mạch máu màng hoạt dịch tốt hơn so với khám lâm sàng và Xquang.

**Từ khóa:** Viêm khớp dạng thấp, siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng

### SUMMARY

#### RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH INREMISSION LEVEL: BENEFIT OF THE POWER DOPPLER ULTRASONOGRAPHY BY EVALUATING THE RESPONSE OF SIX FINGER JOINT SYNOVITIS

**Background.** Six joint ultrasonography index has the predictive value in determining the inflammatory level. **Objectives.** This study was to (1) describe the images of the power Doppler ultrasonography by evaluating the response of six finger joint synovitis on rheumatoid arthritis patients with inactive level and (2) examine the correlation between the lesions showed on the six finger power Doppler ultrasonography and the DAS-28(CRP), the CDAI and the SDAI in evaluating the disease activity of rheumatoid arthritis. **Subjects and Methods.** This prospective, cross sectional study was carried out on 31 rheumatoid arthritis patients with inactive level diagnosed according to the ACR 1987 criteria or EULAR/ACR 2010 criteria. **Result.** Detection rate of synovitis, bone erosion and synovial hypervascularization in remission patients in the PIP II right hand: 80,6%; 45,2%; 16,1%; MCP II right hand: 80,6%; 51,7%; 9,7%; MCP III right hand: 58,1%; 45,2%; 6,5%; PIP II left: 77,4%; 45,2%; 6,5%; MCP II left hand: 77,4%; 41,9%; 6,5%; MCP III left hand: 61,3%;

\*Bệnh viện Bạch Mai

\*\*Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Như Hoa  
Email: nhuhoanguyen83@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 20.6.2020

41,9%; 9,7%. The prevalence of clinical synovitis and synovial hypervascularization in inactive disease activity patients group according to DAS28CRP: 22.6% (7/31 patients). Ultrasound is much more sensitive than clinical examination and X-ray to detect synovitis. **Conclusion.** The power Doppler ultrasonography by evaluating the response of six finger joint synovitis allows the evaluation of early synovitis lesions even without clinical manifestations.

**Key words:** rheumatoid arthritis, ultrasound, power doppler ultrasonography

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh tự miễn dịch đặc trưng bởi quá trình viêm mạn tính các khớp. Bệnh VKDT nếu không được điều trị kịp thời sẽ dẫn tới tổn thương sụn khớp, hủy xương gây dính và biến dạng khớp, ảnh hưởng rất lớn đến chức năng vận động và chất lượng sống của người bệnh. Viêm màng hoạt dịch là biểu hiện đầu tiên của bệnh viêm khớp dạng thấp. Khuyến cáo của hội thấp khớp học bao gồm các liệu pháp điều trị sớm ngay từ giai đoạn có viêm màng hoạt dịch để tránh dẫn tới tổn thương phá hủy khớp. Nghiên cứu nhằm tìm ra nhiều hơn nữa các công cụ phát hiện và theo dõi được sự thay đổi sớm của tổn thương viêm màng hoạt dịch. Sự phá hủy khớp là mốc quan trọng biểu hiện mức độ tàn tật của bệnh nhân [1]. Việc đánh giá mức độ hoạt động, đặc biệt là ở giai đoạn của sổ cơ hội điều trị tức là khi bệnh còn ở giai đoạn sớm chưa có tổn thương xương khớp trở thành một vấn đề quan trọng cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh. Trước đây, Xquang quy ước là phương tiện phổ biến để phát hiện tổn thương phá hủy khớp. Tuy nhiên, ở giai đoạn sớm Xquang quy ước khó phát hiện được tổn thương. Theo McQueen (1998) độ nhạy của Xquang

phát hiện hình ảnh bào mòn xương thấp: khi thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng là 15%, sau 1 năm là 29% [2]. Siêu âm Doppler năng lượng là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn đầy hứa hẹn, mô tả về các tổn thương màng hoạt dịch trong viêm khớp dạng thấp, đây là kết quả từ một lượng lớn các nghiên cứu đã đem lại cho các nhà lâm sàng. Nhiều trường hợp theo cách đánh giá kinh điển là ổn định bệnh trên lâm sàng; song chỉ số siêu âm khớp lại cho thấy quá trình viêm vẫn tiến triển; cần thiết thay đổi phác đồ điều trị nhằm tránh hủy khớp, mất chức năng vận động khớp. Khảo sát chỉ số siêu âm khớp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có giá trị đánh giá mức độ viêm, gần đây chỉ số 06 khớp cho thấy có nhiều giá trị so với các đánh giá 28 hoặc 07 khớp [3]. Hiện nay ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về sử dụng chỉ số siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp để đánh giá và theo dõi điều trị trên đối tượng bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được đánh giá là ổn định bệnh trên lâm sàng

Hiện nay ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu nào sử dụng chỉ số siêu âm sáu khớp để mô tả hình ảnh cũng như khả năng phát hiện các tổn thương khớp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mức độ hoạt động bệnh trung bình. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài:

**1. Mô tả hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp bệnh viêm khớp dạng thấp không hoạt động**

**2. Đối chiếu khả năng phát hiện các tổn thương khớp trên lâm sàng, Xquang và siêu âm**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu.** Gồm 31 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh viêm khớp dạng thấp điều trị nội và ngoại trú

tại khoa Cơ - Xương - Khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2014 đến tháng 8/2018.

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:** được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 [4] và ở mức độ hoạt động bệnh trung bình theo thang điểm DAS28CRP

- **Tiêu chuẩn loại trừ**  
+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

+ VKDT có kèm theo những tổn thương do các nguyên nhân khác trong tiền sử hoặc hiện tại tại khớp bàn ngón II, III và ngón gần ngón II bàn tay như: lao khớp, viêm khớp do vi khuẩn, gãy xương, đã phẫu thuật...

+ Viêm khớp dạng thấp có phối hợp với các bệnh lý nhiễm trùng và tự miễn khác

## 2. Phương pháp nghiên cứu

**1.1. Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang

### 1.2. Các thông số nghiên cứu

- Tuổi, giới, nghề nghiệp  
- Lâm sàng: thời gian mắc bệnh, thời gian, thời gian cứng khớp buổi sáng (phút), số khớp sưng, số khớp đau (trong tổng số 28 khớp theo DAS 28), cường độ đau được tính theo thang điểm VAS (chia làm 3 mức: từ 1 - 4: đau nhẹ, từ 5 - 6: đau trung bình, từ 7 - 10: đau nặng).

- Cận lâm sàng: tốc độ máu lắng giờ đầu (Đánh giá: tăng khi TĐML giờ đầu trên 15mm ở nam và trên 20mm ở nữ), nồng độ CRP huyết thanh (nồng độ CRP > 0,5mg/dl được coi là tăng), xét nghiệm sinh hóa máu (creatinin, GOT, GPT), yếu tố dạng thấp huyết thanh RF (nồng độ trên 14IU/ml là dương tính), nồng độ anti CCP (nồng độ trên 20 U/l được coi là dương tính).

- Siêu âm doppler năng lượng sáu khớp bao gồm: khớp bàn ngón tay II, III và khớp ngón gần ngón II ở cả hai tay, sử dụng máy

siêu âm Medison, đầu dò tần số 7 - 16 MHz. Các thông số đánh giá trên siêu âm:

+ Viêm màng hoạt dịch: khi bề dày màng hoạt dịch  $\geq 1$  mm ở khớp bàn ngón 2 và 3,  $\geq 0,5$ mm ở khớp ngón gần ngón 2.

+ Khuyết xương: hình ảnh ổ khuyết xương làm mất tính liên tục của bờ xương

+ Dịch khớp

+ Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Tamotsu Kamishima (2010) [5]: 0 điểm: không có tín hiệu mạch; 1 điểm: có các tín hiệu mạch đơn lẻ; 2 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm dưới 1/3 bề dày màng hoạt dịch; 3 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm 1/3 - 1/2 bề dày màng hoạt dịch; 4 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm trên 1/2 bề dày của màng hoạt dịch

+ Định lượng mức độ xung huyết màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng theo phương pháp Klauser sửa đổi: mức độ 0: không có tín hiệu; mức độ 1: 1 - 4 tín hiệu; mức độ 2: 5 - 8 tín hiệu; mức độ 3:  $\geq 9$  tín hiệu

- Tính các chỉ số:

$$DAS28 = 0,56 \sqrt{(\text{Số khớp đau}) + 0,28 \sqrt{(\text{Số khớp sưng}) + 0,70 \ln (\text{CRP/ESR}) + 0,014.VAS}}$$

Đánh giá:  $DAS28 < 2,6$  : Bệnh không hoạt động

$2,6 \leq DAS28 < 3,2$  : hoạt động bệnh mức độ nhẹ

$3,2 \leq DAS28 < 5,1$  : hoạt động bệnh mức độ trung bình

$5,1 \leq DAS28$  : hoạt động bệnh mức độ nặng

**Xử lý số liệu:** Theo thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 23.0

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Nữ: 87,1%. Nam: 12,9%. Tỷ lệ nữ : nam

**1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu**

là 7:1

**1.1 Đặc điểm chung**

- Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu:  $55,19 \pm 11,99$  tuổi.

Tuổi thấp nhất: 31. Tuổi cao nhất: 79.  
83,8% gặp bệnh nhân ở độ tuổi từ 50 – 70 tuổi.

- Thời gian mắc bệnh:

Thời gian mắc bệnh trung bình:  $90,06 \pm 111,3$  tháng

Thời gian mắc bệnh ngắn nhất: 1 tháng, dài nhất: 17 năm

**1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng****Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

| Chỉ số                  | Khoảng giới hạn | Trung bình        |
|-------------------------|-----------------|-------------------|
| VAS (mm)                | 0 - 100         | $1,48 \pm 2,06$   |
| Số khớp đau             | 0 – 28          | $0,84 \pm 1,26$   |
| Số khớp sưng            | 0 – 28          | 0                 |
| Thời gian CKBS (phút)   |                 | $15,65 \pm 32,37$ |
| Tốc độ máu lắng 1h (mm) | 0 – 140         | $28,26 \pm 18,56$ |
| CRP (mg/dl)             |                 | $1,31 \pm 2,42$   |
| RF (IU/ml)              |                 | $70,40 \pm 61,11$ |
| Anti CCP (IU/ml)        | 0 - 200         | $63,97 \pm 72,51$ |

**Nhận xét:** các bệnh nhân đều có mức độ đau nhẹ với số khớp sưng là 0, số khớp đau tối đa là 1 khớp. Các chỉ số pha viêm cấp CRP, máu lắng đều tăng mức độ nhẹ.

**1. Hình ảnh siêu âm sáu khớp****Bảng 2. Hình ảnh siêu âm sáu khớp**

| (n = 31)<br>Tỷ lệ % | Ngón gần<br>ngón II<br>tay phải | Bàn ngón<br>II tay<br>phải | Bàn ngón<br>III tay<br>phải | Ngón gần<br>ngón II<br>tay trái | Bàn ngón<br>II tay trái | Bàn ngón<br>III tay<br>trái |
|---------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Khớp đau            | 2<br>(6,5%)                     | 0                          | 0                           | 1<br>(3,2%)                     | 0                       | 0                           |
| Khớp sưng           | 0                               | 0                          | 0                           | 0                               | 0                       | 0                           |
| Dịch khớp           | 1<br>(3,2%)                     | 1<br>(3,2%)                | 0                           | 1<br>(3,2%)                     | 0                       | 2<br>(6,5%)                 |
| Viêm MHD            | 25<br>(80,6%)                   | 25<br>(80,6%)              | 18<br>(58,1%)               | 24<br>(77,4%)                   | 24<br>(77,4%)           | 19<br>(61,3%)               |
| Khuyết xương        | 14<br>(45,2%)                   | 16<br>(51,7%)              | 14<br>(45,2%)               | 14<br>(45,2%)                   | 13<br>(41,9%)           | 13<br>(41,9%)               |

**Nhận xét:** 2 bệnh nhân (6,5%) phát hiện được dịch khớp trên siêu âm. > 58% bệnh nhân có viêm màng hoạt dịch; > 41% có khuyết xương ở sáu khớp khảo sát siêu âm.

**Bảng 3. Hình ảnh tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm**

| Tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch (n = 31) |                                              | Ngón gần ngón II tay phải | Bàn ngón II tay phải | Bàn ngón III tay phải | Ngón gần ngón II tay trái | Bàn ngón II tay trái | Bàn ngón III tay trái |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Tăng sinh MHD định tính (tỷ lệ %)</b>   | Độ 0 (không có tín hiệu mạch)                | 26 (83,9%)                | 28 (90,3%)           | 29 (93,5%)            | 29 (93,5%)                | 29 (93,5%)           | 28 (90,3%)            |
|                                            | Độ 1 (tín hiệu mạch đơn lẻ)                  | 3 (9,7%)                  | 2 (6,5%)             | 0                     | 0                         | 0                    | 1 (3,2%)              |
|                                            | Độ 2 (tín hiệu mạch $\leq 1/3$ )             | 1 (3,2%)                  | 1 (3,2%)             | 1 (3,2%)              | 0                         | 1 (3,2%)             | 1 (3,2%)              |
|                                            | Độ 3 ( $1/3 \leq$ tín hiệu mạch $\leq 1/2$ ) | 0                         | 0                    | 1 (3,2%)              | 0                         | 0                    | 0                     |
|                                            | Độ 4 (tín hiệu mạch $\geq 1/2$ )             | 1 (3,2%)                  | 0                    | 0                     | 2 (6,5%)                  | 1 (3,2%)             | 1 (3,2%)              |
| <b>Tăng sinh MHD định lượng</b>            | Độ 0 (không có tín hiệu mạch)                | 26 (83,9%)                | 28 (90,3%)           | 29 (93,5%)            | 29 (93,5%)                | 29 (93,5%)           | 28 (90,3%)            |
|                                            | Độ 1 (1- 4 tín hiệu)                         | 5 (16,1%)                 | 3 (9,7%)             | 2 (6,5%)              | 2 (6,5%)                  | 1 (3,2%)             | 3 (9,7%)              |
|                                            | Độ 2 (5 - 8 tín hiệu)                        | 0                         | 0                    | 0                     |                           | 1 (3,2%)             | 0                     |
|                                            | Độ 3 ( $\geq 9$ tín hiệu)                    | 0                         | 0                    | 0                     | 0                         | 0                    | 0                     |

**Bảng 4: Đối chiếu lâm sàng, X-quang và siêu âm khớp khi phát hiện các tổn thương**

| Tổn thương (n = 31) |         | Ngón gần ngón II tay phải | Bàn ngón II tay phải | Bàn ngón III tay phải | Ngón gần ngón II tay trái | Bàn ngón II tay trái | Bàn ngón III tay trái |
|---------------------|---------|---------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|
| Dịch khớp           | Siêu âm | 1 (3,2%)                  | 1 (3,2%)             | 0                     | 1 (3,2%)                  | 0                    | 2 (6,5%)              |
|                     | Xquang  | 7 (23,3%)                 | 6 (20,0%)            | 5 (16,7%)             | 10 (33,3%)                | 8 (26,7%)            | 9 (30,0%)             |

|                      |          |                     |               |               |               |               |               |
|----------------------|----------|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Bào mòn              | Siêu âm  | 14<br>(45,2%)       | 16<br>(51,7%) | 14<br>(45,2%) | 14<br>(45,2%) | 13<br>(41,9%) | 13<br>(41,9%) |
| <b>Viêm MHD</b>      | Lâm sàng | 2<br>(6,5%)         | 0%            | 0%            | 1<br>(3,2%)   | 0%            | 0%            |
|                      | Siêu âm  | 25<br>(80,6%)       | 25<br>(80,6%) | 18<br>(58,1%) | 24<br>(77,4%) | 24<br>(77,4%) | 19<br>(61,3%) |
| <b>Tăng sinh MHD</b> | Siêu âm  | 5<br><b>(16,1%)</b> | 3<br>(9,7%)   | 2<br>(6,5%)   | 2<br>(6,5%)   | 2<br>(6,5%)   | 3<br>(9,7%)   |

**Nhận xét:** Lâm sàng không phát hiện được dịch khớp và bào mòn xương. Xquang không phát hiện được viêm màng hoạt dịch. Tỷ lệ phát hiện các tổn thương về dịch khớp, khuyết xương, viêm MHD và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch của siêu âm cao hơn so với lâm sàng và Xquang có ý nghĩa thống kê.

#### IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành siêu âm sáu vị trí khớp bao gồm khớp bàn ngón II, III và khớp ngón gần ngón II hai tay trên 31 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không hoạt động bệnh theo thang điểm DAS28CRP. Tuy nhiên, trong số 31 bệnh nhân này mặc dù không hoạt động bệnh nhưng vẫn có 2 bệnh nhân có đau một khớp, tuy nhiên không có bệnh nhân nào có sưng khớp. Nếu xét theo tiêu chuẩn của MacNally được coi là viêm màng hoạt dịch khi bề dày màng hoạt dịch trung bình ngón gần ngón II lớn hơn hoặc bằng 0,5mm, bàn ngón II và III lớn hơn hoặc bằng 1mm thì với nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở mức độ bệnh không hoạt động vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch. Tỷ lệ bệnh nhân có viêm màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm ở khớp bàn ngón II, III, ngón gần ngón II tay phải và bàn ngón II, III, ngón gần ngón II tay trái lần lượt là 80,6%; 80,6%, 58,1%; 77,4%, 74,4% và 61,3%. Tỷ lệ này cao hơn số bệnh nhân có sưng đau khớp trên lâm sàng. Như vậy rõ ràng nếu đánh giá theo thang điểm DAS28CRP các bệnh nhân ở

mức độ bệnh không hoạt động tức là bệnh ở giai đoạn ổn định, về mặt điều trị có thể chỉ cần duy trì thuốc uống DMARD hoặc ngừng thuốc tùy thuộc vào thời gian ổn định bệnh đã đạt được trong bao lâu. Tuy nhiên, thực tế trên siêu âm vẫn phát hiện tỷ lệ rất cao (58,1% đến 80,6%) vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch, với tình trạng viêm màng hoạt dịch này bệnh vẫn âm thầm diễn ra và quá trình hủy khớp vẫn tiếp tục mặc dù về mặt lâm sàng hoàn toàn ổn định. Như vậy nếu xét trên khía cạnh bản chất của tình trạng viêm màng hoạt dịch trong bệnh viêm khớp dạng thấp thì thực sự các bệnh nhân này lại cần thay đổi chiến lược điều trị hiện tại một cách tích cực hơn để tránh tình trạng hủy khớp sau này. Khi đối chiếu khả năng phát hiện viêm màng hoạt dịch giữa lâm sàng, Xquang và siêu âm chúng tôi nhận thấy: Xquang khớp không phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch, về lâm sàng nếu coi tình trạng sưng và đau khớp là có viêm màng hoạt dịch thì chỉ có hai bệnh nhân có viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng dao động chiếm 6,5%. Tuy nhiên, như chúng ta được



biết thì biểu hiện viêm khớp (sưng, nóng, đau) có thể do nhiều nguyên nhân gây ra như viêm MHD, nhiễm khuẩn khớp, tràn dịch hoặc viêm gân ... lâm sàng không thể phân biệt rõ được nhưng siêu âm có thể phát hiện chính xác. Từ bảng 4 dễ dàng nhận thấy siêu âm có khả năng phát hiện vượt trội được tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch tới > 58%.

Bào mòn xương được định nghĩa là sự khuyết, mất tính liên tục trên bề mặt xương thấy trên 2 lát cắt vuông góc với nhau, đây là triệu chứng đặc hiệu của viêm khớp dạng thấp [6]. Nó giúp phân biệt với các tổn thương xương trong các bệnh lý hệ thống khác (viêm khớp do Lupus không có tổn thương bào mòn xương, xơ cứng bì hiếm khi gặp bào mòn xương, nếu có chỉ ở đốt ngón xa) và cũng khác biệt với các tổn thương khớp do viêm khớp nhiễm khuẩn (tổn thương thường nham nhở, đối xứng). Trước đây, Xquang là phương pháp chính để phát hiện các tổn thương xương và bào mòn xương. Ngày nay, siêu âm có thể phát hiện các tổn thương bào mòn xương từ rất sớm và chính xác. Theo tổng kết của các chuyên gia siêu âm khớp hàng đầu thế giới tại OMERACT (2007), độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm khi phát hiện viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương ở các khớp ngón tay là 88% [7]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ phát hiện khuyết xương tại mỗi vị trí khớp cao: tại khớp ngón gần tay phải là 14/31 khớp (45,2%), khớp bàn ngón II tay phải là 16/31 khớp (51,7%), khớp bàn ngón III tay phải là 14/31 khớp (45,2%), khớp ngón gần ngón II tay trái là 14/31 khớp (45,2%), khớp bàn ngón II tay trái là 12/31 khớp (41,9%), khớp bàn ngón III tay trái là 12/31 khớp (41,9%). Nghiên

cứ của Backhaus và cộng sự năm 2009 [8] tại Đức trên 120 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đánh giá tổn thương bào mòn xương bảy vị trí khớp ở bàn tay hoặc bàn chân (gồm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón II, III, khớp ngón gần ngón II, III của tay và khớp bàn ngón II và V bàn chân) có biểu hiện sưng hoặc đau cho kết quả siêu âm phát hiện 43% bào mòn xương. Tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả Backhaus có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân không hoạt động bệnh có thời gian mắc bệnh dài trung bình là 90 tháng (khoảng 7,5 năm) và nhiều nhất có bệnh nhân tới 17 năm. Bảng 4 đối chiếu khả năng phát hiện bào mòn xương trên lâm sàng, X quang và siêu âm chúng tôi nhận thấy: khám lâm sàng không thể phát hiện được khớp có tình trạng bào mòn xương hay không, Xquang có thể phát hiện nhưng thường ở giai đoạn muộn của bệnh. Trong khi đó, tỷ lệ phát hiện khuyết xương trên siêu âm cao hơn hẳn có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ phát hiện được khuyết xương trên Xquang ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm là từ 58,1% - 80,6% trong khi đó tỷ lệ này trên Xquang chỉ từ 12,7% - 33,3%. Tràn dịch khớp cũng gặp nhưng với tỷ lệ rất thấp (từ 0% đến 6,5% tùy vị trí khớp) trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 4). Tuy nhiên, theo nhiều chuyên gia, đây là các tổn thương không đặc hiệu cho viêm màng hoạt dịch, không thường gặp mặc dù đây cũng là một ưu điểm của siêu âm trong khi Xquang truyền thống không thể phát hiện được có tràn dịch khớp hay không.

Theo Aydın và cộng sự (2017) siêu âm là

một công cụ hỗ trợ cần thiết nên có cùng với thăm khám lâm sàng, vì đây là phương pháp có độ nhạy cao trong phát hiện quá trình viêm, cho nhiều thông tin hơn về mức độ tổn thương khớp, kể cả với bệnh nhân đang trong giai đoạn không hoạt động trên lâm sàng. Tình trạng viêm màng hoạt dịch phát hiện bởi siêu âm, mà không phải bởi thăm khám lâm sàng ở những bệnh nhân không triệu chứng, được gọi là viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng. Siêu âm đã được chứng minh là hữu ích trong việc phát hiện các thay đổi viêm dưới lâm sàng ở các khớp [9]. Một số nghiên cứu đã chứng minh sự quan trọng của siêu âm như một yếu tố tiên lượng và dự đoán riêng biệt cho các tiến triển tổn thương trên Xquang và sự hình thành các khuyết xương. Sự có mặt của các tín hiệu siêu âm Doppler năng lượng màng hoạt dịch luôn có vai trò dự đoán đợt tái phát trên các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đang trong giai đoạn không hoạt động trên lâm sàng. Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào chứng minh được rằng những phát hiện được trên siêu âm nên được áp dụng nhằm thay đổi quá trình điều trị. Trong tương lai gần, chiến lược “điều trị theo mục tiêu” dựa trên siêu âm có thể là một lựa chọn hợp lý nhằm cải thiện điều trị và tiên lượng cho bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng là 7/31 bệnh nhân chiếm 22,6%. Tuy nhiên, khi theo dõi 31 bệnh nhân không hoạt động theo DAS28CRP sau 6 tháng điều trị có 17 bệnh nhân được theo dõi và khám lại đầy đủ bao gồm cả 7 bệnh nhân có viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng. Trong 7 bệnh nhân này có một bệnh nhân

chuyển thành mức độ hoạt động bệnh nặng và bệnh nhân sau đó bỏ thuốc điều trị đi dùng thuốc nam, 4 bệnh nhân chuyển thành mức độ hoạt động bệnh trung bình sau 3 tháng và sau đó được điều trị thuốc sinh học, 2 bệnh nhân còn lại mức độ hoạt động bệnh không thay đổi sau 6 tháng điều trị. Đồng thời trong 31 bệnh nhân có 4 bệnh nhân chỉ có viêm màng hoạt dịch, sau sáu tháng siêu âm lại bệnh nhân có tình trạng tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm; khi đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28CRP sau sáu tháng có 2 bệnh nhân ở mức độ hoạt động bệnh nhẹ và 2 bệnh nhân ở mức độ bệnh hoạt động trung bình. Mặc dù số lượng theo dõi được sau điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế nhưng chúng tôi thấy rằng nên tiếp tục theo dõi dọc với số lượng lớn hơn nhóm bệnh nhân viêm màng hoạt dịch dưới lâm sàng này để tìm ra một chỉ số có giá trị hơn bao gồm cả lâm sàng và siêu âm thay vì chỉ tập trung vào lâm sàng đối với nhóm không hoạt động trên lâm sàng.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu chỉ số siêu âm 06 khớp trên 31 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở mức độ hoạt động bệnh nhẹ theo thang điểm DAS28CRP có kết quả như sau:

- Tỷ lệ siêu âm phát hiện dịch khớp, viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch ở khớp ngón gần ngón II tay phải: 3,1%; 80,6%; 45,2%; 16,1%; tại khớp bàn ngón II tay phải: 1,0%, 80,6%; 51,7%; 9,7%; tại khớp bàn ngón III tay phải: 0%, 58,1%; 45,2%; 6,5%; khớp ngón gần ngón II tay trái: 4,1%; 77,4%;

45,2%; 6,5%; tại khớp bàn ngón II tay trái: 2,0%; 77,4%; 41,9%; 6,5%; tại khớp bàn ngón III tay phải: 3,1%; 61,3%; 41,9%; 9,7%.

- Tỷ lệ viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch dưới lâm sàng: 22,6% (7/31 bệnh nhân)

- Tỷ lệ phát hiện dịch khớp, bào mòn xương, viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch của siêu âm cao hơn so với lâm sàng và Xquang có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Smolen JS Landewe R, Breedveld FC, (2014)**, "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update", *Ann Rheum Dis*. 73, pp. 492-509.
2. **Fiona M McQueen Neal Stewart, Jeff Crabbe, Elizabeth Robinson, Sue Yeoman, và Paul L J Tan Lachy McLean (1998)**, "Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset", *Ann Rheum Dis*. 57, pp. 350-356.
3. **Backhaus M et al (2009)**, "Evaluation of a novel 7-Joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project", *Arthritis & Rheumatism*. 61(9), pp. 1194 - 1201.
4. **Singh JA et al (2012)**, "Update of the 2008 ACR recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of RA", *Arthritis Care and Research*. 64, pp. pp 625-629.
5. **Tamotsu Kamishima et al (2010)**, "Semi-quantitative analysis of rheumatoid finger joint synovitis using power Doppler ultrasonography: when to perform follow-up study after treatment consisting mainly of antitumor necrosis factor alpha agent", *Skeletal Radiol*, pp. 457 - 465.
6. **Backhaus M., Schmidt W. A., Mellerowicz H., et al. (2002)**, "[Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. Part 6: ultrasonography of the wrist/hand]", *Z Rheumatol*. 61(6), pp. 674-87.
7. **Wakefield RJ, Iagnocco A và Filippucci et al (2007)**, "The OMERACT Ultrasound Group: Status of Current Activities and Research Directions", *J Rheumatology*. 34, pp. 848 - 851.
8. **Ohrndorf S Backhaus M và al Kellner H et (2009)**, "Evaluation of a novel 7-Joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project", *Arthritis & Rheumatism*. 61(9), pp. 1194 - 1201.
9. **Aydin S. Z., Pay S., Inanc N., et al. (2017)**, "Which joints and why do rheumatologists scan in rheumatoid arthritis by ultrasonography? A real life experience", *Clin Exp Rheumatol*. 35(3), pp. 508-511.
10. **Horton SC Tan AL, Freeston JE, Wakefield RJ, Buch MH, Emery P (2016)**, "Discordance between the predictors of clinical and imaging remission in patients with early rheumatoid arthritis in clinical practice: implications for the use of ultrasound within a treatment-to-target strategy", *Rheumatology (Oxford)*. 5(5), pp. 1177-87.

## HÌNH ẢNH SIÊU ÂM DOPPLER NĂNG LƯỢNG SÁU KHỚP Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP CÓ MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH TRUNG BÌNH

Nguyễn Thị Như Hoa\*, Nguyễn Thị Ngọc Lan\*\*

### TÓM TẮT

Khảo sát chỉ số siêu âm sáu khớp ở bệnh viêm khớp dạng thấp có mức độ hoạt động bệnh trung bình. **Mục tiêu nghiên cứu.** (1) Mô tả hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp trong bệnh viêm khớp dạng thấp ở mức độ hoạt động bệnh trung bình. (2) Đối chiếu khả năng phát hiện các tổn thương khớp trên lâm sàng, Xquang và siêu âm. **Đối tượng.** 96 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ACR 1987 hoặc EULAR/ACR 2010. **Phương pháp.** Mô tả cắt ngang. **Kết quả.** Tỷ lệ phát hiện viêm màng hoạt dịch (MHD), bào mòn và tăng sinh mạch máu MHD trên siêu âm tại khớp ngón gần ngón II tay phải: 84,4%; 53,1% và 14,6%; tại khớp bàn ngón II tay phải: 79,2%; 56,2% và 19,8%; tại khớp bàn ngón III tay phải: 63,5%; 43,7% và 18,8%; khớp ngón gần ngón II tay trái: 77,1%; 45,9% và 17,7%; tại khớp bàn ngón II tay trái: 74%; 60,3% và 19,9%; tại khớp bàn ngón III tay phải: 58,3%; 57,3% và 8,3%. Tỷ lệ phát hiện dịch khớp, bào mòn xương, viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch của siêu âm cao hơn so với lâm sàng và Xquang có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . **Kết luận.** Siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp là chỉ số cho phép đánh giá tổn thương viêm màng hoạt dịch, bào

mòn xương và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch tốt hơn so với khám lâm sàng và Xquang.

**Từ khóa:** Viêm khớp dạng thấp, siêu âm, siêu âm Doppler năng lượng

### SUMMARY

#### EVALUATING THE DISEASE ACTIVITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH THE RESPONSE OF SIX FINGER JOINT SYNOVITIS

**Background.** Six joint ultrasonography index has the predictive value in determining the inflammatory level. **Objectives.** This study was to (1) describe the images of the power Doppler ultrasonography by evaluating the response of six finger joint synovitis on rheumatoid arthritis patients with moderate level and (2) examine the correlation between the lesions showed on the six finger power Doppler ultrasonography and the DAS-28(CRP), the CDAI and the SDAI in evaluating the disease activity of rheumatoid arthritis. **Subjects and Methods.** This prospective, cross sectional study was carried out on 96 rheumatoid arthritis patients with moderate level diagnosed according to the ACR 1987 criteria or EULAR/ACR 2010 criteria. **Result.** Detection rate of synovitis, bone erosion and synovial hypervascularization in moderate disease activity in the PIP II right hand: 84,4%; 53,1%; 14,6% ; MCP II right hand: 79,2%; 56,2%; 19,8; MCP III right hand: 63,5%; 43,7%; 18,8%; PIP II left: 77,1%; 45,9%; 17,7%; MCP II left hand: 74%; 60,3%; 19,9%; MCP III left hand: 58,3%; 57,3%; 8,3%. Ultrasound is much

\*Bệnh viện Bạch Mai,

\*\*Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Như Hoa  
Email: nhuhoanguyen83@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 20.6.2020

more sensitive than clinical examination and X-ray to detect synovitis. **Conclusion.** The power Doppler ultrasonography by evaluating the response of six finger joint synovitis allows the evaluation of early synovitis lesions even without clinical manifestations.

**Key words:** rheumatoid arthritis, ultrasound, power doppler ultrasonography.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh tự miễn dịch đặc trưng bởi quá trình viêm mạn tính các khớp. Bệnh VKDT nếu không được điều trị kịp thời sẽ dẫn tới tổn thương sụn khớp, hủy xương gây dính và biến dạng khớp, ảnh hưởng rất lớn đến chức năng vận động và chất lượng sống của người bệnh [1]. Viêm màng hoạt dịch là biểu hiện đầu tiên của bệnh viêm khớp dạng thấp. Khuyến cáo của hội thấp khớp học bao gồm các liệu pháp điều trị sớm ngay từ giai đoạn có viêm màng hoạt dịch để tránh dẫn tới tổn thương phá hủy khớp. Nghiên cứu nhằm tìm ra nhiều hơn nữa các công cụ phát hiện và theo dõi được sự thay đổi sớm của tổn thương viêm màng hoạt dịch. Sự phá hủy khớp là mốc quan trọng biểu hiện mức độ tàn tật của bệnh nhân [2]. Việc đánh giá mức độ hoạt động, đặc biệt là ở giai đoạn của sổ cơ hội điều trị tức là khi bệnh còn ở giai đoạn sớm chưa có tổn thương xương khớp trở thành một vấn đề quan trọng cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh. Trước đây, Xquang quy ước là phương tiện phổ biến để phát hiện tổn thương phá hủy khớp. Tuy nhiên, ở giai đoạn sớm Xquang quy ước khó phát hiện được tổn thương. Theo McQueen (1998) độ nhạy của Xquang phát hiện hình ảnh bào mòn xương thấp: khi thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng là 15%, sau 1 năm là 29% [3]. Siêu âm Doppler năng lượng là một phương pháp chẩn đoán hình

ảnh không xâm lấn đầy hứa hẹn, mô tả về các tổn thương màng hoạt dịch trong viêm khớp dạng thấp, đây là kết quả từ một lượng lớn các nghiên cứu đã đem lại cho các nhà lâm sàng. Khảo sát chỉ số siêu âm khớp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có giá trị đánh giá mức độ viêm, gần đây chỉ số 06 khớp cho thấy có nhiều giá trị so với các đánh giá 28 hoặc 07 khớp [4].

Hiện nay ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu nào sử dụng chỉ số siêu âm sáu khớp để mô tả hình ảnh cũng như khả năng phát hiện các tổn thương khớp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mức độ hoạt động bệnh trung bình. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài:

1. **Mô tả hình ảnh siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp bệnh viêm khớp dạng thấp mức độ bệnh hoạt động trung bình**

2. **Đối chiếu khả năng phát hiện các tổn thương khớp trên lâm sàng, Xquang và siêu âm**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2. **Đối tượng nghiên cứu.** Gồm 96 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh viêm khớp dạng thấp điều trị nội và ngoại trú tại khoa Cơ - Xương - Khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2014 đến tháng 8/2018.

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:** được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 [6] và ở mức độ hoạt động bệnh trung bình theo thang điểm DAS28CRP

- **Tiêu chuẩn loại trừ**

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

+ VKDT có kèm theo những tổn thương do các nguyên nhân khác trong tiền sử hoặc hiện tại tại khớp bàn ngón II, III và ngón gần ngón II bàn tay như: lao khớp, viêm khớp do vi khuẩn, gãy xương, đã phẫu thuật...

+ Viêm khớp dạng thấp có phối hợp với các bệnh lý nhiễm trùng và tự miễn khác

### 3. Phương pháp nghiên cứu

**3.1. Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang

#### 3.2. Các thông số nghiên cứu

- Tuổi, giới, nghề nghiệp  
- Lâm sàng: thời gian mắc bệnh, thời gian, thời gian cứng khớp buổi sáng (phút), số khớp sưng, số khớp đau (trong tổng số 28 khớp theo DAS 28), cường độ đau được tính theo thang điểm VAS (chia làm 3 mức: từ 1 - 4: đau nhẹ, từ 5 - 6: đau trung bình, từ 7 - 10: đau nặng).

- Cận lâm sàng: tốc độ máu lắng giờ đầu (Đánh giá: tăng khi TĐML giờ đầu trên 15mm ở nam và trên 20mm ở nữ), nồng độ CRP huyết thanh (nồng độ CRP > 0,5mg/dl được coi là tăng), xét nghiệm sinh hóa máu (creatinin, GOT, GPT), yếu tố dạng thấp huyết thanh RF (nồng độ trên 14IU/ml là dương tính), nồng độ anti CCP (nồng độ trên 20 U/l được coi là dương tính).

- Siêu âm doppler năng lượng sáu khớp bao gồm: khớp bàn ngón tay II, III và khớp ngón gần ngón II ở cả hai tay, sử dụng máy siêu âm Medison, đầu dò tần số 7 - 16 MHz. Các thông số đánh giá trên siêu âm:

+ Viêm màng hoạt dịch: khi bề dày màng hoạt dịch  $\geq 1$  mm ở khớp bàn ngón 2 và 3,  $\geq 0,5$ mm ở khớp ngón gần ngón 2.

+ Khuyết xương: hình ảnh ổ khuyết xương làm mất tính liên tục của bờ xương

+ Dịch khớp

+ Định tính mức độ xung huyết màng hoạt dịch khớp trên siêu âm Doppler năng lượng theo Tamotsu Kamishima (2010) [6]: 0 điểm: không có tín hiệu mạch; 1 điểm: có các tín hiệu mạch đơn lẻ; 2 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm dưới 1/3 bề dày màng hoạt dịch; 3 điểm: các tín

hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm 1/3 - 1/2 bề dày màng hoạt dịch; 4 điểm: các tín hiệu mạch tập trung thành từng đám chiếm trên 1/2 bề dày của màng hoạt dịch

+ Định lượng mức độ xung huyết màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng theo phương pháp Klauser sửa đổi: mức độ 0: không có tín hiệu; mức độ 1: 1 - 4 tín hiệu; mức độ 2: 5 - 8 tín hiệu; mức độ 3:  $\geq 9$  tín hiệu

- Tính các chỉ số:

$$DAS28 = 0,56\sqrt{(\text{Số khớp đau})} + 0,28\sqrt{(\text{Số khớp sưng})} + 0,70 \ln(\text{CRP/ESR}) + 0,014.VAS$$

Đánh giá: DAS28 < 2,6: Bệnh không hoạt động

$2,6 \leq DAS28 < 3,2$  : hoạt động bệnh mức độ nhẹ

$3,2 \leq DAS28 < 5,1$  : hoạt động bệnh mức độ trung bình

$5,1 \leq DAS28$  : hoạt động bệnh mức độ nặng

**Xử lý số liệu:** Theo thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 23.0

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

##### 1.1. Đặc điểm chung

- Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu:  $54,43 \pm 11,36$  tuổi.

Tuổi thấp nhất: 31. Tuổi cao nhất: 82. 76,2% gặp bệnh nhân ở độ tuổi từ 50 – 70 tuổi.

Nữ: 93,8%. Nam: 6,2%. Tỷ lệ nữ : nam là 15 : 1

- Thời gian mắc bệnh:

Thời gian mắc bệnh trung bình:  $61,92 \pm 86,53$  tháng

Thời gian mắc bệnh ngắn nhất: 1 tháng, dài nhất: 12 năm.

**1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng****Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

| Chỉ số                  | Khoảng giới hạn | Trung bình      |
|-------------------------|-----------------|-----------------|
| VAS (mm)                | 0 - 100         | 5,03 ± 1,89     |
| Số khớp đau             | 0 – 28          | 6,91 ± 4,76     |
| Số khớp sưng            | 0 – 28          | 3,31 ± 2,75     |
| Thời gian CKBS (phút)   |                 | 87,80 ± 84,35   |
| Tốc độ máu lắng 1h (mm) | 0 – 140         | 55,15 ± 25,58   |
| CRP (mg/dl)             |                 | 6,01 ± 5,48     |
| RF (IU/ml)              |                 | 113,57 ± 81,53  |
| Anti CCP (IU/ml)        | 0 - 200         | 103,33 ± 106,41 |

**Nhận xét:** các bệnh nhân đều có mức độ đau trung bình với số khớp sưng số khớp đau nhiều hơn 3 khớp và các chỉ số pha viêm cấp CRP, máu lắng đều tăng mức độ trung bình.

**3. Hình ảnh siêu âm sáu khớp****Bảng 2. Hình ảnh siêu âm sáu khớp**

| (n = 96)<br>Tỷ lệ % | Ngón<br>gân<br>ngón II<br>tay phải | Bàn ngón<br>II tay<br>phải | Bàn<br>ngón III<br>tay phải | Ngón gân<br>ngón II<br>tay trái | Bàn ngón<br>II tay trái     | Bàn ngón<br>III tay<br>trái |
|---------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Khớp đau</b>     | 18<br>(18,8%)                      | 20<br>(10,8%)              | 26<br>(27,1%)               | 17<br>(17,7%)                   | 12<br>(12,5%)               | 13<br>(13,5%)               |
| <b>Khớp sưng</b>    | 9<br>(9,4%)                        | 7<br>(7,3%)                | 10<br>(10,4%)               | 10<br>(10,4%)                   | 5<br>(5,2%)                 | 3<br>(3,1%)                 |
| <b>Dịch khớp</b>    | <b>3</b><br><b>(3,1%)</b>          | 1<br>(1,0%)                | 0                           | <b>4</b><br><b>(4,1%)</b>       | 2<br>(2,0%)                 | 3<br>(3,1%)                 |
| <b>Viêm MHD</b>     | <b>81</b><br><b>(84,4%)</b>        | 76<br>(79,2%)              | 61<br>(63,5%)               | 74<br>(77,1%)                   | <b>71</b><br><b>(74%)</b>   | 56<br>(58,3%)               |
| <b>Khuyết xương</b> | 51<br>(53,1%)                      | 54<br>(56,2%)              | 42<br>(43,7%)               | 44<br>(45,9%)                   | <b>58</b><br><b>(60,3%)</b> | 55<br>(57,3%)               |

**Nhận xét:** 4 bệnh nhân (4,1%) phát hiện được dịch khớp trên siêu âm. > 56% bệnh nhân có viêm màng hoạt dịch; > 42% có khuyết xương ở sáu khớp khảo sát siêu âm.

**Bảng 3. Hình ảnh tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm**

| Tăng sinh mạch máu màng<br>hoạt dịch<br>(n = 96) | Ngón<br>gân<br>ngón II<br>tay<br>phải | Bàn<br>ngón II<br>tay<br>phải | Bàn<br>ngón<br>III tay<br>phải | Ngón<br>gân<br>ngón II<br>tay trái | Bàn<br>ngón II<br>tay trái | Bàn<br>ngón<br>III tay<br>trái |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Độ 0<br>(không có tín)                           | 82<br>(85,4%)                         | 77<br>(80,2%)                 | 78<br>(81,2%)                  | 79<br>(82,3%)                      | 75<br>(78,1%)              | 88<br>(91,7%)                  |

|                                          |                                                 |               |               |               |               |               |               |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Tăng sinh MHD định tính (tỷ lệ %)</b> | hiệu mạch)                                      |               |               |               |               |               |               |
|                                          | Độ 1<br>(tín hiệu mạch đơn lẻ)                  | 4<br>(4,2%)   | 4<br>(4,2%)   | 3<br>(3,1%)   | 4<br>(4,2%)   | 2<br>(2,1%)   | 2<br>(2,1%)   |
|                                          | Độ 2<br>(tín hiệu mạch $\leq 1/3$ )             | 7<br>(7,3%)   | 5<br>(5,2%)   | 8<br>(8,3%)   | 6<br>(6,2%)   | 5<br>(5,2%)   | 2<br>(2,1%)   |
|                                          | Độ 3<br>( $1/3 \leq$ tín hiệu mạch $\leq 1/2$ ) | 0             | 5<br>(5,2%)   | 3<br>(3,1%)   | 2<br>(2,1%)   | 4<br>(4,2%)   | 3<br>(3,1%)   |
|                                          | Độ 4<br>(tín hiệu mạch $\geq 1/2$ )             | 3<br>(3,1%)   | 5<br>(5,2%)   | 4<br>(4,2%)   | 5<br>(5,2%)   | 10<br>(10,4%) | 1<br>(1,0%)   |
| <b>Tăng sinh MHD định lượng</b>          | Độ 0<br>(không có tín hiệu mạch)                | 82<br>(85,4%) | 77<br>(80,2%) | 78<br>(81,2%) | 79<br>(82,3%) | 75<br>(78,1%) | 88<br>(91,7%) |
|                                          | Độ 1<br>(2- 4 tín hiệu)                         | 13<br>(13,5%) | 19<br>(19,8%) | 18<br>(18,8%) | 16<br>(16,7%) | 16<br>(16,7%) | 6<br>(6,2%)   |
|                                          | Độ 2<br>(5 - 8 tín hiệu)                        | 1<br>(1,0%)   | 0             | 0             | 1<br>(1,0%)   | 1<br>(1,0%)   | 2<br>(2,1%)   |
|                                          | Độ 3<br>( $\geq 9$ tín hiệu)                    | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             |

**Bảng 4: Đối chiếu lâm sàng, X-quang và siêu âm khớp khi phát hiện các tổn thương**

| <b>Tổn thương<br/>(n = 96)</b> |          | <b>Ngón<br/>gân ngón<br/>II tay<br/>phải</b> | <b>Bàn<br/>ngón II<br/>tay phải</b> | <b>Bàn<br/>ngón III<br/>tay phải</b> | <b>Ngón<br/>gân<br/>ngón II<br/>tay trái</b> | <b>Bàn<br/>ngón II<br/>tay trái</b> | <b>Bàn<br/>ngón III<br/>tay trái</b> |
|--------------------------------|----------|----------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Dịch khớp                      | Siêu âm  | 3<br>(3,1%)                                  | 1<br>(1,0%)                         | 0                                    | 4<br>(4,1%)                                  | 2<br>(2,0%)                         | 3<br>(3,1%)                          |
| Bào mòn                        | Xquang   | 30<br>(28,1%)                                | 22<br>(22,9%)                       | 12<br>(12,5%)                        | 30<br>(28,1%)                                | 14<br>(14,6%)                       | 18<br>(18,8%)                        |
|                                | Siêu âm  | 51<br>(53,1%)                                | 54<br>(56,2%)                       | 42<br>(43,7%)                        | 44<br>(45,9%)                                | 58<br>(60,3%)                       | 55<br>(57,3%)                        |
| <b>Viêm MHD</b>                | Lâm sàng | 18<br>(18,8%)                                | 20<br>(20,8%)                       | 26<br>(27,1%)                        | 17<br>(17,7%)                                | 12<br>(12,5%)                       | 13<br>(13,5%)                        |
|                                | Siêu âm  | 81<br>(84,4%)                                | 76<br>(79,2%)                       | 61<br>(63,5%)                        | 74<br>(77,1%)                                | 71<br>(74%)                         | 56<br>(58,3%)                        |
| <b>Tăng sinh MHD</b>           | Siêu âm  | 14<br>(14,6%)                                | 19<br>(19,8%)                       | 18<br>(18,8%)                        | 17<br>(17,7%)                                | 21<br>(19,9%)                       | 8<br>(8,3%)                          |



**Nhận xét:** Lâm sàng không phát hiện được dịch khớp và bào mòn xương. Xquang không phát hiện được viêm màng hoạt dịch. Tỷ lệ phát hiện các tổn thương về dịch khớp, khuyết xương, viêm MHD và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch của siêu âm cao hơn so với lâm sàng và Xquang có ý nghĩa thống kê.

#### IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành siêu âm sáu vị trí khớp bao gồm khớp bàn ngón II, III và khớp ngón gần ngón II hai tay trên 96 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp mức độ hoạt động bệnh nặng theo thang điểm DAS28CRP. Tuy nhiên, trong số 96 bệnh nhân này không phải bệnh nhân nào cũng có sưng đau tại các khớp mà chúng tôi tiến hành siêu âm. Từ 12,5% - 27,1% bệnh nhân có đau các khớp kể trên. Số khớp sưng thậm chí còn thấp hơn. Chỉ có khoảng dưới 11% (từ 3,1% - 10,4%) số khớp được siêu âm có sưng trên lâm sàng. Được coi là viêm màng hoạt dịch trên siêu âm khi bề dày màng hoạt dịch đo được ở khớp bàn ngón II và III hai tay là  $\geq 1\text{mm}$  và ở khớp ngón gần ngón II là  $\geq 0,5\text{mm}$ . Tỷ lệ bệnh nhân có viêm màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm ở khớp bàn ngón II, III, ngón gần ngón II tay phải và bàn ngón II, III, ngón gần ngón II tay trái lần lượt là 84,4%; 79,2%, 63,5%; 77,1%, 74% và 58,3%. Tỷ lệ này cao hơn số bệnh nhân có sưng đau khớp trên lâm sàng. Như vậy là có một tỷ lệ bệnh nhân mặc dù trên lâm sàng không đau khớp cũng không sưng khớp nhưng vẫn có tình trạng viêm màng hoạt dịch phát hiện được trên siêu âm.

Bào mòn xương được định nghĩa là sự khuyết, mất tính liên tục trên bề mặt xương thấy trên 2 lát cắt vuông góc với nhau, đây là triệu chứng đặc hiệu của viêm khớp dạng thấp [7]. Nó giúp phân biệt với các tổn

thương xương trong các bệnh lý hệ thống khác (viêm khớp do Lupus không có tổn thương bào mòn xương, xơ cứng bì hiếm khi gặp bào mòn xương, nếu có chỉ ở đốt ngón xa) và cũng khác biệt với các tổn thương khớp do viêm khớp nhiễm khuẩn (tổn thương thường nham nhở, đối xứng). Trước đây, Xquang là phương pháp chính để phát hiện các tổn thương xương và bào mòn xương. Ngày nay, siêu âm có thể phát hiện các tổn thương bào mòn xương từ rất sớm và chính xác. Theo tổng kết của các chuyên gia siêu âm khớp hàng đầu thế giới tại OMERACT (2007), độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm khi phát hiện viêm màng hoạt dịch và bào mòn xương ở các khớp ngón tay là 88% [8]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ phát hiện khuyết xương tại mỗi vị trí khớp cao: tại khớp ngón gần tay phải là 51/96 khớp (53,1%), khớp bàn ngón II tay phải là 54/96 khớp (56,2%), khớp bàn ngón III tay phải là 42/96 khớp (43,7%), khớp ngón gần ngón II tay trái là 44/96 khớp (45,9%), khớp bàn ngón II tay trái là 58/96 khớp (60,3%), khớp bàn ngón III tay trái là 55/96 khớp (57,3%). Nghiên cứu của Backhaus và cộng sự năm 2009 [9] tại Đức trên 120 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đánh giá tổn thương bào mòn xương bảy vị trí khớp ở bàn tay hoặc bàn chân (gồm: khớp cổ tay, khớp bàn ngón II, III, khớp ngón gần ngón II, III của tay và khớp bàn ngón II và V bàn chân) có biểu hiện sưng hoặc đau cho kết quả siêu âm phát hiện 43% bào mòn xương. Tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả Backhaus có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân có mức độ bệnh theo Steinbrocker nặng và rất nặng nhiều hơn. Bảng 4 đối chiếu khả năng phát hiện bào mòn xương trên lâm sàng, Xquang và siêu âm chúng tôi nhận

thấy: khám lâm sàng không thể phát hiện được khớp có tình trạng bào mòn xương hay không, Xquang có thể phát hiện nhưng thường ở giai đoạn muộn của bệnh. Trong khi đó, tỷ lệ phát hiện khuyết xương trên siêu âm cao hơn hẳn có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ phát hiện được khuyết xương trên Xquang ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ phát hiện bào mòn xương trên siêu âm là từ 43,7% - 60,3% trong khi đó tỷ lệ này trên Xquang chỉ từ 12,5% - 28,1%.

Tràn dịch khớp cũng gặp nhưng với tỷ lệ rất thấp (từ 0% đến 4,1% tùy vị trí khớp) trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 4). Tuy nhiên, theo nhiều chuyên gia, đây là các tổn thương không đặc hiệu cho viêm màng hoạt dịch, không thường gặp mặc dù đây cũng là một ưu điểm của siêu âm trong khi Xquang truyền thống không thể phát hiện được có tràn dịch khớp hay không.

Siêu âm Doppler có thể phát hiện các tổn thương viêm màng hoạt dịch và phần mềm cạnh khớp có độ nhạy và độ đặc hiệu tương tự như MRI trong khi phương pháp Xquang truyền thống không thể phát hiện được [8]. Sự thay đổi tín hiệu Doppler trên siêu âm Doppler rất nhạy khi đánh giá mức độ hoạt động bệnh cũng như theo dõi sau các liệu pháp điều trị viêm khớp dạng thấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thăm khám siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp gồm khớp bàn ngón II, III và khớp ngón gần ngón II hai tay ở 96 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thấy sự tăng sinh mạch phát hiện ở khớp ngón gần ngón II tay phải là 14,6%, khớp bàn ngón II tay phải là 19,8%, khớp bàn ngón III tay phải là 18,8%; khớp ngón gần ngón II tay trái là 17,7%, khớp bàn ngón II tay trái là 19,9%, khớp bàn ngón III tay trái là 8,3%. Khi đối chiếu các tổn thương phát hiện trên siêu âm Doppler năng lượng với lâm sàng và Xquang, chúng ta dễ dàng thấy

được giá trị vượt trội của siêu âm Doppler năng lượng. Biểu hiện viêm khớp (sưng, nóng, đau) có thể do nhiều nguyên nhân gây ra như viêm màng hoạt dịch, nhiễm khuẩn khớp, tràn dịch hoặc viêm gân... lâm sàng không thể phân biệt được nhưng siêu âm có thể phát hiện chính xác các tổn thương, tình trạng sưng khớp đây là do viêm màng hoạt dịch, viêm bao gân hay viêm các phần mềm khác. Bào mòn xương có thể phát hiện trên Xquang nhưng thường ở giai đoạn muộn của bệnh trong khi siêu âm được chứng minh có thể phát hiện bào mòn xương từ giai đoạn sớm và nhạy hơn cả Xquang[10]. Tổn thương cơ bản trong viêm khớp dạng thấp là màng hoạt dịch. Lâm sàng chỉ phát hiện được viêm màng hoạt dịch bằng biểu hiện khớp sưng, kết quả nghiên cứu có từ 3,1% đến 10,4% bệnh nhân có sưng khớp tùy vào vị trí sáu khớp (bảng 2). Nếu coi cả đau khớp cũng có tình trạng viêm màng hoạt dịch thì trên lâm sàng phát hiện viêm MHD từ 12,5% đến 27,1% (bảng 4). X-quang không phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch. Trong khi đó, tỷ lệ phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch này trên siêu âm 2D là từ 58,3% đến 84,4% (bảng 4). Đặc biệt, siêu âm Doppler năng lượng, ngoài các ưu điểm của siêu âm 2D còn phát hiện tín hiệu tăng sinh mạch, tỏ rõ ưu thế vượt trội trong việc phát hiện tổn thương viêm màng hoạt dịch. Đây thật sự là một phương pháp thăm dò không xâm lấn tuyệt vời để đánh giá các tổn thương viêm khớp dạng thấp ngay cả khi bệnh được coi là không hoạt động trên lâm sàng.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu chỉ số siêu âm 06 khớp trên 96 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở mức độ hoạt động bệnh nhẹ theo thang điểm

DAS28CRP có kết quả như sau:

- Tỷ lệ siêu âm phát hiện dịch khớp, viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch ở khớp ngón gần ngón II tay phải: 3,1%; 84,4%; 53,1% và 14,6%; tại khớp bàn ngón II tay phải: 1,0%; 79,2%; 56,2% và 19,8%; tại khớp bàn ngón III tay phải: 0%; 63,5%; 43,7% và 18,8%; khớp ngón gần ngón II tay trái: 4,1%; 77,1%; 45,9% và 17,7%; tại khớp bàn ngón II tay trái: 2,0%; 74%; 60,3% và 19,9%; tại khớp bàn ngón III tay phải: 3,1%; 58,3%; 57,3% và 8,3%.

- Tỷ lệ phát hiện dịch khớp, bào mòn xương, viêm màng hoạt dịch và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch của siêu âm cao hơn so với lâm sàng và Xquang có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sherrer YS et al (2005)**, "The development of disability in rheumatoid arthritis", *Arthritis and Rheumatism*. 29(4), pp. 494 - 500.
2. **Smolen JS Landewe R, Breedveld FC, (2014)**, "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update", *Ann Rheum Dis*. 73, pp. 492-509.
3. **Fiona M McQueen Neal Stewart, Jeff Crabbe, Elizabeth Robinson, Sue Yeoman, và Paul L J Tan Lachy McLean (1998)**, "Magnetic resonance imaging of the wrist in earlyrheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset", *Ann Rheum Dis*. 57, pp. 350-356.
4. **Backhaus M et al (2009)**, "Evaluation of a novel 7-Joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project", *Arthritis & Rheumatism*. 61(9), pp. 1194 - 1201.
5. **Singh JA et al (2012)**, "Update of the 2008 ACR recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of RA", *Arthritis Care and Research*. 64, pp. pp 625-629.
6. **Tamotsu Kamishima et al (2010)**, "Semi-quantitative analysis of rheumatoid finger joint synovitis using power Doppler ultrasonography: when to perform follow-up study after treatment consisting mainly of antitumor necrosis factor alpha agent", *Skeletal Radiol*, pp. 457 - 465.
7. **Backhaus M., Schmidt W. A., Mellerowicz H., et al. (2002)**, "[Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. Part 6: ultrasonography of the wrist/hand]", *Z Rheumatol*. 61(6), pp. 674-87.
8. **Wakefield RJ, Iagnocco A và Filippucci et al (2007)**, "The OMERACT Ultrasound Group: Status of Current Activities and Research Directions", *J Rheumatology*. 34, pp. 848 - 851.
9. **Backhaus M Ohrndorf S, Kellner H et al, (2009)**, "Evaluation of a novel 7-Joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project", *Arthritis & Rheumatism*. 61(9), pp. 1194 - 1201.
10. **Grassi W., Filippucci E., Farina A., et al. (2001)**, "Ultrasonography in the evaluation of bone erosions", *Ann Rheum Dis*. 60(2), pp. 98-103.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VIÊM PHỔI KẼ Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Tạ Thị Hương Trang\*, Nguyễn Văn Hùng\*,  
Phan Thu Phương\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. **Đối tượng và phương pháp:** Gồm 67 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ. Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR 1987 và/hoặc ACR/EULAR 2010 được chụp cắt lớp vi tính lồng ngực lớp mỏng có độ phân giải cao xác định tổn thương viêm phổi kẽ theo tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi kẽ của ATS/ ERS/JRS/ALAT 2011. **Kết quả nghiên cứu:** Có 17,9% bệnh nhân có biểu hiện ho khan, 4,5% bệnh nhân có biểu hiện ho đờm và khó thở khi gắng sức, 7,5% bệnh nhân có biểu hiện đau ngực trên lâm sàng, 14,9% bệnh nhân có rale nổ khi thăm khám phổi. 3% bệnh nhân có tổn thương dạng lưới và 13,4% bệnh nhân có tổn thương dày tổ chức kẽ trên phim chụp X quang tim phổi thẳng. 32,8% bệnh nhân có tổn thương dạng lưới, 67,2% bệnh nhân có dạng tổn thương dạng kính mờ và 14,9% bệnh nhân có giãn phế nang co kéo trên phim chụp cắt lớp lồng ngực lớp mỏng độ phân giải cao. **Kết luận:** Viêm phổi kẽ là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Trong quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp chúng ta cần quan tâm phát hiện sớm tổn thương viêm phổi kẽ.

**Từ khóa:** Viêm khớp dạng thấp, viêm phổi kẽ.

### SUMMARY

#### CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTIC OF INTERSTITIAL PNEUMONIA IN RHEUMATOID ARTHRITIS

**Objectives:** To assess clinical and subclinical characteristics of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. **Subjects and methods:** 67 rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease. Patients with rheumatoid arthritis diagnosed in accordance with ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 were scanned by high-resolution computed tomography to identify interstitial lung disease according to ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 criteria. **Research results:** 17.9% of patients presented with dry cough, 4.5% of patients showed phlegm cough and difficulty breathing during exertion. 7.5% of patients had clinical chest pain. 14.9% of patients had fine crackle on auscultation. 3% of patients had reticular abnormality and 13.4% of patients had interstitial thickening on chest xray. 32.8% of patients had reticular abnormality, 67.2% of patients had ground-glass opacity and 14.9% of patients had traction bronchiectasis on high-resolution computed tomography. **Conclusion:** Interstitial lung disease is a common complication in patients with rheumatoid arthritis. In the process of diagnosis and treatment patients with rheumatoid arthritis

\*Đại học Y Hà nội,

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Thị Hương Trang  
Email: trangntnoi@yahoo.com

Ngày nhận bài: 7.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

we need to have more attention to detect early interstitial lung disease.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, interstitial pneumonia

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh khớp viêm mạn tính hệ thống với các tổn thương tại màng hoạt dịch khớp và nhiều biểu hiện ngoài khớp khác [1]. Tổn thương tại đường hô hấp là một trong các tổn thương ngoài khớp hay gặp ở bệnh nhân VKDT. Các biểu hiện tại phổi ở bệnh nhân VKDT thường xảy ra trong vòng 5 năm đầu trong quá trình tiến triển của bệnh và có thể xuất hiện trước các biểu hiện tại khớp[2][3]. Các bất thường ở phổi ở bệnh nhân VKDT có thể do nhiều nguyên nhân như tổn thương ở nhu mô phổi, màng phổi, đường dẫn khí và hệ mạch phổi. Viêm phổi kẽ là biểu hiện thường gặp nhất trong các tổn thương phổi ở bệnh nhân VKDT với tỷ lệ dao động từ 4-68% và thường gặp ở lứa tuổi 50 đến 60 [3][4].

Viêm phổi kẽ là một biểu hiện nặng của bệnh VKDT với nguy cơ tử vong cao gấp 3 lần so với các bệnh nhân VKDT không có viêm phổi kẽ [4][5]. Sự xuất hiện của Viêm phổi kẽ ở bệnh nhân VKDT là một dấu hiệu tiên lượng xấu của bệnh và là nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh phổi gây tử vong ở các bệnh nhân này[5][6]. Có nhiều bệnh nhân VKDT không có biểu hiện các triệu chứng về hô hấp trên lâm sàng mặc dù có viêm phổi kẽ trên các thăm dò hình ảnh. Một số nghiên cứu cho thấy X quang phổi thường quy chỉ phát hiện được 6% bệnh nhân VKDT có viêm phổi kẽ [7] trong khi chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao cho thấy có tới 33% bệnh nhân VKDT có viêm phổi kẽ [3][7]. Ở Việt nam đã có một số nghiên cứu đánh giá về viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm đa cơ,

viêm da cơ, lupus ban đỏ hệ thống nhưng chưa thấy có nghiên cứu nào đánh giá về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 67 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch mai từ tháng 4/2016 đến tháng 3 năm 2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR 1987 và/hoặc ACR/EULAR 2010 có viêm phổi kẽ được xác định theo tiêu chuẩn ATS/ERS/JRS/ALAT 2011. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ kết hợp với các bệnh tự miễn khác. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp nghiên cứu:

- Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang. Bệnh nhân được khai thác bệnh và khám bệnh theo mẫu bệnh án chung. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa, thăm dò chẩn đoán hình ảnh thực hiện tại các khoa chuyên trách tại bệnh viện Bạch mai

- Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Lâm sàng: Thời gian bị bệnh; tuổi khởi phát bệnh; số bao hút thuốc /năm; số khớp đau, số khớp sưng; đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS 28-CRP; các triệu chứng hô hấp: ho, khó thở, đau ngực, nghe phổi.

+ Cận lâm sàng: Công thức máu, máu lắng; sinh hóa: CRP, RF, Anti CCP; X quang

bàn tay thẳng hai bên; X quang tim phổi thẳng; chụp cắt lớp vi tính lồng ngực lớp mỏng độ phân giải cao; đo chức năng hô hấp.

- **Xử lý số liệu:** Theo thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0

- **Đạo đức nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu. Quy trình nghiên cứu thực hiện nghiêm túc các quy định về y đức của Bộ Y tế.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 67 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ. Chúng tôi có các kết quả sau:

#### 3.1. Đặc điểm chung:

**Bảng 1: Một số đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu**

|                           |       | X ± SD       | Max  | Min  | n(tỷ lệ %) |
|---------------------------|-------|--------------|------|------|------------|
| Tuổi (năm)                |       | 60,25±7,97   | 81   | 36   |            |
| Tuổi khởi phát bệnh(năm)  |       | 54,03±11,05  | 80   | 21   |            |
| Thời gian bị bệnh (tháng) |       | 74,49±100,82 | 456  | 1    |            |
| Số khớp đau               |       | 11,61±6,08   | 26   | 0    |            |
| Số khớp sưng              |       | 6,52±4,51    | 22   | 0    |            |
| DAS 28-CRP                |       | 4,79± 1,08   | 6,62 | 1,00 |            |
| Giới                      | Nam   |              |      |      | 7(10,4%)   |
|                           | Nữ    |              |      |      | 60(89,6%)  |
| Hút thuốc lá              | Có    |              |      |      | 7(10,4%)   |
|                           | Không |              |      |      | 60(89,6%)  |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình bị bệnh của bệnh nhân là 60,25 ± 7.97; thời gian mắc bệnh trung bình của bệnh nhân là 74,49±100,82. Số khớp đau trung bình 11,61± 6.08; Số khớp sưng trung bình: 6,52±4,51. Bệnh nhân nữ giới chiếm 89,6%

#### 3.2. Đặc điểm lâm sàng viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

**Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp**

| Đặc điểm             | n  | Tỷ lệ % |
|----------------------|----|---------|
| Ho khan              | 12 | 17,9%   |
| Ho đờm               | 3  | 4,5%    |
| Khó thở khi gắng sức | 3  | 4,5%    |
| Đau ngực             | 5  | 7,5%    |
| Ngón tay dùi trống   | 0  | 0       |
| Rale nổ              | 10 | 14,9%   |

**Nhận xét:** trong nghiên cứu của chúng tôi có 17,9% bệnh nhân có biểu hiện ho khan. 4,5% bệnh nhân có biểu hiện ho đờm và khó thở khi gắng sức. Đau ngực có 7,5% bệnh nhân. Triệu chứng rale nổ khi nghe phổi có 14,9% bệnh nhân.

### 3.3. Đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

**Bảng 3: Đặc điểm xét nghiệm huyết học và sinh hóa bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ**

| Đặc điểm             |       | X±SD           | N (tỷ lệ %) |
|----------------------|-------|----------------|-------------|
| Tình trạng thiếu máu | Có    |                | 37 (55,2%)  |
|                      | Không |                | 30 (44,8%)  |
| Máu lắng (mm)        | 1h    | 63,90± 27,44   |             |
|                      | 2h    | 85,54± 24,84   |             |
| CRP (mg/dl)          |       | 6,36 ± 6,65    |             |
| RF (UI/ml)           |       | 147,47 ± 67,81 |             |
| Anti CCP (UI/ml)     |       | 122,34 ± 81,42 |             |

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu của chúng tôi có 55,2% có thiếu máu. Nồng độ CRP trung bình là 6,36±6,65 (mg/dl). Nồng độ RF trung bình là 147,47±67,81(UI/ml). 122,34±81,42 (UI/ml) là nồng độ Anti CCP trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu.

### Bảng 4: Đặc điểm tổn thương X quang bàn tay thẳng hai bên

| Giai đoạn     | n         | Tỷ lệ %     |
|---------------|-----------|-------------|
| Giai đoạn I   | 2         | 3%          |
| Giai đoạn II  | 33        | 49,3%       |
| Giai đoạn III | 26        | 38,8%       |
| Giai đoạn IV  | 6         | 9%          |
| <b>Tổng</b>   | <b>67</b> | <b>100%</b> |

**Nhận xét:** Chỉ có 3% bệnh nhân có tổn thương X quang giai đoạn I. Tổn thương X quang giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ chủ yếu với 88%.

### Bảng 5: Đặc điểm tổn thương trên X quang tim phổi thẳng

| Đặc điểm               | n | Tỷ lệ % |
|------------------------|---|---------|
| Tổn thương dạng lưới   | 2 | 3%      |
| Tổn thương dạng nốt    | 0 | 0       |
| Tổn thương dạng tổ ong | 1 | 1,5%    |
| Dày tổ chức kẽ         | 9 | 13,4%   |

**Nhận xét:** chỉ có 3% bệnh nhân có tổn thương dạng lưới trên X quang tim phổi thẳng. Có 13,4% bệnh nhân có tổn thương dạng dày tổ chức kẽ.

### Bảng 6: Đặc điểm tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính lớp mỏng độ phân giải cao

| Đặc điểm             | n  | Tỷ lệ % |
|----------------------|----|---------|
| Tổn thương dạng lưới | 22 | 32,8%   |

|                         |    |       |
|-------------------------|----|-------|
| Tổn thương dạng tổ ong  | 1  | 1,5%  |
| Tổn thương dạng kính mờ | 45 | 67,2% |
| Giãn phế nang co kéo    | 10 | 14,9% |

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu của chúng tôi có 32,8% bệnh nhân có tổn thương dạng lưới, 67,2% bệnh nhân có tổn thương dạng kính mờ trên phim chụp cắt lớp vi tính lồng ngực độ phân giải cao.

**Bảng 7: Đặc điểm chức năng hô hấp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ.**

| Đặc điểm                     |             | n  | Tỷ lệ % |
|------------------------------|-------------|----|---------|
| Chức năng hô hấp bình thường |             | 49 | 73,1    |
| Rối loạn thông khí hạn chế   | Mức độ nhẹ  | 18 | 26,9    |
|                              | Mức độ vừa  | 0  |         |
|                              | Mức độ nặng | 0  |         |
| Rối loạn thông khí tắc nghẽn |             | 0  | 0       |

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu của chúng tôi có 73,1% bệnh nhân có chức năng hô hấp bình thường. Có 26,9% bệnh nhân có rối loạn thông khí hạn chế mức độ nhẹ.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Theo bảng số 1, nghiên cứu trên 67 bệnh nhân Viêm khớp dạng thấp cho thấy tuổi trung bình bị bệnh là  $60,25 \pm 7,97$ . Nữ giới mắc viêm khớp dạng thấp chiếm tỷ lệ 89,6%, phù hợp với các kết quả nghiên cứu là VKDT thường gặp ở nữ giới, tuổi trung niên. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ viêm khớp dạng thấp ở nữ giới có thấp hơn một số nghiên cứu khác có thể do trong nghiên cứu này đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ. Mà theo các nghiên cứu thì viêm phổi kẽ hay gặp ở nam giới. Tuổi khởi phát bệnh trung bình là  $54,03 \pm 11,05$ . Thời gian mắc bệnh trung bình ở các bệnh nhân là  $74,49 \pm 100,82$ , thời gian mắc bệnh ngắn nhất là 1 tháng, dài nhất là 456 tháng, điều này phù hợp với đặc điểm của bệnh VKDT,

thường kéo dài, diễn biến nhiều năm gây ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trong số 67 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ thì có 10 bệnh nhân có hút thuốc lá chiếm 10,4%.

##### 4.2. Đặc điểm lâm sàng viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Theo bảng 2, trong 67 bệnh nhân nghiên cứu có 12 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 17,9% có biểu hiện ho khan trên lâm sàng. Ho có đờm có 3 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 4,5%. Có 3 bệnh nhân có triệu chứng khó thở khi gắng sức chiếm tỷ lệ 4,5%. 5 bệnh nhân có biểu hiện đau ngực chiếm tỷ lệ 7,5%. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện triệu chứng ngón tay dùi trống là triệu chứng thường gặp ở những bệnh nhân có tình trạng thiếu oxy mạn tính. Có 10 bệnh nhân có rale nổ khi nghe phổi trên lâm sàng chiếm 14,9%. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu khác là các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm



phổi kẽ ít có biểu hiện lâm sàng. Theo Meyer Keith C chỉ có 5% bệnh nhân viêm phổi kẽ có biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

#### **4.3. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ**

Trong bệnh viêm khớp dạng thấp, có tình trạng viêm mạn tính kéo dài các khớp gây ra tình trạng thiếu máu mạn tính và tăng mức độ viêm trên xét nghiệm.

Theo bảng 3, có 55,2% bệnh nhân có tình trạng thiếu máu trên xét nghiệm. Mức độ máu lắng trung bình 1h là  $63,90 \pm 27,44$  (mm); máu lắng 2 h trung bình là  $85,54 \pm 24,84$  (mm). Nồng độ CRP (mg/dl) trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $6,36 \pm 6,65$ . Nồng độ RF trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $147,47 \pm 67,81$  (UI/ml). Nồng độ anti CCP trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $122,34 \pm 81,42$  (UI/ml).

Chụp X quang bàn tay thẳng 2 bên ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giúp đánh giá giai đoạn bệnh bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, tổn thương trên X quang bàn tay thẳng hai bên của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cũng giúp tiên lượng bệnh. Bệnh nhân có tổn thương sớm trên X quang thường có tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3% bệnh nhân có tổn thương X quang bàn tay ở giai đoạn I, có 9% bệnh nhân ở giai đoạn IV là dính khớp và mất chức năng vận động hoàn toàn bàn tay hai bên. Trong khi đó có tới 88% bệnh nhân có tổn thương X quang giai đoạn II, giai đoạn III.

Xquang tim phổi là một phương pháp thường quy giúp đánh giá các tổn thương phổi một cách đơn giản và rẻ tiền. Tuy nhiên X quang phổi chỉ giúp phát hiện được các

tổn thương đủ lớn. Do vậy có nhiều trường hợp bệnh nhân có tổn thương nhưng không phát hiện được trên hình ảnh X quang thường quy. Theo Brusselle G X quang phổi chỉ phát hiện được 6% tổn thương đặc hiệu của viêm phổi kẽ [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1,5% bệnh nhân có tổn thương dạng tổ ong trên phim X quang, 3% bệnh nhân có tổn thương dạng lưới trên phim chụp X quang tim phổi thẳng. Đây là 2 tổn thương đặc hiệu trong tổn viêm phổi kẽ. Ngoài ra, trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy có 13,4% bệnh nhân có tổn thương dày tổ chức kẽ trên phim chụp X quang tim phổi thường quy.

Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực độ phân giải cao là một trong các pháp được sử dụng để chẩn đoán xác định viêm phổi kẽ ở nhiều nghiên cứu về viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 32,8% bệnh nhân có tổn thương dạng lưới 32,8%, có 1,5% có tổn thương dạng tổ ong và 67,2% bệnh nhân có tổn thương dạng kính mờ. 14,9% bệnh nhân có giãn phế nang co kéo.

Theo bảng 7, có 73,1% bệnh nhân có chức năng hô hấp bình thường. Có 26,9% có rối loạn thông khí hạn chế mức độ nhẹ. Không có bệnh nhân nào có rối loạn thông khí tắc nghẽn.

#### **V. KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu 67 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm phổi kẽ tại khoa Cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 4/2016 đến tháng 3 năm 2020 chúng tôi đưa ra các kết luận sau:

-Có 17,9% bệnh nhân có biểu hiện ho khan, 4,5% bệnh nhân có biểu hiện ho đờm

và khó thở khi gắng sức. 7,5% bệnh nhân có biểu hiện đau ngực trên lâm sàng. 14,9% bệnh nhân có rale nhỏ khi thăm khám phổi.

-3% bệnh nhân có tổn thương dạng lưới và 13,4% bệnh nhân có tổn thương dày tổ chức kẽ trên phim chụp x quang tim phổi thẳng. 32,8% bệnh nhân có tổn thương dạng lưới, 67,2% bệnh nhân có dạng tổn thương dạng kính mờ trên phim chụp cắt lớp lồng ngực lớp mỏng, độ phân giải cao.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ngọc Lan (2009)**, "Viêm khớp dạng thấp. Bệnh học Cơ xương khớp nội khoa", Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam pp. 9-35.
2. **NC Richman J Yazdany, J Graf, et al (2013)**, "Extra- articular manifestation of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients", *Medicine (Baltimore)*. 92(92-7).
3. **Esther Chan Kate Chapman, Clive Kelly (2013)**, "Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a review", *Arthritis Research UK*. 7(3).
4. **Megan Shaw Bridget F. Collins, Lawrence A.Ho, Ganesh Raghu (2014)**, "Rheumatoid arthritis- associated lung disease", *European Respiratory society*. 24(135)
5. **K Koota H Isomaki, O Mutru (1977)**, "Death rate and cause of death in RA patients during a period of five years", *Scand J Rheumatol*. 6, pp. 241-244.
6. **H Toyoshima T Kusaba, M Yamaguchi (1993)**, "Cause of death in autopsied RA patients", *Ryumachi*. 33 (3), pp. 209-214.
7. **Brusselle G (2010)**, "Rheumatoid arthritis and Interstitial lung disease", *Rheumatology*. 49(8), pp. 1425-1426.
8. **Meyer Keith C (2014)**, "Diagnosis and management of interstitial lung disease", *Translational Respiratory Medicine*. 2:4 (doi:10.1186/2213-0802-2-4.)

# MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ IL-6 VÀ TNF- $\alpha$ HUYẾT THANH VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG KHÁC Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Phùng Anh Đức\*, Đoàn Văn Đệ\*\*, Nguyễn Đình Khoa\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ Interleukin-6 (IL-6) và TNF- $\alpha$  với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng khác ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (VKDT). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu bao gồm 129 bệnh nhân (115 nữ và 14 nam), được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010, điều trị tại Khoa Nội Cơ Xương Khớp, bệnh viện Chợ Rẫy. Xét nghiệm nồng độ IL-6 và TNF- $\alpha$  được thực hiện bằng phương pháp định lượng bằng công nghệ biochips, phát hóa – quang miễn dịch. **Kết quả:** Nhóm bệnh nhân có tuổi trung bình  $54.8 \pm 11.4$ . Nồng độ trung bình và trung vị của IL-6 (pg/mL) là  $29.59 \pm 40.36$  và  $13.52$  [4.75–37.03]. Nồng độ trung bình và trung vị của TNF- $\alpha$  (pg/mL) là  $29.53 \pm 71.54$  và  $8.4$  [3.88–22.9]. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng IL-6 và TNF- $\alpha$  lần lượt là 94.57% và 43.41%. IL-6 có mối tương quan với số khớp đau ( $r=0.19$ ,  $p=0.031$ ), số khớp sưng ( $r=0.216$ ,  $p=0.014$ ), DAS28-VS ( $r=0.247$ ,  $p=0.005$ ), DAS28-CRP ( $r=0.204$ ,  $p=0.02$ ). TNF- $\alpha$  có mối tương quan với số khớp đau ( $r=0.199$ ,  $p=0.024$ ), số khớp sưng ( $r=0.262$ ,  $p=0.003$ ), VS ( $r=0.244$ ,  $p=0.005$ ), DAS28-VS ( $r=0.23$ ,  $p=0.009$ ). Nồng độ TNF- $\alpha$  ở nhóm có RF và anti-CCP dương tính

cao hơn so với nhóm có kháng thể âm tính hoặc dương tính thấp ( $p < 0.001$ ). **Kết luận:** Nồng độ IL-6 và TNF- $\alpha$  huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân VKDT và có mối tương quan đến tình trạng hoạt động của bệnh.

**Từ khóa:** Viêm khớp dạng thấp, Interleukin-6, TNF - $\alpha$ , DAS28

## SUMMARY

### CORRELATION BETWEEN SERUM IL-6 AND TNF- $\alpha$ LEVELS AND OTHER CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**Objectives.** To study the levels of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  in correlation with other clinical and laboratory characteristics in rheumatoid arthritis (RA) patients. **Patients and Methods.** An cross sectional study was carried out on 129 RA patients (115 females, 14 males), who met the ACR/EULAR 2010 criteria, treated at Cho Ray hospital. The serum IL-6 và TNF- $\alpha$  levels were measured by chemiluminescent immuno assay with biochip array technology. **Results.** The average age of patients was 54.8. The mean and median of serum IL-6 levels were  $29.59 \pm 40.36$  and  $13.52$  [4.75-37.03]. The mean and median of serum TNF- $\alpha$  levels were  $29.53 \pm 71.54$  and  $8.4$  [3.88-22.9]. The rates of patients with increased IL-6 and TNF- $\alpha$  levels were 94.57% and 43.41%, respectively. IL-6 level correlated with the number of tender joint ( $r=0.19$ ,  $p=0.031$ ), swollen joint ( $r=0.216$ ,  $p=0.014$ ), DAS28VS ( $r=0.247$ ,  $p=0.005$ ) and DAS28CRP ( $r=0.204$ ,

\*Khoa Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Chợ Rẫy,

\*\*Học Viện Quân Y.

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Anh Đức

Email: anhducbs03@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

$p=0.02$ ). TNF- $\alpha$  level correlated with the number of tender joint ( $r=0.199$ ,  $p=0.024$ ), swollen joint ( $r=0.262$ ,  $p=0.003$ ), VS ( $r=0.244$ ,  $p=0.005$ ) and DAS28VS ( $r=0.23$ ,  $p=0.009$ ). The TNF- $\alpha$  levels in patients with high positive RF or anti-CCP were significantly higher than in patients with negative or low positive antibodies ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels were increased in rheumatoid arthritis patients and also correlated with the disease activity.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, interleukine-6, TNF- $\alpha$ , DAS28.

## II. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh tự miễn điển hình, thường gặp nhất trong số các bệnh viêm khớp mạn tính, với tỷ lệ lưu hành khoảng 0,5-1% dân số [1]. Đặc điểm chính của bệnh là tình trạng viêm mạn tính màng hoạt dịch, dẫn tới tổn thương cấu trúc khớp, gây biến dạng khớp, mất chức năng và có nguy cơ tàn phế cao. Ngoài ra, bệnh nhân còn có thể có biểu hiện toàn thân nặng. Bệnh cần được điều trị sớm để ngăn ngừa nguy cơ tàn phế. Cơ chế bệnh sinh của VKDT được cho là có liên quan đến các yếu tố di truyền, môi trường và tình trạng rối loạn miễn dịch với vai trò quan trọng của tế bào B, T và các cytokine viêm, trong đó có vai trò quan trọng của yếu tố hoại tử u (Tumor Necrotic Factor alpha, TNF- $\alpha$ ) và Interleukine-6 (IL-6) [1].

IL-6 được tìm thấy nhiều nhất trong dịch khớp và là nguyên nhân chính gây ra các triệu chứng toàn thân cũng như tại chỗ trong bệnh VKDT. IL-6, được tạo ra bởi nhiều loại tế bào khác nhau, thúc đẩy sự biệt hóa tế bào B, tế bào T giúp tạo ra các tự kháng thể và các chất trung gian miễn dịch khác có liên quan đến các đợt cấp của VKDT [2]. TNF- $\alpha$  được sản xuất chủ yếu bởi các đại thực bào

hoạt hóa. Trong bệnh VKDT kích thích sự gia tăng và biệt hóa các lympho B, lympho T và tế bào NK, kích thích sản xuất các cytokine gây viêm khác (IL-1, IL-6, IL-8), kích thích tạo ra các chất gây phá hủy sụn khớp (stromelysin, collagenase, prostaglandin và GM-CSF) [3].

Đã có nhiều nghiên cứu về IL-6 và TNF- $\alpha$  ở bệnh nhân VKDT, song cho các kết quả rất khác nhau. Tại Việt Nam nghiên cứu về vấn đề này còn nhiều hạn chế. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu về các cytokine viêm ở bệnh nhân VKDT điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy, nhằm các mục tiêu sau đây: 1) Khảo sát nồng độ và tỷ lệ bệnh nhân VKDT có tăng IL-6 và TNF- $\alpha$  huyết thanh. 2) Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ IL-6 và TNF- $\alpha$  với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng khác liên quan đến hoạt tính bệnh VKDT.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Các bệnh nhân trên hoặc bằng 18 tuổi, không phân biệt giới tính được chẩn đoán xác định VKDT theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ và Liên đoàn chống thấp châu Âu [4], đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu loại trừ những bệnh nhân có các bệnh lý viêm khác có thể ảnh hưởng tới nồng độ cytokine (bao gồm các bệnh lý nhiễm trùng, các bệnh lý gây viêm toàn thân hoặc khu trú mà không phải VKDT).

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 6/2015 đến tháng 6/2019

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Các bệnh nhân được đánh giá các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, trong đó có số khớp đau, số khớp sưng, đánh giá chung của bệnh nhân về mức độ bệnh (patient global assessment) trên

thang điểm VAS, tốc độ máu lắng (VS), CRP, hoạt tính bệnh DAS28-VS, DAS28-CRP, các liệu pháp điều trị trước nhập viện và định lượng nồng độ các cytokine huyết thanh bao gồm IL-6 và TNF- $\alpha$ . Xét nghiệm định lượng nồng độ các cytokine được thực hiện bằng phương pháp định lượng bằng

công nghệ biochips, phát hóa – quang miễn dịch (máy Randox). Tất cả các xét nghiệm được thực hiện tại khoa Sinh hóa, bệnh viện Chợ Rẫy.

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân VKDT

Nghiên cứu thu nhận 129 bệnh nhân, bao gồm 14 (10,9%) nam và 115 (89,1%) nữ.

**Bảng 3.1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

|                                   | N   | Trung bình | ĐLC   | Tối thiểu | Tối đa | Trung vị [KTPV]  |
|-----------------------------------|-----|------------|-------|-----------|--------|------------------|
| Tuổi                              | 129 | 54.8       | 11.38 | 20        | 84     | 56 [49– 62]      |
| Thời gian mắc bệnh (năm)          | 129 | 5.5        | 6.7   | 0.1       | 40.0   | 3 [1 – 8]        |
| Tuổi mắc bệnh                     | 129 | 49.4       | 13.13 | 17        | 83     | 50 [41- 58]      |
| Liều methylprednisolone (mg/ngày) | 66  | 7.4        | 4.54  | 2         | 16     | 8 [4 – 8]        |
| Thời gian dùng corticoid (tháng)  | 66  | 37.8       | 52.23 | 1         | 204    | 12 [6 – 51]      |
| Liều methotrexate (MTX, mg/tuần)  | 76  | 14.3       | 3.52  | 10.0      | 25.0   | 12.5 [12.5-17.5] |
| Thời gian dùng MTX (tháng)        | 76  | 24.6       | 36.58 | 1         | 168    | 10.5 [2-28.5]    |

(ĐLC: Độ lệch chuẩn; KTPV: Khoảng tứ phân vị)

**Nhận xét:** Tuổi bệnh nhân và tuổi khởi phát bệnh trung bình và trung vị đều trong độ tuổi trung niên (40 – 60 tuổi). Có 51,2% bệnh nhân đang dùng methylprednisolone với liều trung bình là 7,4 mg/ngày. 58,9% bệnh nhân đang dùng methotrexate, với liều trung bình là 14,3mg/tuần và trung vị là 12,5mg/tuần.

**Bảng 3.2: Giá trị các chỉ số đánh giá tình trạng hoạt động bệnh**

|              | N   | Trung bình | ĐLC  | Giá trị tối thiểu | Giá trị tối đa | Trung vị [KTPV] |
|--------------|-----|------------|------|-------------------|----------------|-----------------|
| Số khớp đau  | 129 | 13.3       | 8.3  | 0                 | 28             | 13 [6-19.5]     |
| Số khớp sưng | 129 | 4.8        | 4.5  | 0                 | 22             | 3 [2-7.5]       |
| VS (mm/h)    | 129 | 61         | 37.9 | 1                 | 137            | 54 [25-96]      |
| DAS28-VS     | 129 | 5.85       | 1.35 | 1.96              | 8.80           | 5.98 [5.01-6.9] |
| CRP (mg/L)   | 129 | 66.2       | 67.5 | 0.10              | 367.3          | 46.1[19.5-86.8] |
| DAS28-CRP    | 129 | 5.47       | 1.22 | 2.15              | 8.35           | 5.5 [4.7-6.4]   |

**Nhận xét:** Hầu hết các chỉ số như số khớp đau, VS, CRP và DAS28 cho thấy tình trạng hoạt động của bệnh là tương đối cao: giá trị trung bình của các chỉ số này là số khớp đau = 13.3; số khớp sưng = 4.8; VS = 61; CRP = 66.2; DAS28-VS = 5.85; DAS28-CRP = 5.47.

**Bảng 3.3: Phân bố bệnh nhân theo mức độ dương tính của các kháng thể**

| Kết quả xét nghiệm                                 | RF (%) | anti-CCP (%) |
|----------------------------------------------------|--------|--------------|
| Âm tính                                            | 15,2   | 20,2         |
| Dương tính thấp (<3 lần giới hạn trên bình thường) | 21,6   | 8,9          |
| Dương tính cao (≥3 lần giới hạn trên bình thường)  | 63,2   | 71,0         |

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ kháng thể dương tính cao chiếm tỷ lệ khá cao (63.2% đối với RF và 71% đối với Anti CCP).

**Bảng 3.4: Nồng độ và tỷ lệ gia tăng các cytokine trong huyết thanh**

| Cytokine      | Trị số bình thường | Trung bình (±ĐLC) | Trung vị [KTPV]    | Tỷ lệ tăng [n, (%)] |
|---------------|--------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| IL-6 (pg/ml)  | < 1,23             | 29,59 ± 40,36     | 13.52 [4.57-37.03] | 122 (94,57)         |
| TNF-α (pg/ml) | < 11.0             | 29,53 ± 71,54     | 8.4 [3,88 -22,9]   | 56 (43,41)          |

**Nhận xét:** Nồng độ huyết thanh của TNF-α và IL-6 đều tăng cao trong bệnh VKDT. Hầu hết bệnh nhân có tăng nồng độ IL-6 (94.57%).

### 3.2. Mối tương quan giữa nồng độ cytokine và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng khác

**Bảng 3.5: Mối tương quan giữa nồng độ cytokine và tình trạng hoạt động bệnh**

|       |   | Số khớp đau | Số khớp sưng | VS    | DAS28-VS | CRP   | DAS28-CRP |
|-------|---|-------------|--------------|-------|----------|-------|-----------|
| IL-6  | r | 0.19        | 0.216        | 0.136 | 0.247    | 0.130 | 0.204     |
|       | p | 0.031       | 0.014        | 0.125 | 0.005    | 0.141 | 0.020     |
| TNF-α | r | 0.199       | 0.262        | 0.244 | 0.230    | 0.062 | 0.152     |
|       | p | 0.024       | 0.003        | 0.005 | 0.009    | 0.483 | 0.086     |

(Pearson correlation)

**Nhận xét:** IL-6 có mối tương quan thuận với số khớp đau, khớp sưng, DAS28VS và DAS28CRP. TNF-α có mối tương quan thuận với số khớp đau, khớp sưng, VS và DAS28VS. Nhìn chung thì nồng độ các cytokine tăng phản ánh tình trạng hoạt động cao của bệnh, tuy nhiên mức độ tương quan của các mối tương quan này ở mức thấp.

**Bảng 3.6: So sánh nồng độ các cytokine giữa các nhóm bệnh nhân có nồng độ kháng thể khác nhau**

|       | Cytokine        | RF (-) hoặc (+) thấp  | RF (+) cao         | p      |
|-------|-----------------|-----------------------|--------------------|--------|
| IL-6  | Trung bình      | 26,5 ± 39,2           | 29,84 ± 41,4       | 0,89   |
|       | Trung vị [KTPV] | 16,55 [5,06-30,03]    | 12,09 [4,6-37,09]  |        |
| TNF-α | Trung bình      | 8,76 ± 10,71          | 34,8 ± 62,93       | <0,001 |
|       | Trung vị [KTPV] | 4,12 [3,19-8,84]      | 15,29 [5,17-34,41] |        |
|       | Cytokine        | Anti-CCP (-)/(+) thấp | Anti-CCP (+) cao   | p      |
| IL-6  | Trung bình      | 28,28 ± 43,76         | 29,23 ± 39,57      | 0,741  |
|       | Trung vị [KTPV] | 15,91 [5,25-35,42]    | 12,16 [4,02-36,91] |        |
| TNF-α | Trung bình      | 7,78 ± 7,15           | 38,14 ± 84,96      | <0,001 |
|       | Trung vị [KTPV] | 4,78 [3,16 -11,68]    | 10,84 [4,47-31,5]  |        |

(Independent Samples Mann – Whitney U Test)

**Nhận xét:** Nồng độ TNF- $\alpha$  ở nhóm RF hoặc anti-CCP dương tính cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có kháng thể âm tính hoặc dương tính thấp: nồng độ TNF- $\alpha$  ở nhóm RF và anti CCP dương tính cao có trung vị lần lượt là 15,29 và 10,84. nồng độ TNF- $\alpha$  ở nhóm RF và anti CCP âm tính hoặc dương tính thấp có trung vị lần lượt là 4,12 và 4,78. Không thấy có liên quan giữa nồng độ IL-6 và nồng độ RF và anti-CCP.

#### IV. BÀN LUẬN

Cũng tương tự các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam [1] [5], nhóm bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu đa số là nữ, tuổi mắc bệnh chủ yếu là 40 – 50 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ hoạt tính bệnh cao là 72,1% đối với DAS28VS và 63,6% đối với DAS28CRP. Tỷ lệ này khá cao và có thể giải thích được là do các bệnh nhân trong nghiên cứu này chủ yếu là các bệnh nhân nội trú, nhập viện vì tình trạng tiến triển của bệnh.

VKDT là một bệnh lý tự miễn gây viêm mạn tính màng hoạt dịch với vai trò rất quan trọng của các cytokine gây viêm. IL-6 và TNF- $\alpha$  là hai cytokine gây viêm quan trọng trong bệnh VKDT. Nồng độ của các cytokine này đã được nghiên cứu nhiều trong dịch khớp cũng như trong huyết thanh của các bệnh nhân VKDT với các kết quả khác nhau. Nồng độ IL-6 và TNF- $\alpha$  trong nghiên cứu này lần lượt là  $29,59 \pm 40,36$  và  $29,53 \pm 71,54$ . Tỷ lệ tăng của IL-6 và TNF- $\alpha$  là 94,57% và 43,41%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Huy Thông (tỷ lệ tăng của IL-6 và TNF- $\alpha$  là 46,3% và 20,7%) [5], mặc dù nhóm nghiên cứu này có mức độ hoạt động bệnh dường như cao hơn so với nhóm nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên nồng độ IL-6 trong nghiên cứu của chúng tôi lại thấp hơn so với các nghiên cứu của các tác giả Võ Tam (nồng độ IL-6 là

$55,55 \pm 15,25$ ) [6] và Nguyễn Minh Hiền (nồng độ IL-6 là  $67,1 \pm 97,2$ ) [7]. So với một số tác giả khác trên thế giới [8] [9, 10] [11] thì nồng độ các cytokine này có thể cao hơn hoặc thấp hơn. Điều này cho thấy nồng độ các cytokine có thể thay đổi rất nhiều ở các đối tượng, các trung tâm xét nghiệm khác nhau. Việc đánh giá nồng độ các cytokine cần được kết hợp với nhiều yếu tố khác.

Trong bệnh VKDT, tình trạng tiến triển của bệnh liên quan đến tình trạng rối loạn phản ứng miễn dịch với sự gia tăng của các cytokine và các thành phần miễn dịch khác. IL-6 là một cytokin đa chức năng có vai trò quan trọng trong giai đoạn viêm cấp tính [2]. Đã có nhiều nghiên cứu cho thấy sự gia tăng của các cytokine gây viêm trong giai đoạn hoạt động của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-6 và TNF- $\alpha$  cùng phản ánh khá tốt tình trạng hoạt động của bệnh. Điều này được thể hiện qua mối liên quan giữa nồng độ IL6 và TNF- $\alpha$  với các chỉ số đánh giá tình trạng hoạt động bệnh như số khớp đau, khớp sưng, DAS28VS, DAS28CRP. Kết quả này khác với kết quả của Nguyễn Huy Thông. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của một số cứu trên thế giới. Theo Madhok, IL-6 có mối liên quan chặt chẽ với chỉ số Ritchie ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,01$ ) [8]. Theo Pavkova Goldbergova, nồng độ IL-6 có liên quan đến DAS28 ( $r = 5,05$ ;  $p < 0,001$ ) [10]. Điều này cho thấy việc sử dụng nồng độ các cytokine như là các marker đánh giá tình trạng hoạt động của bệnh còn nhiều điều cần phải bàn cãi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ TNF- $\alpha$  ở nhóm RF và anti CCP dương tính cao có trung vị lần lượt là 15,29 và 10,84. nồng độ TNF- $\alpha$  ở nhóm RF và anti CCP âm tính hoặc dương tính thấp có trung vị lần lượt là 4,12 và 4,78. Trong khi đó, nồng độ IL-6 không có sự khác biệt giữa các nhóm

này. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hiền cũng cho thấy không có mối tương quan giữa IL-6 và anti CCP. Tuy nhiên kết quả của Meyer cho thấy IL-6 có mối tương quan với cả RF ( $r = 0.397$ ;  $p = 0,004$ ) và anti CCP ( $r = 0.434$ ;  $p = 0.0016$ ) và nồng độ TNF- $\alpha$  cũng tương quan đến cả RF ( $r = 0.56$ ;  $p < 0,001$ ) và anti CCP ( $r = 0.41$ ;  $p = 0.002$ ) [9]. Theo Goldbergova, nồng độ của TNF- $\alpha$  tương quan với cả RF ( $r = 0,245$ ;  $p = 0,02$ ) và anti-CCP ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,02$ ) trong khi nồng độ của IL-6 thì chỉ tương quan với anti-CCP ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ) [10]. Trên thực tế thì cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá mối tương quan giữa nồng độ các cytokine và các kháng thể. Điều này có thể giải thích là IL-6 là một marker viêm rất nhạy và hầu hết bệnh nhân có tăng cytokine này bất kể nồng độ kháng thể, vì vậy rất khó để đánh giá được mối tương quan này. Đây chỉ là một quan sát nghiên cứu của chúng tôi và vấn đề này cần phải được nghiên cứu thêm.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu cắt ngang trên 129 bệnh nhân VKDT (115 nữ và 14 nam, tuổi trung bình  $54.8 \pm 11.4$ ) chúng tôi ghi nhận những kết quả chính sau:

1. Nồng độ trung bình và trung vị của IL-6 (pg/mL) là  $29.59 \pm 40.36$  và  $13.52$  [4.75 – 37.03]. Nồng độ trung bình và trung vị của TNF- $\alpha$  (pg/mL) là  $29.53 \pm 71.54$  và  $8.4$  [3.88 – 22.9]. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng IL-6 và TNF- $\alpha$  là 94.57% và 43.41%.

2. IL-6 có mối tương quan với số khớp đau, số khớp sưng, DAS28-VS, DAS28-CRP, TNF- $\alpha$  có mối tương quan với số khớp đau, số khớp sưng, VS, DAS28-VS. Nồng độ TNF- $\alpha$  của nhóm có RF và anti-CCP dương tính cao thì cao hơn so với nhóm có nồng độ kháng thể âm tính hoặc dương tính thấp ( $p < 0.001$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Smolen, J.S., et al.**, Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 18001.
2. **Narazaki, M., T. Tanaka, and T. Kishimoto**, The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol, 2017. **13**(6): p. 535-551.
3. **Mateen, S., et al.**, Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta, 2016. **455**: p. 161-71.
4. **Aletaha, D., et al.**, 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
5. **Thông, N.H.**, Nghiên cứu nồng độ il-6, il-17 và tnf- $\alpha$  huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. 2018, Học viện Quân Y: Hà Nội.
6. **Võ Tam, P.T.T.T.**, Nghiên cứu nồng độ interleukin-6 huyết thanh trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Chương trình báo cáo khoa học hội nghị khoa học công nghệ tuổi trẻ lần thứ XVI, Trường Đại học Huế, 2016: p. 754-758.
7. **Nguyễn Minh Hiền\*, Đ.Q.M., Trần Thanh Tú\***, Giá trị của anti-ccp, procalcitonin, interleukin-6 trong huyết tương ở BN viêm khớp dạng thấp. Số chuyên đề (Tháng 4/2018) Y HỌC LÂM SÀNG, 2018.
8. **Madhok, R., et al.**, Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. Ann Rheum Dis, 1993. **52**(3): p. 232-4.
9. **Meyer, P.W., et al.**, Circulating cytokine profiles and their relationships with autoantibodies, acute phase reactants, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Mediators Inflamm, 2010. **2010**: p. 158514.
10. **Pavkova Goldbergova, M., et al.**, Circulating cytokine pattern and factors describing rheumatoid arthritis: IL-15 as one of the biomarkers for RA? Biomarkers, 2012. **17**(7): p. 655-62.
11. **Wei, S.T., et al.**, Serum Levels of IL-6 and TNF-alpha May Correlate with Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis. Med Sci Monit, 2015. **21**: p. 4030-8.



## ĐẶC ĐIỂM CẤU TRÚC KHỐI CƠ THỂ VÀ TÌNH TRẠNG LOÃNG XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Vũ Quỳnh Trang\*, Hoàng Thu Soan\*, Lưu Thị Bình\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định đặc điểm cấu trúc khối cơ thể và loãng xương trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, có đối chứng 52 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và 106 người khỏe mạnh được đo cấu trúc khối cơ thể bằng phương pháp DEXA. **Kết quả:** Kiểu hình cơ bản gặp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là thiếu cơ chiếm tỷ lệ cao 67,3%. Chỉ số khối lượng cơ, chất lượng cơ, khối mỡ và mật độ khoáng xương trong nhóm viêm khớp dạng thấp thấp hơn so với nhóm không bệnh ( $p < 0,05$ ). Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có loãng xương chiếm tỷ lệ cao 67,3%, trong đó loãng xương ở CSTL gặp nhiều hơn so với CXĐ. **Kết luận:** Cấu trúc khối cơ thể ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hay gặp là kiểu hình thiếu cơ. Các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có tỷ lệ loãng xương cao, trong đó hay gặp loãng xương ở CSTL.

**Từ khóa:** Viêm khớp dạng thấp, cấu trúc khối cơ thể, mật độ khoáng xương, loãng xương

### SUMMARY

#### BODY COMPOSITION CHARACTERISTICS AND OSTEOPOROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

**Aim:** To determine body composition characteristics and osteoporosis in rheumatoid

arthritis patients. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive, controlled study on 52 patients with rheumatoid arthritis and 106 healthy people, who was measured body composition by DXA method. **Result:** The basic phenotype seen in patients with rheumatoid arthritis is sarcopenia with high percentage of 67.3. The index of lean mass, quality of muscle, fat mass and BMD in rheumatoid arthritis was lower than controls ( $p < 0.05$ ). Rheumatoid arthritis patients with osteoporosis have a high rate of 67.3%, in which osteoporosis in lumbar spine is more common than femoral neck. **Conclusion:** Body composition in rheumatoid arthritis patients is often sarcopenia. Most of rheumatoid arthritis patients have osteoporosis, in which osteoporosis in lumbar spine is more common.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, body composition, bone mineral density, osteoporosis.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh khớp viêm mạn tính hệ thống, bệnh không chỉ biểu hiện tại khớp mà còn ảnh hưởng đến nhiều cơ quan khác gây tình trạng loãng xương, rối loạn phân bố mỡ - cơ trong cơ thể, thiếu máu... Theo ước tính có khoảng 1/3 số bệnh nhân VKDT bị mất xương [7], sự mất xương xảy ra do đa yếu tố và trong đó thuốc điều trị VKDT cũng tham gia và cơ chế này. Theo các nghiên cứu khoảng 30% số bệnh nhân VKDT có nguy cơ tiến triển thành loãng xương sau ít nhất 6 tháng điều trị bệnh bằng glucocorticoid [7]. Đặc biệt kiểu hình cấu trúc khối cơ thể của các bệnh nhân VKDT cũng có sự thay đổi, thường gặp

\*Đại học Y dược - Đại học Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Thị Bình

Email: luuthibinh@tump.edu.vn

Ngày nhận bài: 19.7.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.7.2020

Ngày duyệt bài: 22.7.2020

trong VKDT là tình trạng thiếu cơ, tăng khối lượng mỡ. Tình trạng loãng xương, giảm khối lượng cơ ở các bệnh nhân VKDT có liên quan đến các cytokine viêm, giảm hoạt động thể chất do mức độ hoạt động bệnh.

Hậu quả của tình trạng thiếu cơ thường làm cho bệnh nhân đi lại mất vững, mất sự dẻo dai làm tăng nguy cơ té ngã, đặc biệt trên các bệnh nhân có giảm mật độ xương gây nguy cơ gãy xương cao, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và tăng nguy cơ tử vong. Việc xác định cấu trúc khối cơ thể và loãng xương được đánh giá bằng khối cơ, khối mỡ và mật độ xương được thực hiện bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DEXA) cho kết quả nhanh và độ tin cậy cao [6]. Hiện nay, tại Thái Nguyên, xác định cấu trúc khối cơ thể và tình trạng loãng xương ở các bệnh nhân, đặc biệt bệnh nhân VKDT đã được các bác sĩ lâm sàng tại khoa cơ xương khớp thực hiện một cách thường quy, qua đó giúp xác định kiểu hình cơ thể và tình trạng giảm mật độ xương để có các phương pháp điều trị và phòng tránh nguy cơ té ngã cho bệnh nhân, giúp chăm sóc bệnh nhân một cách toàn diện hơn. Đồng thời để làm rõ hơn mối quan hệ nhân quả giữa VKDT và khối lượng cơ chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Xác định đặc điểm cấu trúc khối cơ thể và tình trạng loãng xương trên các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bằng phương pháp DEXA.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: 52 bệnh nhân được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 và/hoặc tiêu chuẩn EULAR 2010 điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Nhóm không bệnh: gồm 106 người khỏe mạnh tình nguyện tham gia nghiên cứu, những người này có tuổi, giới, BMI tương đồng so với nhóm bệnh.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Phương pháp thu thập dữ liệu: tiền cứu; phân tích so sánh có đối chứng.

- Thiết kế nghiên cứu: Chia thành 2 nhóm: Nhóm bệnh gồm 52 bệnh nhân VKDT, nhóm không bệnh gồm 106 người khỏe mạnh.

- Địa điểm và thời gian: từ tháng 08/2019 đến 06/2020

+ Nhóm bệnh gồm 52 bệnh nhân VKDT điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên).

+ Nhóm không bệnh gồm 106 người khỏe mạnh được khám sức khỏe tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.

### 2.2.2. Nội dung:

- Tất cả bệnh nhân VKDT đều được hỏi bệnh, tiền sử bệnh, khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cần thiết, đánh giá hoạt động bệnh, đo cấu trúc khối cơ thể và mật độ xương bằng phương pháp DEXA bằng máy Hologic tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

- Tất cả ĐTNC nhóm không bệnh đều được hỏi về tiền sử dùng thuốc, khám lâm sàng, đo cấu trúc khối cơ thể và mật độ xương bằng phương pháp DEXA bằng máy Hologic tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

- Chỉ tiêu chung cho cả 2 nhóm nghiên cứu:

+ Tuổi: tính theo năm. Được chia thành 3 nhóm tuổi là: <50 tuổi, từ 50 - 59 và  $\geq 60$  tuổi.

+ Giới: Nam và nữ

+ BMI (chỉ số khối cơ thể): BMI = cân nặng (kg)/chiều cao (m)<sup>2</sup>. Phân loại BMI theo tiêu chuẩn của hội Châu Á – Thái Bình Dương. BMI <18,5 (kg/m<sup>2</sup>): Thiếu cân. 18,5 ≤ BMI ≤ 22,9 (kg/m<sup>2</sup>): Bình thường. BMI ≥ 23(kg/m<sup>2</sup>): Thừa cân (overweight), béo phì.

+ Khối cơ toàn thân (kg)

+ Khối cơ tứ chi (kg)

+ Chỉ số khối cơ (SMI): SMI (kg/m<sup>2</sup>) = Khối cơ tứ chi (kg)/ chiều cao (m)<sup>2</sup>. Thiếu cơ khi SMI:

Ở nam: SMI < 7.0 kg/m<sup>2</sup>; Ở nữ: SMI < 5.4 kg/m<sup>2</sup>

+ Cơ lực: là sức mạnh cơ tay đo bằng máy đo cơ lực. Thiếu cơ khi sức mạnh cơ tay ở nữ < 18kg, nam < 26kg.

+ Tốc độ di chuyển: v = quãng đường đi bộ (4 m) / thời gian di chuyển (s). Thiếu cơ khi tốc độ di chuyển < 0.8m/s.

+ Khối lượng mỡ toàn thân (kg).

+ Khối lượng mỡ thân (kg).

+ Khối lượng mỡ tứ chi (kg).

+ Chỉ số khối mỡ (FMI): FMI (kg/m<sup>2</sup>) = Tổng khối mỡ (kg)/chiều cao (m)<sup>2</sup>.

+ BMD tại cột sống thắt lưng (g/m<sup>2</sup>)

+ BMD tại cổ xương đùi (g/m<sup>2</sup>)

+ Tscore tại cột sống thắt lưng (L1-L4)

+ Tscore tại cổ xương đùi

+ Kiểu hình thiếu cơ: chẩn đoán thiếu cơ khi SMI giảm và cơ lực giảm và/hoặc tốc độ di chuyển giảm.

+ Kiểu hình thừa mỡ: Chẩn đoán thừa mỡ khi BMI ≥ 23,0 (kg/m<sup>2</sup>).

+ Kiểu hình hỗn hợp: Chẩn đoán khi có cả thiếu cơ và thừa mỡ.

+ Kiểu hình bình thường: Chẩn đoán khi không thiếu cơ và không thừa mỡ.

+ Loãng xương tại cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, loãng xương chung: chẩn đoán loãng xương khi Tscore ≤ -2,5

### 2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

### 2.4. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu một cách tự nguyện và được giữ kín thông tin. Nghiên cứu được tiến hành sau khi được thông qua hội đồng đạo đức của trường ĐHYD.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới, BMI của các nhóm đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm  |                  | Nhóm bệnh<br>n = 52 (%) | Nhóm không bệnh<br>n = 106 (%) | P      |
|-----------|------------------|-------------------------|--------------------------------|--------|
| Nhóm tuổi | <50              | 9 (17,3)                | 26 (24,5)                      | >0,05  |
|           | 50-59            | 17 (32,7)               | 34 (32,1)                      |        |
|           | ≥60              | 26 (50,0)               | 46 (43,4)                      |        |
|           | $\bar{x} \pm SD$ | 58,2 ± 9,3              | 55,8 ± 8,1                     |        |
| Giới      | Nam              | 8 (15,4)                | 18 (17,0)                      | > 0,05 |
|           | Nữ               | 44 (84,6)               | 88 (83,0)                      |        |
| BMI       | Thiếu cân        | 16 (30,8)               | 34 (32,1)                      | >0,05  |

|  |                   |                |                |  |
|--|-------------------|----------------|----------------|--|
|  | Bình thường       | 26 (50,0)      | 52 (49,1)      |  |
|  | Thừa cân, Béo phì | 10(19,2)       | 20 (18,8)      |  |
|  | $\bar{X} \pm SD$  | 20,3 $\pm$ 2,8 | 20,2 $\pm$ 3,2 |  |

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân VKDT và nhóm không bệnh có sự tương đồng về tuổi, giới và phân độ BMI.

**Bảng 3.2. Đặc điểm thời gian mắc bệnh và mức độ hoạt động bệnh, tiền sử dùng thuốc của nhóm bệnh nhân VKDT**

| Đặc điểm              |                          | n=52       | %    |      |
|-----------------------|--------------------------|------------|------|------|
| Thời gian mắc bệnh    | Sớm (≤24 tháng)          | 26         | 50,0 |      |
|                       | Muộn (>24 tháng)         | 26         | 50,0 |      |
|                       | $\bar{X} \pm SD$ (tháng) | 39,4± 53,7 |      |      |
| Mức độ hoạt động bệnh | Không hoạt động          | 1          | 1.9  |      |
|                       | Mức độ nhẹ               | 6          | 11.5 |      |
|                       | Mức độ trung bình        | 20         | 38.5 |      |
|                       | Mức độ nặng              | 25         | 48.1 |      |
|                       | $\bar{X} \pm SD$ (điểm)  | 4,9±1,4    |      |      |
| Tiền sử dùng thuốc    | Điều trị Corticoid       | Không      | 7    | 13,5 |
|                       |                          | Có         | 45   | 86,5 |
|                       | Điều trị Methotrexate    | Không      | 18   | 34,6 |
|                       |                          | Có         | 34   | 65,4 |
|                       | Điều trị thuốc sinh học  | Không      | 35   | 67,3 |
|                       |                          | Có         | 17   | 32,7 |

**Nhận xét:** Thời gian mắc bệnh trung bình là 39,4  $\pm$  53,7. Nhóm bệnh nhân VKDT có mức độ hoạt động bệnh nặng và trung bình chiếm tỷ lệ cao: 48,1% và 38,5%. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng corticoid và DMARD's cổ điển có tỷ lệ cao: 86,5% và 65,4%. Bệnh nhân điều trị bằng thuốc sinh học tỷ lệ thấp hơn: 32,7%.

## 2. Đặc điểm cấu trúc khối cơ thể và mật độ xương ở đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.3. Đặc điểm khối cơ toàn thân và cơ tứ chi, chỉ số khối cơ của đối tượng nghiên cứu**

| Chỉ số                                    | Nhóm bệnh (n = 52) | Nhóm không bệnh (n = 106) | p     |
|-------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-------|
| Khối cơ toàn thân (kg) $\bar{X} \pm SD$   | 31,2 $\pm$ 4,8     | 35,9 $\pm$ 5,9            | <0,05 |
| Khối cơ tứ chi (kg) $\bar{X} \pm SD$      | 12,2 $\pm$ 2,3     | 15,1 $\pm$ 2,96           | <0,05 |
| SMI (kg/m <sup>2</sup> ) $\bar{X} \pm SD$ | 5,1 $\pm$ 0,8      | 6,1 $\pm$ 0,9             | <0,05 |

**Nhận xét:** Khối cơ toàn thân và khối cơ tứ chi, chỉ số khối cơ (SMI) ở nhóm bệnh nhân VKDT thấp hơn so với nhóm không bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**Bảng 3.4. Đặc điểm về chất lượng cơ của đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm / Đối tượng                    | Nhóm bệnh (n = 52) | Nhóm không bệnh (n = 106) | p     |
|-----------------------------------------|--------------------|---------------------------|-------|
| Cơ lực (kg) $\bar{X} \pm SD$            | 18 $\pm$ 9,3       | 26,7 $\pm$ 7,3            | <0,05 |
| Tốc độ di chuyển (m/s) $\bar{X} \pm SD$ | 0,9 $\pm$ 0,3      | 1,4 $\pm$ 0,2             | <0,05 |

**Nhận xét:** Cơ lực và tốc độ di chuyển ở nhóm bệnh nhân VKDT thấp hơn so với nhóm không bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.5. Đặc điểm khối mỡ của đối tượng nghiên cứu**

| Chỉ số                                    | Nhóm bệnh (n = 52) | Nhóm không bệnh (n = 106) | p     |
|-------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-------|
| Khối mỡ toàn thân(kg) $\bar{X} \pm SD$    | 17 $\pm$ 4,2       | 18,9 $\pm$ 4,9            | <0,05 |
| Khối mỡ thân (kg) $\bar{X} \pm SD$        | 8,6 $\pm$ 2,6      | 9,1 $\pm$ 2,7             | >0,05 |
| Khối mỡ chi (kg) $\bar{X} \pm SD$         | 7,3 $\pm$ 1,9      | 8,7 $\pm$ 2,4             | <0,05 |
| FMI (kg/m <sup>2</sup> ) $\bar{X} \pm SD$ | 7,1 $\pm$ 1,9      | 7,7 $\pm$ 1,98            | >0,05 |

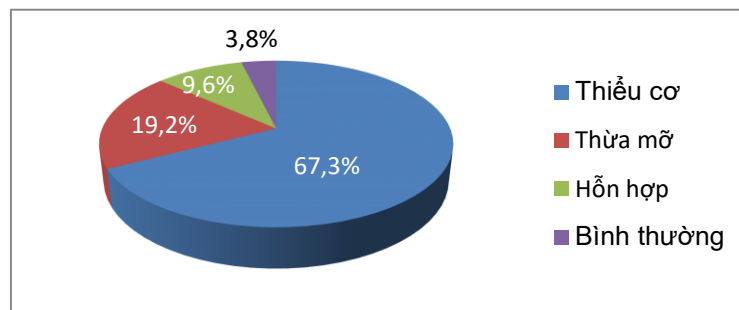
**Nhận xét:** Chỉ số khối mỡ toàn thân, khối mỡ chi ở nhóm bệnh nhân VKDT thấp hơn so với nhóm không bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt về chỉ số khối mỡ thân, chỉ số khối mỡ (FMI) ở 2 nhóm trên.

**Bảng 3.6. Đặc điểm mật độ xương trung bình ở CSTL và CXĐ của đối tượng nghiên cứu**

| MĐX                                        | Nhóm bệnh       | Nhóm không bệnh | p     |
|--------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| CSTL (g/cm <sup>2</sup> ) $\bar{X} \pm SD$ | 0,76 $\pm$ 0,15 | 0,84 $\pm$ 0,13 | <0,05 |
| CXĐ (g/cm <sup>2</sup> ) $\bar{X} \pm SD$  | 0,60 $\pm$ 0,12 | 0,71 $\pm$ 0,11 | <0,05 |

**Nhận xét:** Mật độ xương tại CSTL và CXĐ ở bệnh nhân VKDT thấp hơn so với nhóm không bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3. Đặc điểm kiểu hình và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân VKDT

**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm kiểu hình cấu trúc khối cơ thể ở bệnh nhân VKDT (n=52)**

**Nhận xét:** Trong nhóm VKDT kiểu hình thiếu cơ chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,3%, kiểu hình hỗn hợp và bình thường chiếm tỷ lệ thấp nhất lần lượt là 9,6% và 3,8%.

**Bảng 3.7. Đặc điểm phân loại loãng xương theo T-score ở nhóm bệnh nhân VKDT (n=52)**

| Vị trí            | n, %      | $\bar{X} \pm SD$ |
|-------------------|-----------|------------------|
| Loãng xương CSTL  | 31 (59,1) | $-2,6 \pm 1,27$  |
| Loãng xương CXĐ   | 19 (36,5) | $-2,3 \pm 1,08$  |
| Loãng xương chung | 35 (67,3) |                  |

**Nhận xét:** Bệnh nhân VKDT có loãng xương chiếm tỷ lệ cao 67,3%, trong đó loãng xương tại CSTL gặp nhiều hơn với tỷ lệ 59,1% và có Tscore cao hơn là  $-2,6 \pm 1,27$  so với CXĐ.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ bệnh nhân VKDT là nữ chiếm 84,6%, tỷ lệ nữ/nam  $\approx 5/1$ ; tuổi trung bình của nhóm VKDT là 58,2, BMI trung bình thấp ở mức 20,3. Giữa 2 nhóm nghiên cứu có sự tương đồng về tuổi, giới, BMI (Bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với tác giả Đào Hùng Hạnh và cộng sự đã nghiên cứu trên 105 người bệnh nữ viêm khớp dạng thấp là người Việt Nam thấy rằng tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 56,3; BMI 23,1 có sự tương đồng về tuổi, BMI giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng [3]. Book C và cộng sự đã nghiên cứu 132 đối tượng viêm khớp dạng thấp (95 nữ và 37 nam) so sánh với 132 đối tượng nhóm chứng (95 nữ và 37 nam). Trong nhóm nữ viêm khớp dạng thấp, tuổi trung bình là 58,4 tương đồng với nhóm chứng ( $p > 0,05$ ), BMI trung bình là 25,1 cao hơn nhóm chứng 23,7 với  $p < 0,05$  [1].

Đặc điểm bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian mắc bệnh

trung bình là 39,4 tháng với tỷ lệ giữa thời gian mắc bệnh sớm và muộn  $\approx 1:1$ . Điểm DAS28 đánh giá mức độ hoạt động bệnh trung bình là 4,9 trong đó nhóm bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh trung bình và nặng chiếm tỷ lệ cao: 38,5% và 48,1%. Đa phần các bệnh nhân được điều trị bằng corticoid và các DMARD's cổ điển (86,5% và 65,4%), điều trị bằng thuốc sinh học còn chiếm tỷ lệ thấp (32,7%) (bảng 3.2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tác giả Đào Hùng Hạnh về mức độ hoạt động bệnh trung bình (4,1), tiền sử dùng corticoid và Methotrexate đều ở mức cao (68,5% và 89,5%) và chỉ có 32% bệnh nhân điều trị bằng thuốc sinh học. Tuy nhiên, về thời gian mắc bệnh trong nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (21,6 so với 39,4 tháng), điều khác biệt này là do tác giả Đào Hùng Hạnh nghiên cứu trên 105 bệnh nhân nữ VKDT có thời gian mắc bệnh dưới 36 tháng [3]. Kết quả nghiên cứu của Book và cộng sự có sự tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi về mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân, tuy nhiên thời gian mắc bệnh thấp hơn (7,5 tháng) và tỷ lệ bệnh nhân điều

trị bằng corticoid và Methotrexate ít hơn (32,6% và 29,2%), những khác biệt này có thể giải thích được do nghiên cứu của Book tiến hành trên đối tượng mắc bệnh sớm dưới 12 tháng, với điều kiện các bệnh nhân được sử dụng các thuốc sinh học nhiều hơn [1].

## **2. Đặc điểm cấu trúc khối cơ thể và mật độ xương ở đối tượng nghiên cứu**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đặc điểm về khối cơ như: khối lượng cơ toàn thân trung bình trong nhóm bệnh nhân VKDT thấp hơn nhóm không bệnh (31,2 so với 35,9; với  $p<0,05$ ). Khối lượng cơ tứ chi trung bình trong nhóm viêm khớp dạng thấp nhỏ hơn nhóm chứng (12.2 so với 15.1 với  $p<0,05$ ). Về chỉ số khối cơ (SMI) trong nhóm bệnh VKDT thấp hơn so với nhóm không bệnh (5,1 so với 6,1,  $p<0,05$ ) (bảng 3.3). Trong nghiên cứu của Đào Hùng Hạnh và cộng sự: không có sự khác biệt về khối lượng cơ toàn thân giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác nhau này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số BMI trung bình ở mức bình thường (20,3), trong khi đó nghiên cứu của Đào Hùng Hạnh thì BMI ở mức thừa cân (23,1); khối lượng cơ tứ chi trung bình của nhóm bệnh là 12,9 thấp hơn so với nhóm chứng là 14,1 với  $p<0,05$ , phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi [3]. Trong nghiên cứu của Book C và cộng sự: khối lượng cơ tứ chi trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 16,8 và 17,6 với  $p<0,01$ , phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi [1]. Trong nghiên cứu của Dogan và cộng sự tiến hành trên 30 bệnh nhân nữ VKDT và 30 bệnh nhân nhóm chứng, kết quả cho thấy SMI ở nhóm bệnh là

5,83 thấp hơn so với nhóm chứng là 7,3 (với  $p<0,05$ ), tương đồng so với nghiên cứu của chúng tôi [4].

Tìm hiểu về đặc điểm chất lượng cơ của ĐTNC (bảng 3.4) chúng tôi nhận thấy: Cơ lực ở nhóm bệnh nhân VKDT thấp hơn so với nhóm không bệnh (18 so với 26,8 với  $p<0,05$ ). Điều này khác biệt so với nghiên cứu của Caliskan và cộng sự tiến hành trên 45 bệnh nhân nữ VKDT cao tuổi và 43 bệnh nhân nhóm chứng, cho thấy về cơ lực không có sự khác biệt về cơ lực giữa 2 nhóm nghiên cứu. Sự khác biệt này có thể do cách lựa chọn tuổi tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi (58,2 và 55,8) thấp hơn hẳn so với nghiên cứu của Caliskan chủ yếu là người cao tuổi (73.1 và 72,5) [2]. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi phù hợp so với nghiên cứu của Vlietstra và cộng sự nghiên cứu trên 145 bệnh nhân được chẩn đoán VKDT và thoái hóa khớp, cơ lực ở nhóm bệnh VKDT thấp hơn so với thoái hóa khớp (18,2 với 26,  $p<0,001$ ) [8]. Kết quả nghiên cứu về tốc độ di chuyển nhóm bệnh VKDT thấp hơn so với nhóm không bệnh (0.9 so với 1.4,  $p<0,05$ ) (bảng 3.3). Điều này khác biệt so với nghiên cứu của Vlietstra, tốc độ di chuyển trong nhóm VKDT cao hơn nhóm thoái hóa khớp (1,5 với 1,3,  $p<0,05$ ), sự khác biệt này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn nhóm không bệnh là bệnh nhân khỏe mạnh, còn nghiên cứu của Vlietstra chọn nhóm chứng là nhóm bệnh nhân thoái hóa khớp đơn thuần [8].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Khối lượng mỡ toàn thân trung bình và khối lượng mỡ chi trung bình của nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm không bệnh: lần lượt

là 17 và 18,8, với  $p < 0,05$ ; 7,3 và 8,7, với  $p < 0,05$ . Khối lượng mỡ thân và chỉ số khối mỡ (FMI) của nhóm bệnh không có sự khác biệt so với nhóm không bệnh ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.5). So với nghiên cứu của Book và cộng sự, không có sự khác biệt về khối lượng mỡ toàn thân và khối lượng mỡ chi ở bệnh nhân nam (lần lượt là 21 và 20,8,  $p = 0,898$ ; 8,4 và 8,6 với  $p = 0,761$ ), điều này khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi có thể do nghiên cứu được tiến hành ở cả 2 giới nam và nữ với BMI ở mức bình thường (20,3), còn trong nghiên cứu của Book và cộng sự giá trị thể hiện ở bệnh nhân nam và BMI ở mức thừa cân, béo phì (BMI 25,6) [1]. So với nghiên cứu của Đào Hùng Hạnh về khối lượng mỡ thân và chỉ số khối mỡ cao hơn so với nhóm chứng (khối lượng mỡ thân nhóm bệnh và nhóm chứng là 10,1 và 8,1 với  $p < 0,01$ , chỉ số khối mỡ là 8,1 và 7,1 với  $p < 0,05$ ) [3]. Điều này khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và thực hiện trên cả 2 giới nam và nữ, còn Đào Hùng Hạnh chỉ tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân nữ.

Đánh giá đặc điểm về mật độ xương tại CSTL và CXĐ (bảng 3.6) trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm bệnh VKDT thấp hơn so với nhóm không bệnh (lần lượt là 0,76 với 0,84 ( $p < 0,05$ ), 0,6 với 0,71 ( $p < 0,05$ )). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của hai tác giả B. Heidari và F. Jalali đã nghiên cứu trên 88 đối tượng viêm khớp dạng thấp (74 nữ và 14 nam) so sánh với 112 đối tượng nhóm chứng (101 nữ và 11 nam) thấy rằng mật độ xương thấp phổ biến ở nhóm bệnh so với nhóm chứng [5].

### 3. Đặc điểm kiểu hình và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân VKDT

Nghiên cứu về kiểu hình của nhóm bệnh nhân VKDT cho kết quả: kiểu hình thiếu cơ, thừa mỡ, hỗn hợp, bình thường lần lượt chiếm tỷ lệ 67,3%, 19,2%, 9,6%, 3,8% (Biểu đồ 3.1). Các tỉ lệ này khác biệt so với nghiên cứu của Đào Hùng Hạnh và cộng sự (thiếu cơ 18,1%; thừa mỡ 41,9%; hỗn hợp 12,4%). Điều này có thể do trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ BMI 20,3 thấp hơn so với nghiên cứu của Đào Hùng Hạnh (BMI 23,1) [3].

Về đặc điểm tình trạng loãng xương của nhóm bệnh nhân VKDT, chúng tôi gặp tỷ lệ loãng xương chung chiếm khá cao 67,3%, trong đó tỷ lệ loãng xương tại CSTL chiếm tỷ lệ 59,1% (Tscore -2,6) cao hơn so với tại CXĐ là 36,5% (Tscore -2,3) (Bảng 3.7). Tỷ lệ này ngược lại so với nghiên cứu của hai tác giả B. Heidari và F. Jalali là tỷ lệ loãng xương tại CSTL (25%) thấp hơn so với tại CXĐ (45,5%) [5]. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn, cũng như có sự khác nhau về yếu tố dịch tễ, về môi trường sinh sống.

### V. KẾT LUẬN

- Cấu trúc khối cơ thể: 67,3% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có kiểu hình thiếu cơ.

+ Các chỉ số đánh giá khối cơ như cơ toàn thân, cơ tứ chi, SMI ở bệnh nhân VKDT thấp hơn: lần lượt là 31,2kg với 35,9kg ( $p < 0,05$ ), 12,2kg với 15,1kg ( $p < 0,05$ ), 5,1 kg/m<sup>2</sup> với 6,1 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

+ Chỉ số đánh giá chất lượng cơ như cơ lực, tốc độ di chuyển ở nhóm VKDT thấp hơn: lần lượt là 18 với 26,7 ( $p < 0,05$ ), 0,9 với 1,4 ( $p < 0,05$ ).



+ Khối mỡ toàn thân, khối mỡ chi ở nhóm VKDT thấp hơn nhóm không bệnh: 17 với 18,9 ( $p<0,05$ ), 7,3 với 8,7 ( $p<0,05$ ).

+ BMD tại 2 vị trí CSTL và CXĐ ở nhóm bệnh nhân VKDT thấp hơn: 0,76 với 0,84 ( $p<0,05$ ), 0,6 với 0,71 ( $p<0,05$ ).

- Loãng xương ở bệnh nhân VKDT chiếm tỷ lệ cao 67,3%, trong đó loãng xương ở CSTL gặp nhiều hơn so với CXĐ.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Book C, Karlsson MK, Åkesson K, et al. (2009)**, "Early rheumatoid arthritis and body composition", *Rheumatology*, 48 (9), pp. 1128-1132.
2. **ÇALIŞKAN UÇKUN A, ALTUN GÜVENİR A, YURDAKUL FG, et al. (2019)**, "Hand Grip Strength in Elderly Rheumatoid Arthritis Patients", *Duzce Medical Journal*, 21 (3).
3. **Dao H-H, Do Q-T, and Sakamoto J (2011)**, "Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis", *Rheumatology*, 50 (7), pp. 1250-1258.
4. **Doğan SC, Hizmetli S, Hayta E, et al. (2015)**, "Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis", *European journal of rheumatology*, 2 (2), pp. 57.
5. **Heidari B, Jalali F (2005)**, "Bone densitometry in patients with rheumatoid arthritis", *Acta Medica Iranica*, pp. 99-104.
6. **Lemos T, Gallagher D (2017)**, "Current body composition measurement techniques", *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 24 (5), pp. 310.
7. **Rateman HG, Lems WF (2019)**, "Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide", *Drugs & aging*, 36 (12), pp. 1061-1072.
8. **Vlietstra L, Stebbings S, Meredith-Jones K, et al. (2019)**, "Sarcopenia in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The association with self-reported fatigue, physical function and obesity", *PloS one*, 14 (6), pp. e0217462.

## HÌNH ẢNH TỔN THƯƠNG GÂN ACHILLE TRÊN SIÊU ÂM DOPPLER NĂNG LƯỢNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP VẢY NẾN

Cù Huy Nghĩa\*, Trần Thị Tô Châu\*\*,  
Nguyễn Thị Như Hoa\*\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả hình ảnh tổn thương gân Achille trên siêu âm ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến (VKVN) và mối liên quan giữa hình ảnh siêu âm với đặc điểm lâm sàng. **Đối tượng:** 23 bệnh nhân viêm khớp vảy nến được chẩn đoán theo tiêu chuẩn CASPAR (2006) tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai, thời gian từ tháng 07/2019 đến tháng 03/2020. **Phương pháp:** mô tả cắt ngang. **Kết quả:** 73,9% gân Achille có tổn thương trên siêu âm ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến. Trong đó: 47,8% tăng bề dày gân; 43,5% giảm âm; 34,8% dịch quanh gân/bao thanh dịch; 21,7% bào mòn xương; 15,2% tăng sinh mạch; 25,2% vôi hóa gân. Tỷ lệ phát hiện tổn thương gân Achille trên siêu âm cao hơn so với lâm sàng. **Kết luận:** Siêu âm phát hiện tốt các tổn thương gân Achille ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến, kể cả ở cả những bệnh nhân chưa có biểu hiện đau trên lâm sàng.

**Từ khóa:** viêm khớp vảy nến, gân Achille

### SUMMARY

#### ACHILLE TENDON LESSION ON POWER DOPPLER ULTRASOUND IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

\*Đại học Y Hà Nội,

\*\*Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Cù Huy Nghĩa

Email: dr.huynghia@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 20.6.2020

**Objective.** To describe ultrasound characteristics of Achille tendon in patients with psoriatic arthritis (PsA) and its association with clinical characteristics. **Subject:** 23 psoriatic arthritis patients diagnosed according to the CASPAR 2006 criteria at Rheumatology Department of Bach Mai hospital, from 07/2019 to 03/2020. **Method:** This cross sectional study. **Result:** 73,9% tendons with lesion on ultrasound in psoriatic arthritis patients. In which: 47,8% tendon thickening; 43,5% hypoechogenicity; 34,8% erosions at tendon insertion/bursitis; 21,7% bone erosions; 15,2% increased blood flow; 25,2% calcifications. Rate of Achille tendon lesion on ultrasound is higher than clinical. **Conclusion:** Ultrasound can well detect Achille tendon lesions in patients with PsA, including patients without clinical manifestations.

**Keyword:** Psoriatic arthritis, Achille tendon

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp vảy nến (VKVN) là bệnh thuộc nhóm bệnh lý cột sống huyết thanh âm tính, tỷ lệ mắc chiếm 0,1 – 0,25% dân số và 6 – 42% ở bệnh nhân vảy nến [1], [2], [3]. Bệnh gây ra viêm khớp mạn tính với các đợt tiến triển dẫn đến phá hủy khớp và tàn tật vĩnh viễn nếu không được điều trị sớm và tích cực. Lâm sàng VKVN, ngoài những tổn thương ở da và khớp, tổn thương viêm các điểm bám của gân cũng rất thường gặp, đặc biệt là tổn thương tại điểm bám gân Achille

[4]. Sự phá hủy khớp ở các bệnh nhân VKVN diễn ra nhanh chóng, do đó việc phát hiện và điều trị sớm nhằm ngăn chặn sự tiến triển của bệnh là rất quan trọng. Theo nghiên cứu của Pistone G., La Vecchia M., Pistone A. và cộng sự cho thấy tổn thương điểm bám gân Achilles là một triệu chứng dự báo sớm cho bệnh VKVN hình thành ở các bệnh nhân vẩy nến da [5]. Trong khi đó, ở bệnh nhân VKVN có khoảng 57,7% gân Achilles bị tổn thương phát hiện được trên siêu âm nhưng không có biểu hiện trên lâm sàng. Do đó chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng thì chúng ta dễ bỏ qua các tổn thương này [6]. Những năm gần đây, siêu âm được áp dụng rộng rãi và ngày càng tỏ rõ ưu thế trong phát hiện các tổn thương xương khớp, đặc biệt là ở những bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng. Trong bệnh vẩy nến và viêm khớp vẩy nến, siêu âm có thể đánh giá chính xác mức độ tổn thương cũng như mức độ tăng sinh mạch máu quanh bao gân, nhờ đó giúp bác sỹ điều trị tiên lượng được mức độ hoạt động của bệnh [7]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đặc điểm hình ảnh siêu âm gân Achilles ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến nhằm hai mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm hình ảnh siêu âm gân Achilles ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến*

2. *Đánh giá mối tương quan giữa tổn thương gân Achilles trên siêu âm với đặc điểm lâm sàng của bệnh.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu.** 23 bệnh nhân viêm khớp vẩy nến được chẩn đoán theo tiêu chuẩn CASPAR (2006) tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai, thời gian từ tháng 07/2019 đến tháng 3/2020

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:** Chẩn đoán VKVN theo tiêu chuẩn CASPAR 2006.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ Bệnh nhân có tổn thương gân Achilles, gót chân do các bệnh lý khác như: chấn thương, nhiễm trùng, phẫu thuật.

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

**2.1. Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang.

### 2.2. Tiến hành thu thập số liệu:

Các bệnh nhân được khám lâm sàng, chỉ định làm xét nghiệm máu và siêu âm gân Achilles.

Siêu âm gân Achilles: bằng đầu dò phẳng có tần số 7,5 - 12Hz, máy siêu âm hãng Medison, vùng tiêu cự được đặt ở vùng gân Achilles. Tư thế bệnh nhân nằm nằm sấp, bàn chân gấp với cẳng chân một góc 90°. Siêu âm điểm bám gân Achilles ở vị trí tại xương gót, đánh giá qua 2 diện cắt: cắt ngang và cắt dọc, giữ cho đầu dò song song và vuông góc với các sợi gân, không gây áp lực thăm dò lên các cấu trúc giải phẫu phía dưới. Siêu âm phát hiện thay đổi cấu trúc gân: bề dày gân, độ liên tục của gân, nốt canxi hóa trong gân, mức độ tăng sinh mạch; bề mặt xương gót tại vị trí bám của gân; bao thanh dịch trước gân.



**Hình 1: Siêu âm đánh giá gân Achilles theo 2 lát cắt dọc và ngang**

Chúng tôi lấy mốc so sánh kích thước bề dày của gân theo nghiên cứu của Hoàng Thị Quỳnh Thơ, thực hiện siêu âm đánh giá bề dày của gân Achilles trên 30 người hoàn toàn khỏe mạnh [8].

**Xử lý số liệu:** Theo thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0

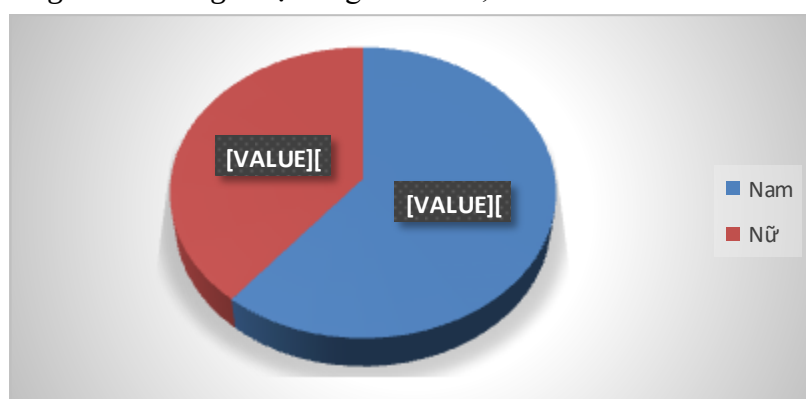
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

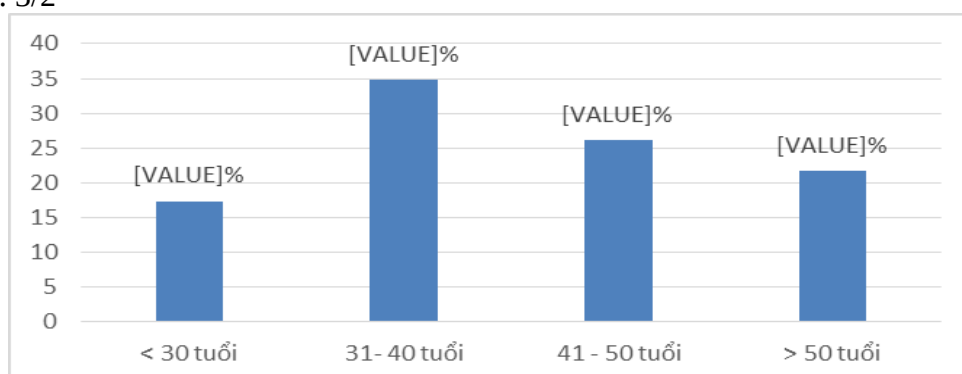
| Các yếu tố                              | Trung bình ( $X \pm SD$ )<br>$n = 23$ |
|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| Tuổi trung bình (năm)                   | $42,6 \pm 14,9$                       |
| Tuổi trung bình khởi phát vảy nến (năm) | $34,5 \pm 12,9$                       |
| Tuổi trung bình khởi phát VKVN (năm)    | $38,2 \pm 11,9$                       |
| Thời gian mắc bệnh VKVN (năm)           | $4,4 \pm 5,0$                         |
| Thời gian vảy nến da đến VKVN (năm)     | $3,7 \pm 6,6$                         |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là 42,61 tuổi, tuổi trung bình khởi phát của vảy nến ở da là 34,5 tuổi, tuổi trung bình khởi phát VKVN là 38,2 tuổi. Khoảng thời gian chuyển từ vảy nến da sang VKVN có giá trị trung bình là 3,7 năm.



**Biểu đồ 1: Phân bố bệnh nhân theo giới**

**Nhận xét:** Bệnh gặp nhiều hơn ở nam giới, chiếm 60,9% tổng số các trường hợp. Tỷ lệ nam/nữ: 3/2



### **Biểu đồ 2: Phân bố bệnh nhân theo tuổi**

**Nhận xét:** 34,8% gặp bệnh nhân viêm khớp vảy nến ở độ tuổi từ 31 đến 40 tuổi.

**Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp vảy nến**

|                          |                   | Số lượng bệnh nhân<br>(n = 23) | Tỷ lệ % |
|--------------------------|-------------------|--------------------------------|---------|
| <b>Viêm khớp</b>         | Viêm một khớp     | 2                              | 8,7 %   |
|                          | Viêm vài khớp     | 10                             | 43,5 %  |
|                          | Viêm nhiều khớp   | 11                             | 47,8 %  |
| <b>Vị trí viêm khớp</b>  | Khớp bàn ngón tay | 11                             | 47,8 %  |
|                          | Khớp cổ tay       | 6                              | 26,1 %  |
|                          | Khớp gối          | 13                             | 56,5 %  |
| <b>Viêm gân Achilles</b> |                   | 6                              | 26,1 %  |
| <b>Tổn thương móng</b>   |                   | 16                             | 69,6 %  |
| <b>Tổn thương da</b>     | Đồng tiền         | 7                              | 30,4%   |
|                          | Mảng              | 6                              | 26,1%   |
|                          | Thẻ mủ            | 2                              | 1,7%    |

**Nhận xét:** - Biểu hiện viêm khớp ở nhóm nghiên cứu chủ yếu ở thể viêm nhiều khớp, có 11/23 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 47,8% với các vị trí khớp viêm hay gặp nhất là khớp gối chiếm tỷ lệ 56,5%, khớp bàn ngón tay chiếm tỷ lệ 47,8%

- Viêm gân Achilles gặp ở 6/23 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 26,1%
- Tổn thương vảy nến da ở nhóm nghiên cứu chủ yếu ở thể đồng tiền, có 7/23 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 30,4%

**Bảng 3: Đặc điểm cận lâm sàng**

| Đặc điểm cận lâm sàng           | Giá trị các chỉ số |
|---------------------------------|--------------------|
| <b>Số lượng hồng cầu (T/l)</b>  | 4,41 ± 0,64        |
| <b>Nồng độ hemoglobin (g/l)</b> | 123,56 ± 19,26     |

|                                           |               |
|-------------------------------------------|---------------|
| <b>Số lượng bạch cầu (G/l)</b>            | 8,62 ± 3,02   |
| <b>Nồng độ protein C phản ứng (mg/dl)</b> | 4,72 ± 5,31   |
| <b>GOT (U/L)</b>                          | 24,17 ± 11,28 |
| <b>GOP (U/L)</b>                          | 30,0 ± 23,91  |
| <b>Creatinin (umol/l)</b>                 | 61,48 ± 11,99 |

**Nhận xét:** Nồng độ protein C phản ứng tăng với giá trị trung bình 4,72 ± 5,31

## 2. Đặc điểm hình ảnh siêu âm gân Achille

### 2.1. Bề dày gân Achille

**Bảng 4: Bề dày trung bình của gân Achille tại vị trí điểm bám**

| <b>Đặc điểm siêu âm</b> | <b>Trung bình (X±SD) n = 46</b> | <b>Mốc so sánh</b> | <b>n (%)</b> |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------|
| Bề dày gân (mm)         | 4,59 ± 0,95                     | 4,6 mm             | 22 (47,8%)   |

**Nhận xét:** Tăng độ dày tại vị trí điểm bám gân Achille chiếm tỷ lệ 47,8%

### 2.2. Tỷ lệ tổn thương gân Achille trên siêu âm giữa nhóm có triệu chứng trên lâm sàng và nhóm không có triệu chứng lâm sàng của viêm gân

**Bảng 5: Đặc điểm tổn thương gân Achille trên siêu âm (n=46)**

| <b>Đặc điểm siêu âm</b>                | <b>Không có viêm gân trên lâm sàng<br/>n = 39</b> | <b>Viêm gân Achille trên lâm sàng<br/>n = 7</b> | <b>P (n%)</b> |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------|
| <b>Hoạt động viêm</b>                  |                                                   |                                                 |               |
| Giảm âm                                | 15 (38,5%)                                        | 5 (71,4%)                                       | 0,11          |
| Tăng kích thước gân                    | 18 (46,2%)                                        | 4 (57,1%)                                       | 0,45          |
| Tăng sinh mạch                         | 6 (15,4%)                                         | 1 (14,3%)                                       | 0,71          |
| <b>Tổn thương cấu trúc</b>             |                                                   |                                                 |               |
| Vôi hóa gân                            | 4 (10,3%)                                         | 3 (42,9%)                                       | 0,06          |
| Dịch túi cùng dưới gân Achille         | 12 (30,8%)                                        | 4 (57,1%)                                       | 0,18          |
| Bào mòn xương ở vị trí điểm bám        | 9 (23,1%)                                         | 1 (14,3%)                                       | 0,52          |
| Gai xương ở vị trí điểm bám            | 0 (0)                                             | 0 (0)                                           |               |
| Có ít nhất một tổn thương trên siêu âm | 28 (71,8%)                                        | 6 (85,7%)                                       | 0,40          |

**Nhận xét:**

- Có 71,8% bệnh nhân có tổn thương gân Achille trên siêu âm nhưng không có triệu chứng trên lâm sàng, trong đó tổn thương hay gặp là tăng bề dày của gân (46,2%) và giảm âm (38,5%).

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ tổn thương gân Achille trên siêu âm giữa nhóm không có triệu chứng viêm gân trên lâm sàng và nhóm có triệu chứng, với p = 0,4 > 0,05

### 3. Mối tương quan giữa hình ảnh siêu âm gân Achille và một số yếu tố lâm sàng của bệnh viêm khớp vảy nến

**Bảng 6: Liên quan giữa biểu hiện viêm điểm bám gân trên siêu âm với mức độ hoạt động bệnh và thời gian mắc bệnh**

|                               | Có tổn thương gân Achille trên siêu âm |               | P      |
|-------------------------------|----------------------------------------|---------------|--------|
|                               | Có (n = 22)                            | Không (n = 1) |        |
| PASI (điểm)                   | 8,54 ± 9,55                            | 0             | < 0,05 |
| DAPSA (điểm)                  | 20,37 ± 10,8                           | 12.41         | < 0,05 |
| Thời gian mắc bệnh VKVN (năm) | 4,36 ± 5.12                            | 5             | > 0,05 |

**Nhận xét:** - Nhóm bệnh nhân có biểu hiện viêm điểm bám gân Achille trên siêu âm có điểm PASI trung bình cao hơn nhóm không viêm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$

- Nhóm bệnh nhân có biểu hiện viêm điểm bám gân Achille trên siêu âm có điểm DAPSA trung bình cao hơn nhóm không viêm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

- Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân có viêm điểm bám gân Achille trên siêu âm thấp hơn nhóm không có tổn thương, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Theo bảng 2, biểu hiện viêm khớp ngoại vi trong nhóm nghiên cứu chủ yếu là thể viêm nhiều khớp, chiếm tỷ lệ 47,8%, với vị trí viêm hay gặp là khớp bàn ngón tay 47,8%, khớp gối 56,5% với các triệu chứng viêm, đau, tràn dịch và hạn chế vận động khớp. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Trần Thị Minh Hoa [9], theo nghiên cứu này tỷ lệ viêm nhiều khớp cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (64,6%). Trong 23 bệnh nhân VKVN có 26,1% bệnh nhân có viêm điểm bám gân Achille trên lâm sàng, kết quả này cao hơn trong nghiên cứu của Trần Thị Minh Hoa và thấp hơn trong nghiên cứu của

Michelsen [6], điều này có thể do thời gian mắc bệnh VKVN của bệnh nhân là khác nhau. Ngoài các tổn thương ở khớp và da, tổn thương móng trong VKVN cũng rất thường gặp và có liên quan tới nguy cơ viêm khớp ở những bệnh nhân vảy nến da trước đó, trong nghiên cứu của chúng tôi tổn thương móng chiếm tỷ lệ 69,9%, phù hợp với nghiên cứu của Zargari [10].

Trong bảng 5, ở nhóm không có triệu chứng viêm gân trên lâm sàng nhưng có tổn thương gân trên siêu âm chiếm tỷ lệ 71,8%, tổn thương viêm thường gặp là tăng bề dày của gân 46,2%, giảm âm 38,5%, dịch quanh gân, bao thanh dịch 30,8%, các tổn thương ít gặp hơn bào mòn xương tại vị trí điểm bám 23,1%, tăng sinh mạch máu trong gân 15,4%, vôi hóa gân 10,3%. Trong nghiên cứu của Michelsen (2017, n = 141) [6], tỷ lệ tổn thương gân ở nhóm không có triệu chứng lâm sàng chiếm tỷ lệ 57,7%, tổn thương viêm gặp chủ yếu là dày gân 13,9%, trong tổn thương cấu trúc canxi hóa gân 39,7%, dịch quanh gân 2,1%, các tổn thương ít gặp hơn gân giảm âm 5,2%, tăng sinh mạch 1%. Cho thấy tỷ lệ tổn thương gân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, tuy nhiên tỷ lệ đặc điểm tổn thương cấu trúc gân thấp hơn, điều này có thể do liên quan đến dịch tễ hoặc mức độ hoạt động bệnh cũng như thời gian mắc bệnh của 2 nhóm bệnh nhân là không

giống nhau. Trong nhóm có triệu chứng viêm gân trên lâm sàng, tổn thương gân phát hiện được trên siêu âm chiếm tỷ lệ 85,7%, không có sự khác biệt so với tỷ lệ tổn thương gân trên siêu âm ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng ( $p > 0,05$ ). Kết quả này của chúng tôi cho thấy rằng việc đánh giá trên lâm sàng có thể còn hạn chế so với đánh giá bằng siêu âm trong viêm gân Achilles ở bệnh nhân VKVN. Siêu âm có thể cung cấp các dấu hiệu về cả tổn thương viêm và tổn thương cấu trúc của gân, tạo điều kiện phát hiện sớm tổn thương, qua đó giúp chẩn đoán sớm bệnh VKVN và theo dõi điều trị được tối ưu.

Trong bảng 6, điểm PASI và DAPSA trung bình của nhóm bệnh nhân có tổn thương gân trên siêu âm cao hơn nhóm không có tổn thương gân. Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân có viêm điểm bám gân Achilles trên siêu âm thấp hơn nhóm không có tổn thương, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ , có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và thời gian mắc bệnh của các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu chênh lệch khá nhiều.

## V. KẾT LUẬN

Siêu âm giúp phát hiện rõ và sớm tổn thương gân Achilles ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến như các tổn thương tăng bề dày gân (47,8%), giảm âm (43,5%), dịch quanh gân (34,8%), tăng sinh mạch (15,2%) ngay cả khi chưa có biểu hiện lâm sàng. Vì vậy siêu âm đánh giá tổn thương gân Achilles nên được chỉ định trong chẩn đoán cũng như theo dõi điều trị bệnh nhân viêm khớp vảy nến.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Elaine M, Husni M (2016) Psoriatic Arthritis. Center for continuing management; Available from: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/rheumatology/psoriatic-arthritis/>.
2. Gelfand J.M, Gladman D.D, Mease P.J, et al (2005). Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol, 53(4), 573.
3. Mease P (2012). Methotrexate in Psoriatic Arthritis. Bulletin of the Hospital for Joint Diseases 71(1), S41-5.
4. E Galluzzo, D.M Lischì, E Taglione, (2000). Sonographic analysis of the ankle in patients with psoriatic arthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology, 29(1), 52–55.
5. Pistone G., La Vecchia M., Pistone A. và cộng sự. (2014). Achilles tendon ultrasonography may detect early features of psoriatic arthropathy in patients with cutaneous psoriasis. British Journal of Dermatology, 171(5), 1220–1222.
6. Michelsen B., Diamantopoulos A.P., Soldal D.M. và cộng sự. (2017). Achilles enthesitis defined by ultrasound is not associated with clinical enthesitis in patients with psoriatic arthritis. RMD Open, 3(2), e000486.
7. Cohen J.D. (2004). Secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 63(2), 209–210.
8. Hoàng Thị Quỳnh Thơ (2016). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hình ảnh siêu âm điểm bám gân chi dưới ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp. Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội
9. Trần Thị Minh Hoa (2012). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh viêm khớp vảy nến chẩn đoán và điều trị tại khoa khớp bệnh viện Bạch Mai (2005-2010). Tạp chí y học thực hành 806(2), 9-12
10. Zargari, O., Leyli, E. K., & Azimi, S. Z. (2018). Nail Involvement in Patients with Psoriatic Arthritis in Northern Iran. Autoimmune Diseases, 2018, 1–6.



## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP BẰNG SECUKINUMAB

Dương Thị Kim Hồng<sup>1</sup>, Phạm Hoài Thu<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị và nhận xét tác dụng không mong muốn của secukinumab sau 24 tuần điều trị ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp (VCSDK). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, có can thiệp điều trị bằng secukinumab và theo dõi dọc trong 24 tuần trên 20 bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984 tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2/2019 đến tháng 5/2020. **Kết quả:** Sau 24 tuần điều trị, điểm VAS ở cột sống trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu giảm từ 5,35 xuống 1,56 ( $p<0,01$ ), điểm VAS ở khớp ngoại vi cũng giảm từ 5,55 xuống 1 ( $p<0,01$ ). Điểm BASDAI trung bình trước điều trị là 4,82 giảm xuống 1,24 ở tuần 24. Sau 24 tuần điều trị, điểm ASDAS-CRP từ 3,78 giảm xuống 1,59, chỉ số BASFI giảm từ 4,9 xuống 1,12, nồng độ CRP huyết thanh giảm từ 4,16mg/dL xuống 0,85mg/dL ( $p<0,01$ ). Sau 12 tuần điều trị, tỉ lệ bệnh nhân đạt BASDAI50 là 80%. Các dụng không mong muốn nghiêm trọng của thuốc không được ghi nhận trong thời gian nghiên cứu. **Kết luận:** Secukinumab có kết quả điều trị tốt và an toàn trên bệnh nhân VCSDK

**Từ khóa:** Viêm cột sống dính khớp, secukinumab.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF THE EFFECTS OF SECUKINUMAB IN THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

**Objectives:** To evaluate the results and adverse effects of secukinumab in the treatment of ankylosing spondylitis patients for 24 weeks.

**Subjects and methods:** a retrospective, prospective, interventional treatment by secukinumab, longitudinal follow up study within 24 weeks, including 20 ankylosing spondylitis (AS) patients who were diagnosed by 1984 modified New York Criteria for AS, at Rheumatology Department of Bach Mai Hospital, from February 2019 to May 2020.

**Results:** After 24 weeks of treatment, the average VAS score for spinal decreased from 5.35 to 1.56 ( $p < 0.01$ ), the VAS score of the peripheral joints also decreased from 5.55 to 1 ( $p < 0.01$ ). Before treatment, the average BASDAI score was 4.82, it decreased to 1.24 at week 24. After 24 weeks, ASDAS-CRP decreased from 3.78 to 1.59. BASFI decreased from 4.9 to 1.12. The serum CRP concentration decreased from 4.18 mg/dL to 0.85 mg/dL ( $p < 0.01$ ). After 12 weeks of treatment, the proportion of patients achieving BASDAI50 was 80%. No severe adverse effects of the drug were recognized. **Conclusion:** Secukinumab is effective and safe for treatment of the patient with AS

**Keywords:** ankylosing spondylitis, secukinumab.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) là một bệnh lý thường gặp trong nhóm bệnh lý

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoài Thu

Email: phamhoaitu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 6.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

khớp và cột sống do viêm. Bệnh hay gặp ở nam giới trẻ tuổi, chiếm 15,4% trong các bệnh nhân khớp điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai [1]. Biểu hiện lâm sàng chính là đau và hạn chế vận động cột sống có thể kèm theo viêm các khớp chi dưới, thường để lại di chứng dính khớp và cột sống, do đó làm giảm chức năng vận động, chất lượng cuộc sống và khả năng làm việc của người bệnh, tăng gánh nặng bệnh tật và kinh tế cho xã hội [1], [2]. Trong điều trị bệnh VCSDK, bên cạnh các liệu pháp không dùng thuốc, thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) vẫn là nhóm thuốc được lựa chọn điều trị đầu tay. Thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm kinh điển (DMARDs) được chỉ định những bệnh nhân VCSDK thể hỗn hợp [2]. Các thuốc kháng TNF  $\alpha$  đã được chứng minh có hiệu quả cao trong điều trị VCSDK. Tuy nhiên, có những trường hợp không đạt được lui bệnh hay phải dùng điều trị do tác dụng không mong muốn của thuốc [3]. Rõ ràng có một nhu cầu cấp thiết cần có thêm những thuốc điều trị mới thực sự tác động tới quá trình viêm, phối hợp tốt với các phương pháp điều trị hiện tại, cải thiện các biến chứng của bệnh. Interleukin 17 (IL17) là cytokin tiền viêm được sản xuất bởi tế bào lympho Th17, có vai trò quan trọng trong phản ứng viêm, đã được chứng minh là có ý nghĩa trong sinh bệnh học của VCSDK [4]. Điều này là cơ sở cho sự ra đời của Secukinumab, một kháng thể kháng IL 17A trong điều trị bệnh VCSDK. Secukinumab ngăn chặn sự liên kết của IL 17A với thụ thể của nó, qua đó làm ức chế quá trình gây viêm và ngăn chặn tổn thương dính khớp. Trên thế giới đã có những nghiên cứu chứng minh tính hiệu quả và an toàn của Secukinumab trên bệnh nhân VCSDK [5], [6]. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào

đánh giá kết quả điều trị bệnh VCSDK bằng loại thuốc này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả điều trị bệnh viêm cột sống dính khớp bằng secukinumab sau 24 tuần điều trị.*

2. *Nhận xét tác dụng không mong muốn của thuốc secukinumab trong điều trị bệnh viêm cột sống dính khớp sau 24 tuần theo dõi.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Gồm 20 bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984, bệnh ở giai đoạn hoạt động (BASDAI  $\geq 4$  hoặc ASDAS  $\geq 2.1$ ), điều trị tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2/2019 đến tháng 5/2020.

- Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có nhiễm khuẩn nặng, nhiễm trùng đang hoạt động (lao, viêm gan B, C...), bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu.

- Hồi cứu kết hợp tiến cứu có can thiệp điều trị theo dõi dọc trong 24 tuần.

- Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được hỏi bệnh, khám bệnh và theo dõi điều trị theo một mẫu bệnh án thống nhất.

- Các bệnh nhân được điều trị bằng Secukinumab 150 mg tiêm dưới da các thời điểm: tuần 0, tuần 1, tuần 2, tuần 3, tuần 4, và sau mỗi 4 tuần tính từ tuần thứ 4.

- Các biến số trong nghiên cứu: thang điểm VAS đánh giá mức độ đau tại cột sống (VAS tại cột sống), đánh giá mức độ đau tại khớp ngoại vi (VAS tại khớp ngoại vi), mức độ hoạt động bệnh theo BASDAI, ASDAS, chỉ số đánh giá mức độ hoạt động chức năng BASFI, xét nghiệm CRP, Creatinin,

GOT/GPT, nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm nấm candida, tiêu chảy, dị ứng và các tác dụng không mong muốn khác:

+ Đánh giá kết quả điều trị: dựa vào mức độ đau tại cột sống, mức độ đau tại khớp ngoại vi, BASDAI, ASDAS, BASFI, CRP. Bệnh nhân có đáp ứng điều trị khi  $\Delta$  BASDAI  $\geq 2$

Thời điểm đánh giá: T0 (trước điều trị), T4 (sau điều trị 4 tuần), T12 (sau điều trị 12 tuần) T24 (sau điều trị 24 tuần)

+ Khảo sát tác dụng không mong muốn: GOT/GPT, nhiễm khuẩn hô hấp, tiêu chảy, dị ứng và các tác dụng không mong muốn khác

Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận và xử trí tại tất cả các thời điểm nghiên cứu

**2.3. Xử lý số liệu:** bằng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê thường dùng trong y học.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu trên 20 bệnh nhân cho thấy:

- Nam giới chiếm 80%, tỷ lệ mắc bệnh của nam/nữ là 4/1.

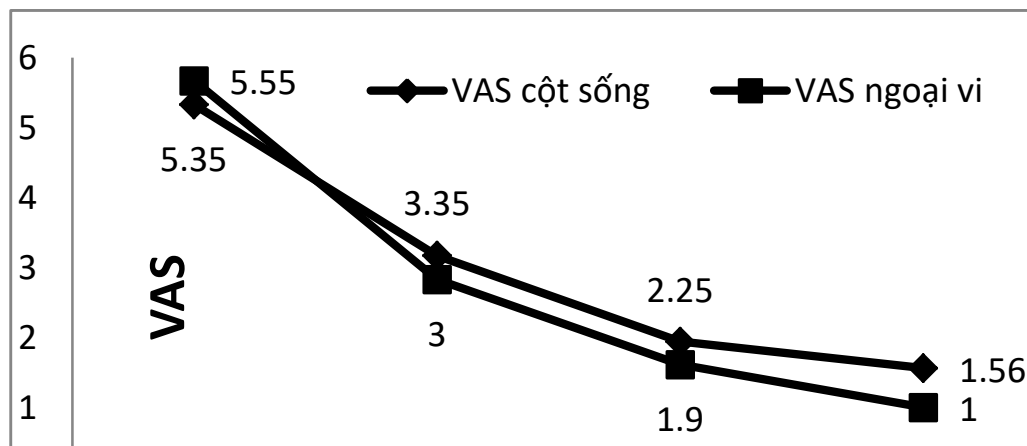
- Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $33,1 \pm 13,5$  tuổi, nhỏ nhất là 16 tuổi, tuổi lớn nhất là 62 tuổi.

- Thời gian mắc bệnh trung bình  $6,0 \pm 6,6$  năm, trong đó thời gian mắc bệnh ngắn nhất là 4 tháng và dài nhất là 24 năm.

- 85% bệnh nhân nghiên cứu trong giai đoạn bệnh hoạt động theo thang điểm BASDAI (BASDAI  $\geq 4$ ) và 100% bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh cao theo thang điểm ASDAS-CRP (ASDAS-CRP  $\geq 2.1$ )

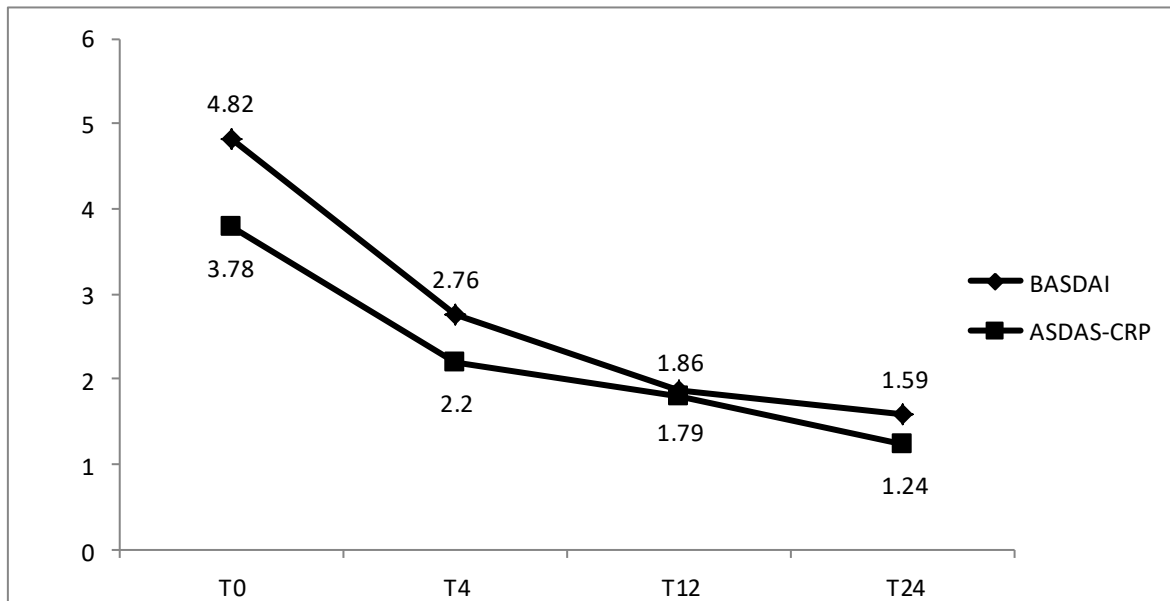
#### 3.2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh VCSDK bằng Secukinumab sau 24 tuần

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân ngừng điều trị thuốc sau 12 tuần do không đạt lui bệnh. Vì vậy chúng tôi đánh giá kết quả điều trị trên 20 bệnh nhân VCSDK trong đó 18 bệnh nhân theo dõi đến 24 tuần và 2 bệnh nhân theo dõi đến 12 tuần.



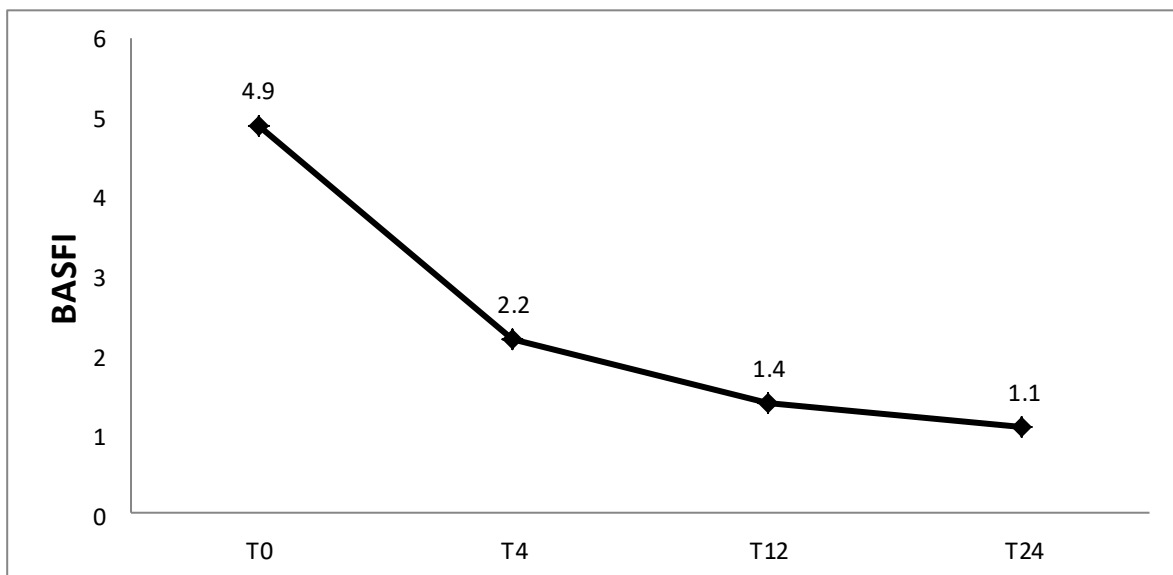
**Biểu đồ 2.1: Kết quả điều trị qua thang điểm VAS tại cột sống và khớp ngoại vi**

**Nhận xét:** Mức độ đau tại cột sống và khớp ngoại vi khi đánh giá theo thang điểm VAS giảm rõ rệt từ tuần thứ 4 sau điều trị Secukinumab và tiếp tục cải thiện ở các tuần thứ 12 và 24 ( $p < 0,001$ ).



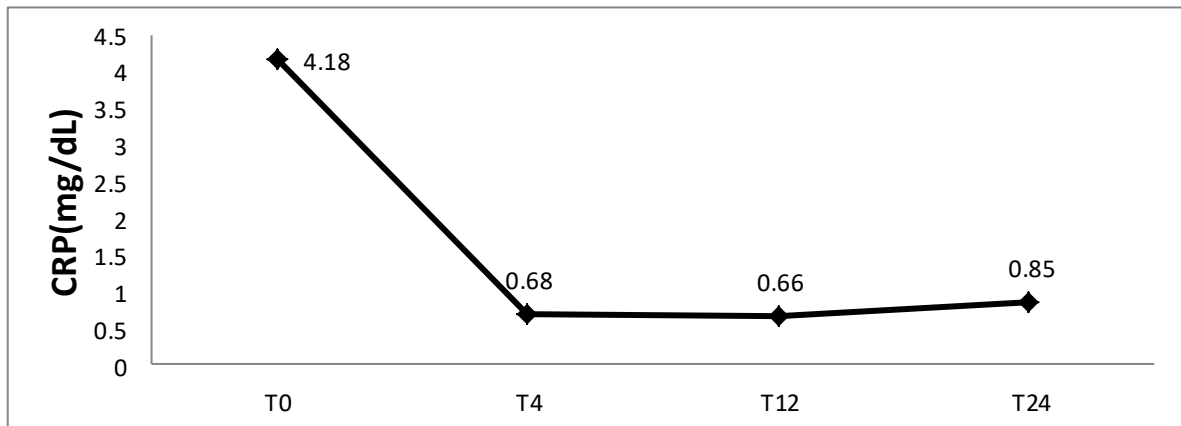
**Biểu đồ 2.2: Kết quả điều trị qua thang điểm BASDAI và ASDAS-CRP**

**Nhận xét:** Có sự cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm BASDAI và ASDAS-CRP trung bình sau 4 tuần điều trị và hiệu quả này tiếp tục được duy trì tới tuần thứ 24 ( $p < 0,01$ )



**Biểu đồ 2.3: Kết quả điều trị theo chỉ số BASFI**

**Nhận xét:** Chỉ số hoạt động chức năng BASFI giảm dần theo thời gian điều trị từ 4,9 (T0) xuống 1,1 (T24) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,01$ .



**Biểu đồ 2.4: Đánh giá kết quả điều trị theo chỉ số CRP (mg/dL)**

**Nhận xét:** Nồng độ CRP trung bình trong máu giảm từ 4,18 mg/dL xuống 0,85 mg/dL sau 24 tuần điều trị ( $p < 0,01$ ).

**Bảng 2.1: Đánh giá đáp ứng điều trị tại thời điểm 12 tuần điều trị**

| Chỉ số                                      | n  | Tỉ lệ (%) |
|---------------------------------------------|----|-----------|
| $\Delta$ BASDAI $\geq 2$ hoặc đạt BASDAI50  | 16 | 80        |
| $\Delta$ BASDAI $< 2$ và không đạt BASDAI50 | 4  | 20        |

**Nhận xét:** Sau 12 tuần điều trị, có 16 bệnh nhân có đáp ứng điều trị chiếm 80 % tổng số bệnh nhân.

### 3.3. Nhận xét tác dụng không mong muốn của Secukinumab trong 24 tuần điều trị.

Trong 24 tuần điều trị, không có bệnh nhân nào gặp dị ứng thuốc, nhiễm trùng tại vị trí tiêm, nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm nấm, nhiễm lao, tiêu chảy... hay các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khác

**Bảng 3.1: Nồng độ GOT hoặc GPT trong 24 tuần điều trị.**

| Chỉ số                                     | Số bệnh nhân | Tỉ lệ (%) |
|--------------------------------------------|--------------|-----------|
| $1 < \text{GPT/GOT} < 3 \times \text{ULN}$ | 3            | 15        |
| $\text{GPT} > 3 \times \text{ULN}$         | 0            | 0         |

ULN: Giới hạn trên của giá trị bình thường

**Nhận xét:** Trong 24 tuần có 3 bệnh nhân có chỉ số GPT tăng cao trong khoảng 1-3 lần giới hạn bình thường, không gặp bệnh nhân nào men gan tăng gấp 3 lần chỉ số bình thường.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đánh giá kết quả điều trị bệnh VCSDK bằng Secukinumab sau 24 tuần

VCSDK là bệnh lý khớp viêm mạn tính, biểu hiện lâm sàng chính là đau và hạn chế vận động cột sống thể kèm theo viêm đau các khớp chi dưới, thường nhanh chóng để lại di chứng dính khớp và cột sống. Bệnh

thường gặp ở nam giới trẻ tuổi và có tính chất gia đình rõ rệt [1] Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 20 bệnh nhân điều trị bằng secukinumab với tuổi trung bình là  $33,1 \pm 13,5$  tuổi, tỷ lệ nam giới chiếm 80%. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Deodhar năm 2016 trên 124 bệnh nhân VCSDK, có 71% bệnh nhân là nam giới [5].

Theo ASAS/EULAR 2016, một trong những mục tiêu điều trị đối với bệnh nhân VCSDK là kiểm soát quá trình viêm và đau khớp [2]. Điểm đau tại cột sống về đêm là chỉ số giúp đánh giá mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng. VAS càng cao chứng tỏ mức độ hoạt động bệnh càng mạnh. Tại thời điểm bắt đầu điều trị, VAS ở cột sống trung bình là 5,35, sau 4 tuần giảm xuống 3,35 và tiếp tục giảm xuống 1,56 sau 24 tuần điều trị ( $p < 0,01$ ). Ngoài tổn thương cột sống, bệnh nhân còn có viêm các khớp ngoại vi. Tại thời điểm trước điều trị, giá trị VAS ở các khớp ngoại vi trung bình là 5,55, sau 24 tuần điều trị giảm xuống 1 ( $p < 0,01$ ). Như vậy, Secukinumab có hiệu quả giảm đau rõ rệt ở các vị trí cột sống và khớp ngoại vi.

BASDAI là một chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng. Bệnh được coi là hoạt động khi BASDAI  $\geq 4$  và bệnh nhân có đáp ứng với điều trị khi đạt BASDAI50 hoặc  $\Delta$ BASDAI  $\geq 2$ . Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 12 tuần điều trị, có 80% bệnh nhân có đáp ứng điều trị với secukinumab. Điểm BASDAI trung bình của nhóm nghiên cứu tại thời điểm trước điều trị là 4,82, sau 4 tuần điều trị giảm xuống 2,76 và tiếp tục giảm xuống 1,24 vào tuần thứ 24 ( $p < 0,01$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Pavelka và cộng sự năm 2017 trên 74 bệnh nhân VCSDK điều trị secukinumab, sau 16 tuần điểm BASDAI trung bình thay đổi  $-2,3 \pm 0,3$  [6]. Năm 2010, hội viêm cột sống dính khớp quốc tế đã đưa ra thang điểm mới đánh giá mức độ hoạt động bệnh VCSDK, đó là thang điểm ASDAS. Đây là thang điểm đầu tiên kết hợp sự tự đánh giá của bệnh nhân với các chỉ số đánh giá mức độ viêm (CRP hoặc máu lắng), có giá trị và độ tin cậy cao trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh và hiệu quả điều trị.

Trong nghiên cứu, 100% bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nặng với ASDAS-CRP trung bình tại T0 là 3,78. Sau 4 tuần điều trị, ASDAS-CRP giảm xuống 2,2 và tiếp tục giảm xuống 1,59 sau 24 tuần điều trị ( $p < 0,01$ ). Bệnh VCSDK ít gây tử vong nhưng thường hay để lại di chứng dính khớp, biến dạng khớp, gây ảnh hưởng nhiều tới chức năng vận động và chất lượng cuộc sống. Chỉ số đánh giá hoạt động chức năng BASFI càng cao thì chức năng vận động của bệnh nhân càng suy giảm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm T0, chỉ số BASFI là 4,9, BASFI trung bình thay đổi  $-2,7 \pm 1,87$  sau 4 tuần điều trị so với ban đầu và tiếp tục giảm xuống 1,1 sau 24 tuần điều trị. Nghiên cứu của tác giả Baraliakos và cộng sự năm 2018 trên 86 bệnh nhân VCSDK điều trị secukinumab 150 mg cũng cho kết quả tương tự, sau 156 tuần điều trị, chỉ số BASFI thay đổi  $-2,81 \pm 2,24$  [7].

Protein-C phản ứng (CRP) là chỉ số đánh giá mức độ viêm, cũng là một chỉ số cận lâm sàng đánh giá mức độ hoạt động bệnh. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, CRP trung bình của các bệnh nhân là 4,18 giảm mạnh xuống 0,66 sau 12 tuần điều trị ( $p < 0,01$ ) và sau 24 tuần, CRP trung bình là 0,85. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Sieper năm 2017 trên 44 bệnh nhân VCSDK, chỉ số CRP trung bình trước điều trị cũng giảm từ 2,38 xuống 0,046 sau 16 tuần điều trị [8].

#### **4.2. Nhận xét tác dụng không mong muốn của Secukinumab trong 24 tuần điều trị**

Khi nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị của một thuốc mới thì không thể không khảo sát tính an toàn của thuốc đó. Trong 20 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 3 bệnh nhân có tăng men gan nhưng đều dưới 3 lần giới hạn

bình thường, và sau khi sử dụng thuốc hạ men gan thì chỉ số men gan đều bình thường khi tiếp tục sử dụng secukinumab. Chỉ số creatinin trong máu trung bình của nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, không có bệnh nhân nào có tăng creatinin quá giới hạn bình thường. Sau 24 tuần dùng thuốc, không có bệnh nhân nào xuất hiện dị ứng, nhiễm trùng tại vị trí tiêm, nhiễm khuẩn hô hấp, tiêu chảy hay mắc lao. Theo nghiên cứu của Baraliakos và cộng sự năm 2018 trên 290 bệnh nhân VCSDK điều trị secukinumab, sau 156 tuần theo dõi điều trị, tỉ lệ các tác dụng phụ như nhiễm trùng nghiêm trọng, nhiễm nấm Candida, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, khối u ác tính / không xác định và các biến cố bất lợi chính lần lượt là: 1,1%; 0,4%; 0,5%; 0,1%; 0,5% và 0,7% [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện được tác dụng không mong muốn nào của thuốc ngoài 3 bệnh nhân có tăng men gan nhẹ. Điều này có thể là do số lượng bệnh nhân còn ít và thời gian theo dõi ngắn do đó cần có nhiều nghiên cứu trong tương lai được tiến hành với số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn nhằm đánh giá chính xác tính an toàn của thuốc.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu theo dõi điều trị 20 bệnh nhân VCSDK bằng secukinumab bước đầu cho thấy: Secukinumab có hiệu quả trong cải thiện tình trạng đau tại cột sống và khớp ngoại vi, mức độ hoạt động bệnh và hoạt động chức năng. Sau 24 tuần theo dõi, không ghi nhận bất kỳ tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào của thuốc.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ngọc Lan (2009)**, Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Hà Nội.
2. **Heijde D. van der, Ramiro S., Landewé R. và cộng sự (2017)**. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**(6), 978–991.
3. **Lie E., van der Heijde D., Uhlig T. và cộng sự (2011)**. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*, **70**(1), 157–163.
4. **Jethwa H. và Bowness P (2016)**. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment. *Clin Exp Immunol*, **183**(1), 30–36.
5. **Deodhar A.A., Dougados M., Baeten D.L. và cộng sự (2016)**. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol*, **68**(12), 2901–2910.
6. **Pavelka K., Kivitz A., Dokoupilova E. và cộng sự (2017)**. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*, **19**.
7. **Baraliakos X., Kivitz A.J., Deodhar A.A. và cộng sự (2018)**. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol*, **36**(1), 50–55.
8. **Sieper J., Deodhar A., Marzo-Ortega H. và cộng sự (2017)**. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*, **76**(3), 571–592.

## ĐẶC ĐIỂM RỐI LOẠN TRẦM CẢM Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP VẢY NẾN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Phạm Thị Oanh<sup>1</sup>, Phạm Hoài Thu<sup>1</sup>,  
Lê Công Thiện<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hùng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** 1. Khảo sát tỷ lệ rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến (VKVN) tại bệnh viện Bạch Mai và Phòng khám Chuyên đề vẩy nến và các bệnh tự miễn, bệnh viện Da Liễu Trung Ương bằng bộ câu hỏi PHQ-9. 2. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân VKVN. **Đối tượng:** gồm 28 bệnh nhân được chẩn đoán xác định VKVN theo tiêu chuẩn CASPAR 2006, điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai và khám ngoại trú tại Phòng khám Chuyên đề vẩy nến và các bệnh tự miễn, bệnh viện Da Liễu Trung Ương từ tháng 7/2019 đến tháng 3/2020; được sàng lọc rối loạn trầm cảm bằng bộ câu hỏi PHQ-9. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tỷ lệ rối loạn trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 ở bệnh nhân VKVN là 71,4%, trong đó rối loạn trầm cảm vừa và nặng với tỷ lệ 40%. “Khó khăn khi bắt đầu giấc ngủ hay ngủ quá nhiều” và “Cảm thấy mệt mỏi hay thiếu sức sống” là các triệu chứng hay gặp nhất với tỉ lệ 96,4% và 89,2%. Tỷ lệ rối loạn trầm cảm ở nhóm bệnh nhân có điểm đau VAS mức độ trung bình và mức độ hoạt động bệnh nặng cao hơn so với nhóm bệnh nhân có điểm đau VAS mức độ nhẹ và mức độ hoạt động bệnh nhẹ với tỷ lệ lần lượt là 100% so với 53,8% và 100% so với

36,4% ( $p < 0,05$ ). Điểm PASI trung bình ( $8,88 \pm 2,28$ ) cao hơn ở nhóm bệnh nhân có rối loạn trầm cảm so với nhóm không có rối loạn trầm cảm ( $4,21 \pm 1,80$ ). **Kết luận:** Tỷ lệ trầm cảm ở bệnh nhân VKVN cao gây ảnh hưởng đến chức năng và chất lượng cuộc sống, các bác sĩ lâm sàng cần biết để phát hiện, từ đó đưa ra các chiến lược sàng lọc thích hợp, nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh.

**Từ khóa:** Viêm khớp vẩy nến, rối loạn trầm cảm, PHQ-9, DAPSA

### SUMMARY

#### CHARACTERISTICS OF DEPRESSIVE DISORDERS IN PSORIATIC ARTHRITIS AND SOME RELATED FACTORS

**Objectives:** 1. To survey the rate of depression in patients with psoriatic arthritis at Bach Mai Hospital and Specialized Clinic Psoriatic And Autoimmune Diseases of the National Hospital of Dermatology and Venereology by PHQ-9 questionnaire. 2. To evaluate some factors related to depression in patients with psoriatic arthritis. **Subjects:** 28 patients, diagnosed psoriatic arthritis following CASPAR 2006 criteria, hospitalized in Rheumatology department, Bach Mai hospital and Specialized Clinic Psoriatic And Autoimmune Diseases of the National Hospital of Dermatology and Venereology from July 2019 to March 2020; Screened for depressive disorder with PHQ-9 questionnaires. **Methods:** Cross – sectional study. **Results:** The rate of depressive

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoài Thu

Email: phamhoaitu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 7.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020



disorder on the PHQ-9 scale in psoriatic arthritis patients was 71.4%, of which moderate and severe depression disorders were 40%. "Difficulties to start sleeping or sleeping too much" and "Feeling tired or lack of vitality" are the most common symptoms with rates of 96.4% and 89.2%. In the group of patients with moderate VAS scores, the rate of depression was higher than the group of patients with mild VAS scores (100% and 53.8%) with  $p < 0.01$ . In the group of patients with high disease activity levels, the rate of depression was higher than the group of patients with the level of mild disease activity (100% and 36.4%) with  $p < 0.05$ . The PASI score ( $8.88 \pm 2.28$ ) was higher among patients with the depressive disorder than the group without the depressive disorder ( $4.21 \pm 1.80$ ). **Conclusion:** Considering the high prevalence of anxiety symptoms in psoriatic arthritis patients and the effect on functional disability and quality of life, physicians should be aware of such findings and, therefore, apply proper screening strategies.

**Keywords:** Psoriatic arthritis, depression, PHQ-9, DAPSA.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp vẩy nến (VKVN) là bệnh lý viêm các khớp ngoại biên có thể kết hợp với cột sống và có liên quan tới vẩy nến trên da [1]. Ước tính bệnh nhân VKVN chiếm khoảng 1% đến 3% dân số thế giới năm 2013 [2]. Viêm khớp vẩy nến biểu hiện tổn thương ở ngoài da, khớp [3]. Các tổn thương da, bệnh sẽ làm thay đổi diện mạo bệnh nhân, tổn thương tại khớp diễn biến mạn tính, tiến triển từng đợt dẫn đến phá hủy khớp dẫn đến tàn phế, mất chức năng vận động, từ đó dẫn tới tình trạng bệnh nhân tự ti, không hòa nhập, thậm chí có người mắc trầm cảm [4].

Trầm cảm là một bệnh lý của rối loạn cảm xúc biểu hiện đặc trưng bởi khí sắc trầm uất, mất mọi quan tâm hứng thú, giảm năng lượng dẫn tới sự mệt mỏi và giảm hoạt động, phổ biến là mệt mỏi rõ rệt chỉ sau một cố gắng nhỏ, tồn tại trong một khoảng thời gian kéo dài ít nhất 2 tuần [5]. Theo WHO năm 2017 trên thế giới có khoảng 300 triệu người mắc trầm cảm và tăng rất nhanh trên 18% từ năm 2005 đến năm 2015 [6]. Ngày càng có nhiều nghiên cứu trên thế giới khẳng định viêm khớp vẩy nến có liên quan đến trầm cảm. Theo EZ Zusman năm 2018, tỉ lệ trầm cảm dựa vào 6 nghiên cứu trên 22163 bệnh nhân viêm khớp vẩy nến là 20% [7]. Trong thực hành chẩn đoán trầm cảm người ta đã sử dụng nhiều thang điểm để đánh giá như sàng lọc trầm cảm bằng ICD-10, bảng câu hỏi HADS, bảng câu hỏi Patient Health Question (PHQ-9). Trong đó bảng câu hỏi PHQ-9 được coi là bảng câu hỏi ngắn gọn, đã được thử nghiệm rộng rãi về độ tin cậy, được nghiên cứu và ứng dụng ở nhiều nước trên thế giới và Việt Nam để sàng lọc trầm cảm [8]. Ở nước ta cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu đánh giá rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân VKVN. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với hai mục tiêu sau:

1. *Khảo sát tỉ lệ rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến tại bệnh viện Bạch Mai và Phòng khám Chuyên đề vẩy nến và các bệnh tự miễn bệnh viện Da Liễu Trung Ương bằng bộ câu hỏi PHQ-9.*

2. *Nhận xét một số yếu tố liên quan đến trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. **Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 28 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm khớp

vẩy nến theo tiêu chuẩn CASPAR 2006, điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai và Phòng khám Chuyên đề vẩy nến và các bệnh tự miễn, Bệnh viện Da Liễu Trung Ương từ tháng 7/2019 đến tháng 3/2020, đồng ý tham gia nghiên cứu. Loại trừ những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tâm thần trước đó, có các bệnh lý mạn tính đồng mắc nặng: bệnh lý ác tính, suy tim, suy thận,...

## 2. Phương pháp nghiên cứu.

2.1. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.2. Tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sẽ được đưa vào nghiên cứu. Mỗi đối tượng nghiên cứu đều

được hỏi bệnh, thăm khám và làm các xét nghiệm được thực hiện tại các khoa chuyên trách của bệnh viện Bạch Mai theo một mẫu bệnh án thống nhất.

Đánh giá rối loạn trầm cảm bằng thang điểm PHQ-9 và phân loại mức độ rối loạn trầm cảm: Tổng điểm tối đa là: 27 điểm,  $\geq 5$  điểm là có trầm cảm [8]. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến: Tuổi, giới, tuổi khởi phát bệnh, thời gian mắc bệnh, mức độ đau, giai đoạn bệnh và mức độ hoạt động bệnh.

2.3. Xử lý số liệu: Bảng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê thường dùng trong y học.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

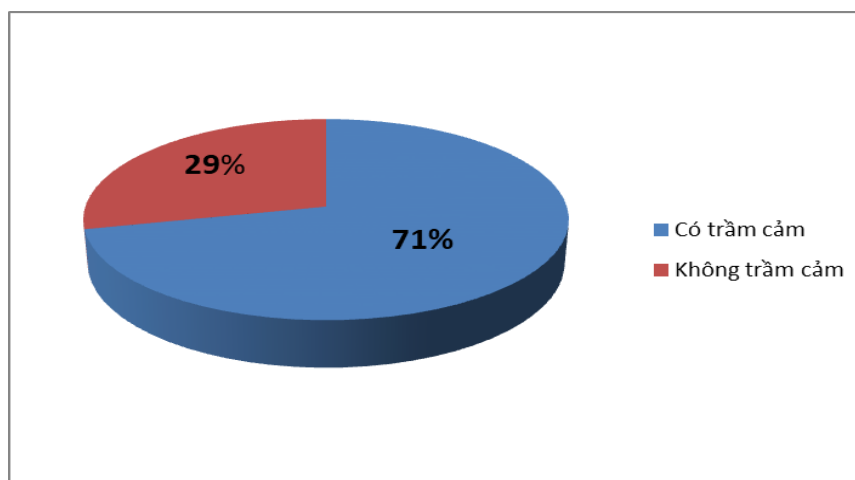
### 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu (n=28 BN).**

| Đặc điểm                                                  | $\bar{X} \pm SD$ (Min – Max) |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|
| Tuổi trung bình(năm)                                      | 47,86 $\pm$ 17,13 (22 ÷ 85)  |
| Giới (nam/nữ)                                             | 60,7%/39,3%                  |
| Thời gian mắc bệnh (năm)                                  | 6,82 $\pm$ 5,90 (0 ÷ 30)     |
| VAS                                                       | 4,39 $\pm$ 1,20 (2 ÷ 6)      |
| Tỉ lệ bệnh nhân có điểm VAS mức độ nhẹ/ trung bình/nặng   | 46%/ 54%/0%                  |
| Tỉ lệ bệnh nhân có điểm PASI mức độ nhẹ/ trung bình/ nặng | 67,9%/28,6%/3,6%             |
| PASI                                                      | 6,96 $\pm$ 6,77 (0 ÷ 29,8)   |
| DAPSA                                                     | 15,89 $\pm$ 8,93 (4 ÷ 43,1)  |

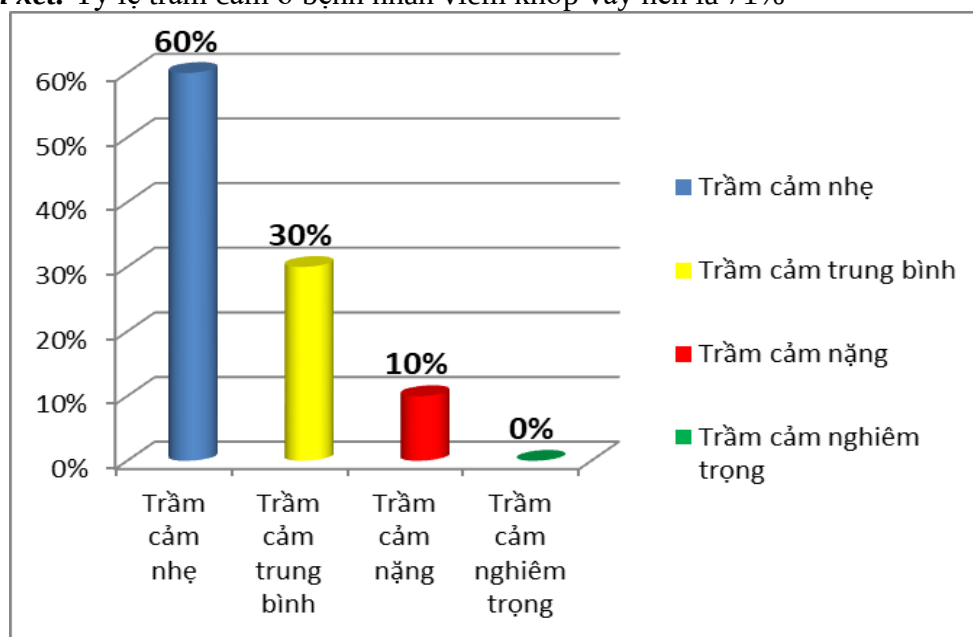
**Nhận xét:** Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 47,86 tuổi, tỉ lệ nam:nữ ~ 3:2, thời gian mắc bệnh trung bình là 6,8 năm. Điểm VAS trung bình khi nhập viện là 4.4 điểm (Thấp nhất là 0 điểm, cao nhất là 6 điểm) với mức độ tổn thương da theo PASI ở mức độ nhẹ (6,96  $\pm$  6,77) và mức độ hoạt động bệnh theo DAPSA là mức độ trung bình (15,89  $\pm$  8,93 điểm).

### 3.2. Khảo sát tỉ lệ rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến



**Biểu đồ 1: Tỷ lệ trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến theo thang điểm PHQ-9 (n = 28 BN)**

**Nhận xét:** Tỷ lệ trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến là 71%



**Biểu đồ 2: Tỷ lệ mức độ trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến (n=28 BN)**

**Nhận xét:** Đa số bệnh nhân viêm khớp vẩy nến mắc trầm cảm mức độ nhẹ chiếm 60%

**Bảng 2: Đặc điểm về triệu chứng trầm cảm ở bệnh nhân VKVN theo thang điểm PHQ-9 (n=28 BN)**

| Triệu chứng                                                    | Số lượng | Tỷ lệ % | Điểm trung bình (0-3) |
|----------------------------------------------------------------|----------|---------|-----------------------|
| 1. Ít hứng thú hay ít hài lòng khi làm việc.                   | 14       | 50%     | 0,61 ± 0,69           |
| 2.Cảm thấy buồn, chán nản, hoặc vô vọng                        | 10       | 35,7%   | 0,43 ± 0,63           |
| 3.Khó khăn khi bắt đầu hay duy trì giấc ngủ, hay ngủ quá nhiều | 27       | 96,4%   | 1,21 ± 0,50           |

|                                                                                                                                                                  |    |       |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-----------------|
| 4. Cảm thấy mệt mỏi hay thiếu sức sống                                                                                                                           | 24 | 85,7% | $1,14 \pm 0,65$ |
| 5. Chán ăn hay ăn quá nhiều.                                                                                                                                     | 25 | 89,2% | $1,21 \pm 0,63$ |
| 6. Cảm thấy bản thân tồi tệ, thất bại hay kém cỏi, làm bản thân và gia đình thất vọng                                                                            | 7  | 25%   | $0,25 \pm 0,44$ |
| 7. Khó khăn khi tập trung vào việc gì đó, như là đọc báo hay xem tivi...                                                                                         | 20 | 71,4% | $0,79 \pm 0,57$ |
| 8. Đi lại chậm chạp, nói chậm và khó diễn đạt từ người khác không thể nghe? Hay ngược lại, quá hồi hã hay bồn chồn đến nỗi bạn đi lại quá nhiều hơn bình thường. | 20 | 71,4% | $0,93 \pm 0,72$ |
| 9. Suy nghĩ tiêu cực như muốn chết, ý định tự tử hoặc gây thương tích cho bản thân                                                                               | 3  | 10,7% | $0,11 \pm 0,32$ |

**Nhận xét:** Trong các triệu chứng về rối loạn trầm cảm trong thang điểm PHQ-9, tỷ lệ triệu chứng hay gặp nhất là: “Khó khăn khi bắt đầu hay duy trì giấc ngủ, hay ngủ quá nhiều” (chiếm 96,4%), “Chán ăn hay ăn quá nhiều”; “Cảm thấy mệt mỏi hay thiếu sức sống” (chiếm 89,2%) và “Đi lại chậm chạp, nói chậm và khó diễn đạt từ người khác không thể nghe? Hay ngược lại, quá hồi hã hay bồn chồn đến nỗi bạn đi lại quá nhiều

hơn bình thường” (chiếm 71,4%). Mức độ của triệu chứng “Khó khăn khi bắt đầu hay duy trì giấc ngủ, hay ngủ quá nhiều” là nặng nhất với điểm trung bình là  $1,21 \pm 0,50$ .

### 3.3 Mối liên quan giữa rối loạn trầm cảm theo PHQ-9 với một số yếu tố ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến.

#### 3.3.1. Mối liên quan giữa trầm cảm và một số đặc điểm chung.

**Bảng 3: Mối liên quan giữa rối loạn trầm cảm và một số đặc điểm chung ở bệnh nhân VKVN (n=28BN)**

| Đặc điểm chung                      |     | Có trầm cảm (n=20) | Không trầm cảm (n=8) | p     |
|-------------------------------------|-----|--------------------|----------------------|-------|
| Tuổi trung bình (năm)               |     | $49,69 \pm 14,48$  | $51,5 \pm 23,37$     | 0,837 |
| Giới                                | Nam | 70%                | 37,5%                | 0,324 |
|                                     | Nữ  | 30%                | 62,5%                |       |
| Thời gian mắc bệnh trung bình (năm) |     | $9,0 \pm 5,3$      | $6,1 \pm 5,8$        | 0,310 |

**Nhận xét:**

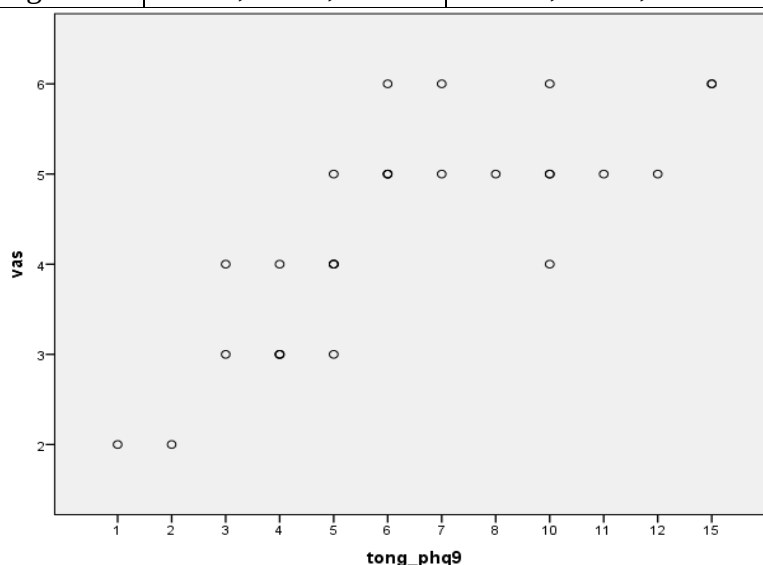
- Không có sự khác biệt về tuổi và giới giữa 2 nhóm có rối loạn trầm cảm và nhóm không có rối loạn trầm cảm với  $p > 0,05$ .

- Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm có rối loạn trầm cảm ( $9,0 \pm 5,3$ ) lớn hơn nhóm không có rối loạn trầm cảm ( $6,1 \pm 5,8$ ), tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.2 Mối liên hệ giữa trầm cảm và mức độ đau VAS

**Bảng 4: Mối liên quan giữa thang điểm VAS và rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân VKVN(n=28BN)**

| Mức độ VAS          | Có trầm cảm<br>(n=20) | Không trầm cảm<br>(n=8) | P     |
|---------------------|-----------------------|-------------------------|-------|
| Nhẹ                 | 53,8%                 | 47,2%                   | 0,003 |
| Trung bình          | 100%                  | 0%                      |       |
| Điểm VAS trung bình | 4,85 ± 0,89           | 3,17 ± 1,47             | 0,007 |



**Biểu đồ 3: mối tương quan tuyến tính giữa thang điểm VAS và thang điểm PHQ-9 (n=28BN)**

**Nhận xét:** Có mối tương quan đồng biến chặt chẽ giữa điểm VAS và tổng điểm PHQ-9 ( $r=0,738$ ,  $p<0,01$ ): bệnh nhân càng đau nhiều thì mức độ rối loạn trầm cảm càng cao.

### 3.3.3. Mối liên hệ giữa trầm cảm và mức độ tổn thương da PASI

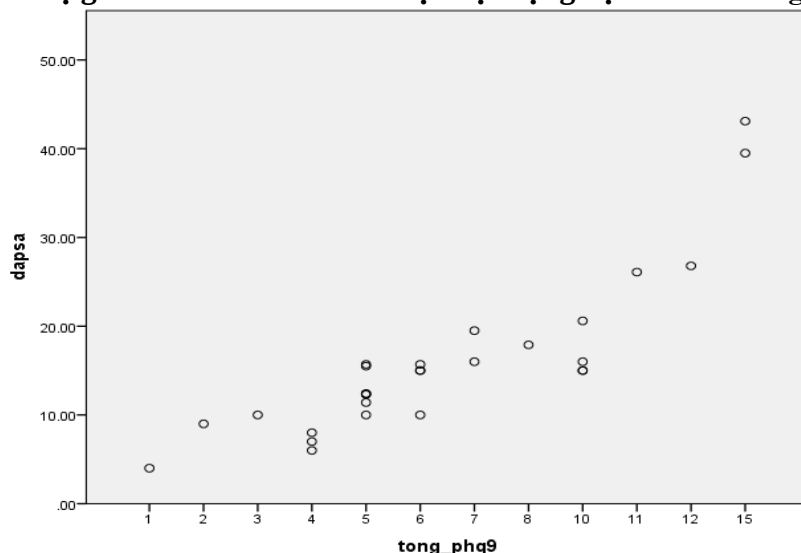
**Bảng 5: Mối liên quan giữa thang điểm PASI và rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân VKVN (n=28BN)**

| Mức độ PASI          | Có trầm cảm<br>(n=20) |       | Không trầm cảm<br>(n=8) |       | P     |
|----------------------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|-------|
|                      | n                     | %     | n                       | %     |       |
| Nhẹ                  | 12                    | 63,2% | 7                       | 36,8% | 0,359 |
| Trung bình           | 7                     | 87,5% | 1                       | 12,5% |       |
| Nặng                 | 1                     | 100%  | 0                       | 0%    |       |
| Điểm PASI trung bình | 8,88 ± 2,28           |       | 4,21±1,80               |       | 0,03  |

**Nhận xét:** - Ở nhóm có rối loạn trầm cảm, điểm PASI cao hơn so với nhóm không có rối loạn trầm cảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

- Tỷ lệ trầm cảm ở nhóm bệnh nhân có điểm PASI mức độ nhẹ và trung bình thấp hơn mức độ cao nhưng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p>0,05$ )

### 3.3.4. Mối liên hệ giữa trầm cảm và mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm DAPSA



**Biểu đồ 4: Mối tương quan tuyến tính giữa mức độ rối loạn trầm cảm theo PHQ-9 và mức độ hoạt động bệnh theo DAPSA (n=28BN)**

**Nhận xét:** Có mối tương quan đồng biến mức độ chặt chẽ giữa mức độ rối loạn trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 với mức độ hoạt động bệnh theo DAPSA ( $r = 0,901$ ,  $p<0,001$ ).

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến theo thang điểm PHQ-9

Viêm khớp vẩy nến là một bệnh mạn tính, diễn biến phức tạp, gây hậu quả nặng nề, vì vậy bệnh nhân viêm khớp vẩy nến rất dễ bị ảnh hưởng cả thể chất và tinh thần. Viêm mạn tính trong viêm khớp vẩy nến nói riêng cũng như các bệnh khớp viêm khác nói chung là cơ chế bệnh sinh của trầm cảm đã được quan tâm gần đây. Sự kỳ thị xã hội là nguyên nhân gây tăng đáng kể nguy cơ của các triệu chứng trầm cảm. Viêm khớp vẩy nến có trầm cảm phối hợp làm tăng thêm gánh nặng của bệnh đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe, với bác sĩ cơ xương khớp nói riêng, bác sĩ tâm thần nói chung. Trong tổng số 28 bệnh nhân nghiên cứu, có 71,4% bệnh

nhân có biểu hiện trầm cảm (điểm PHQ-9  $>4$ ), trong đó có 40% bệnh nhân có biểu hiện trầm cảm ở mức độ vừa và nặng. Năm 2014 tác giả MCDonough và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 306 bệnh nhân viêm khớp vẩy nến cho thấy tỷ lệ rối loạn trầm cảm vừa và nặng là 22,2% [9]. Kết quả này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân viêm khớp vẩy nến có điều kiện chăm sóc y tế tốt hơn, được tư vấn và quản lý bệnh, điều trị toàn diện hơn. Ngoài ra có đến 28,5 % bệnh nhân có biểu hiện rối loạn trầm cảm ở mức độ vừa và nặng. Cho đến nay cơ chế bệnh sinh của rối loạn trầm cảm ở viêm khớp vẩy nến vẫn chưa thực sự được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, ngày càng có thêm nhiều nghiên cứu về vấn đề này.

Rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến biểu hiện rất đa dạng. Những triệu chứng thường gặp bao gồm mệt mỏi, đau, đuối sức, chán ăn, giảm hoặc mất hứng thú, khí sắc giảm, buồn chán, sụt cân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng thường: “Khó khăn khi bắt đầu hay duy trì giấc ngủ, hay ngủ quá nhiều” (chiếm 96,4%), “Chán ăn hay ăn quá nhiều”; “Cảm thấy mệt mỏi hay thiếu sức sống” (chiếm 89,2%) và “Đi lại chậm chạp, nói chậm và khó diễn đạt từ người khác không thể nghe? Hay ngược lại, quá hồi hã hay bồn chồn đến nỗi bạn đi lại quá nhiều hơn bình thường” (chiếm 71,4%). Mức độ của triệu chứng “Khó khăn khi bắt đầu hay duy trì giấc ngủ, hay ngủ quá nhiều” là nặng nhất với điểm trung bình là  $1,21 \pm 0,50$ . Những triệu chứng hay gặp trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Hu và cộng sự (2017) trên 9762 bệnh nhân viêm khớp, đánh giá trầm cảm theo bộ câu hỏi PHQ-9 [10]. Đây là một triệu chứng đáng chú ý, có thể nhận biết sớm, gợi ý rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến.

#### **4.2. Mối liên quan giữa mức độ rối loạn trầm cảm theo PHQ-9 với một số yếu tố ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến.**

Một nghiên cứu của Soledad và cộng sự năm 2012 được thực hiện trên 73.131 người tham gia cho thấy mức CRP tăng cao có liên quan đến nguy cơ cao về tâm lý và trầm cảm [11]. Tình trạng kinh tế xã hội thấp, giới tính, tuổi tác, chủng tộc, hạn chế các chức năng, đau đớn và tình trạng lâm sàng kém đều có liên quan đến trầm cảm ở những bệnh nhân mắc viêm khớp vẩy nến. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy: không có sự khác biệt về tuổi trung bình và tuổi khởi phát bệnh trung bình giữa 2 nhóm có rối loạn trầm cảm và nhóm không có rối loạn trầm cảm với  $p >$

0,05. Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm có rối loạn trầm cảm ( $9,0 \pm 5,3$ ) lớn hơn nhóm không có rối loạn trầm cảm ( $6,1 \pm 5,8$ ), tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Điểm VAS là thang điểm đánh giá mức độ đau qua biểu hiện ở khuôn mặt, điểm VAS càng cao, bệnh nhân càng lo lắng ảnh hưởng tới giấc ngủ, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nghiên cứu 28 bệnh nhân VKVN nhận thấy: Điểm VAS trung bình ở nhóm có rối loạn trầm cảm lớn hơn so với nhóm không có rối loạn trầm cảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Cụ thể là tỉ lệ trầm cảm ở nhóm bệnh nhân có điểm VAS mức độ nhẹ là 53,8% trong khi ở nhóm bệnh nhân có điểm VAS mức độ trung bình là 100% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy: ở nhóm bệnh nhân có điểm PASI ở mức độ nhẹ và trung bình có tỉ lệ trầm cảm thấp hơn nhóm bệnh nhân có PASI ở mức độ nặng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Không thấy sự khác biệt về thời gian mắc bệnh của nhóm bệnh nhân VKVN có trầm cảm và không trầm cảm do nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu chưa đủ lớn nên sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê. DAPSA là thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKVN dựa trên các yếu tố: Tổng số khớp sưng, tổng số khớp đau, mức độ đau do bệnh nhân tự đánh giá và thầy thuốc đánh giá theo thang điểm VAS, và nồng độ CRP. Điểm DAPSA càng cao thì mức độ hoạt động bệnh càng nghiêm trọng. Và nghiên cứu của chúng tôi cũng đã chỉ ra được mối liên quan mật thiết giữa mức độ rối loạn trầm cảm theo PHQ-9 và mức độ hoạt động của bệnh theo DAPSA. Mức độ hoạt động bệnh càng cao thì mức độ rối loạn trầm cảm càng cao. Có mối tương quan thuận mức độ trung

biên giữa mức độ hoạt động của bệnh theo DAPSA và mức độ rối loạn trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 ( $r = 0,901$ ,  $p < 0,001$ ).

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về rối loạn trầm cảm ở 28 bệnh nhân viêm khớp vẩy nến tại Khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai và Phòng Khám Chuyên đề vẩy nến và các bệnh tự miễn, bệnh viện Da Liễu Trung Ương chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ rối loạn trầm cảm theo thang điểm PHQ-9 ở bệnh nhân VKVN là 71,4%, trong đó rối loạn trầm cảm vừa và nặng với tỷ lệ 40%. “Khó khăn khi bắt đầu giấc ngủ hay ngủ quá nhiều” và “Cảm thấy mệt mỏi hay thiếu sức sống” chiếm là các triệu chứng hay gặp nhất với tỉ lệ 96,4% và 89,2%.

- Tỷ lệ rối loạn trầm cảm ở nhóm bệnh nhân có điểm đau VAS mức độ trung bình và mức độ hoạt động bệnh nặng cao hơn so với nhóm bệnh nhân có điểm đau VAS mức độ nhẹ và mức độ hoạt động bệnh nhẹ với tỷ lệ lần lượt là 100% so với 53,8% và 100% so với 36,4% ( $p < 0,05$ ).

- Điểm PASI trung bình ( $8,88 \pm 2,28$ ) cao hơn ở nhóm bệnh nhân có rối loạn trầm cảm so với nhóm không có rối loạn trầm cảm ( $4,21 \pm 1,80$ ) ( $p < 0,05$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2010), Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, 131-137.
2. C. Evans (2016). Managed care aspects of psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Manag Care*, 238-243.
3. Menter A (2016). Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 216-224.
4. McDonough E, Ayearst R, Eder L (2005). Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis*, 74-77.
5. Y. Dwivedi (2016). Pathogenetic and therapeutic applications of microRNAs in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 341-348.
6. Ahmed HU, Hossain MD, Aftab A (2017). Suicide and depression in the World Health Organization South-East Asia Region: A systematic review. *WHO South East Asia J Public Health*, 60-66.
7. Zusman E.Z., Howren A.M., Park J.Y.E. và cộng sự (2020). Epidemiology of depression and anxiety in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49-172.
8. Kroenke K., Spitzer R.L., và Williams J.B.W (2001). The PHQ-9. *J Gen Intern Med*, 16(9), 606–613.
9. McDonough E, Ayearst R, Eder L (2014). Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*, 887-896.
10. Hu J, Ward MM (2020). Screening for depression in arthritis populations: an assessment of differential item functioning in three self-reported questionnaires. *Qual Life Res*, 2507-2517.
11. Cepeda MS, Stang P, Makadia R (2016). Depression Is Associated With High Levels of C-Reactive Protein and Low Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide: Results From the 2007-2012 National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Clin Psychiatry*, 1666-1671.



## THỰC TRẠNG RỐI LOẠN GIẤC NGỦ Ở BỆNH NHÂN VIÊM ĐA CƠ VÀ VIÊM DA CƠ TỰ MIỄN

Nguyễn Mạnh Quyết<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Phương Thủy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát mức độ rối loạn giấc ngủ (RLGN) ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tự miễn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang gồm 26 bệnh nhân được chẩn đoán viêm đa cơ hoặc viêm da cơ tự miễn theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2017 điều trị tại khoa Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 5/2020. **Kết quả và kết luận:** Tỷ lệ RLGN ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ đánh giá theo thang điểm PSQI là 69,2% với điểm PSQI trung bình là  $8,23 \pm 4,68$ . Mức độ khó ngủ và số lần tỉnh giấc giữa đêm tăng lên ở nhóm bệnh nhân có RLGN. Thời gian ngủ, hiệu quả giấc ngủ và mức độ hài lòng với giấc ngủ đều giảm ở nhóm bệnh nhân có RLGN. Khi mức độ hoạt động của bệnh viêm cơ tự miễn càng cao thì mức độ rối loạn giấc ngủ càng cao. Chất lượng cuộc sống đánh giá theo chỉ số EQ5D5L của nhóm bệnh nhân có RLGN thấp hơn nhiều so với nhóm không có RLGN.

**Từ khóa:** Rối loạn giấc ngủ, viêm đa cơ, viêm da cơ, PSQI, EQ5D5L.

### SUMMARY

#### THE REALITY OF SLEEP DISORDER IN POLYMYOSITIS AND DERMATOMYOSITIS PATIENTS

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thủy  
Email: phuongthuybm@yahoo.com

Ngày nhận bài: 26.5.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

**Target:** To study the level of sleep disorder in polymyositis and dermatomyositis patients.

**Subject and methods:** the prospective study, cross-sectional description including 26 patients were diagnosed with polymyositis or dermatomyositis by 2017 EULAR/ACR criteria who were treated at Rheumatology department Bach Mai Hospital from October 2019 to May 2020. **Results and conclusion:** According to PSQI score, the ratio of sleep disorder in polymyositis and dermatomyositis patients was high (69.2%), the medium score was  $8.23 \pm 4.68$ . The level of sleep trouble and waking up at midnight increased in the group of patients with sleep disorder. The sleep duration, sleep efficiency and the satisfied of sleep decreased in the group of patients with sleep disorder. The higher level of disease activity, the higher level of sleep disorder. The quality of life as assessed by the EQ5D5L of patients with sleep disorder was much lower than the patients without sleep disorder.

**Keywords:** Sleep disorder, polymyositis, dermatomyositis, PSQI, EQ5D5L.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm đa cơ và viêm da cơ được xếp vào nhóm bệnh tự miễn với tổn thương cơ bản là tình trạng viêm mạn tính của các bó cơ (viêm đa cơ) và có thể có tổn thương da kèm theo (viêm da cơ). Tỷ lệ mắc bệnh nói chung của nữ/nam là 2,5/1. Mọi lứa tuổi có thể mắc bệnh, tuy nhiên bệnh thường gặp nhất ở lứa tuổi từ 40 đến 60 tuổi. Trên lâm sàng, bệnh nhân thường có triệu chứng yếu cơ vùng gốc

chi đối xứng hai bên. Ngoài tổn thương cơ, bệnh nhân có thể có các triệu chứng ở phổi, tim mạch, khớp và tiêu hóa. Rối loạn giấc ngủ (RLGN) là một vấn đề thường gặp ở những bệnh nhân có bệnh lý hệ thống nói chung và bệnh nhân viêm cơ tự miễn nói riêng. RLGN gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng cuộc sống (CLCS) của người bệnh. Trên thế giới hiện nay, có nhiều nghiên cứu đánh giá chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân xơ cứng bì, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, tuy nhiên có rất ít nghiên cứu về rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Trong một nghiên cứu về tình trạng ngừng thở khi ngủ ở bệnh nhân viêm cơ vô căn cho thấy, tỷ lệ ngừng thở khi ngủ là 87% [1].

Hiện nay, các xét nghiệm để chẩn đoán RLGN gồm: kỹ thuật đa ký giấc ngủ, kỹ thuật đa ký hô hấp, thử nghiệm độ trễ nhiều giấc ngủ, chỉ số mức độ nghiêm trọng của mất ngủ (ISI), chỉ số chất lượng giấc ngủ Pittsburgh (The Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI). Trong đó, kỹ thuật đa ký giấc ngủ được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán RLGN. Tuy nhiên, tại Việt Nam, trong thực hành lâm sàng, các bác sĩ thường dùng chỉ số chất lượng giấc ngủ Pittsburgh để đánh giá RLGN. Chỉ số này có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, dễ sử dụng và không yêu cầu các trang thiết bị đặc biệt. Kết quả của nhiều nghiên cứu cũng cho thấy, có mối tương quan chặt chẽ giữa chỉ số PSQI và kỹ thuật đa ký giấc ngủ [2]. Trên lâm sàng, chỉ số PSQI đã được ứng dụng rộng rãi trong các nghiên cứu đánh giá RLGN ở những bệnh nhân có các bệnh lý mạn tính tại nhiều nước trên thế giới như viêm khớp dạng thấp, lupus

ban đỏ hệ thống. Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu tìm hiểu về mức độ RLGN ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Khảo sát mức độ rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tự miễn.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 5/2020, gồm 26 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm đa cơ hoặc viêm da cơ tự miễn theo tiêu chuẩn chẩn đoán của EULAR/ACR năm 2017.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang. Tất cả các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, được hỏi bệnh, khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cần thiết. Số liệu thu thập được ghi theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Các biến số và chỉ số nghiên cứu gồm:

- Nhóm biến số về RLGN: Điểm PSQI, mức độ khó ngủ, thời gian ngủ, hiệu suất giấc ngủ, số lần trung bình tỉnh giấc giữa đêm, số lần sử dụng thuốc ngủ, mức độ ảnh hưởng đến hoạt động ban ngày, mức độ hài lòng về giấc ngủ.

- Nhóm biến số các yếu tố liên quan đến giấc ngủ: tuổi, giới, thời gian mắc bệnh (tháng), các chỉ số viêm trong máu (tốc độ máu lắng, protein C phản ứng), nồng độ Creatin kinase (CK) trong huyết thanh, chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ – MDAAT, chỉ số đánh giá mức độ tổn thương mạn tính của bệnh- MDI,

test đánh giá cơ lực và trương lực cơ–MMT8, các thuốc điều trị bệnh (glucocorticoid, thuốc DMARDs kinh điển, thuốc DMARDs sinh học), đánh giá chất lượng cuộc sống theo bộ câu hỏi EQ5D5L.

- Bệnh nhân được đánh giá RLGN theo thang điểm PSQI bởi bác sĩ chuyên khoa tâm

thần tại Viện Sức khỏe tâm thần, Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả điểm PSQI  $\geq 5$  điểm là có rối loạn giấc ngủ.

- **Xử lý số liệu:** Bằng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê thường dùng trong y học.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

**Bảng 3.1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=26)**

| Các chỉ số                 | X $\pm$ SD                |
|----------------------------|---------------------------|
| Giới (nam/nữ)              | 4/22                      |
| Tuổi (năm)                 | 49,7 $\pm$ 15,8 (21÷77)   |
| Thời gian mắc bệnh (tháng) | 30,9 $\pm$ 44,9 (0,2÷180) |

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung bình là 49,7  $\pm$  15,8 tuổi và chủ yếu là nữ giới, chiếm tỉ lệ 84,6%. Thời gian mắc bệnh trung bình là 30,9  $\pm$  44,9 tháng.

**Bảng 3.2: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm BN nghiên cứu (n=26)**

| Triệu chứng  |                                                   | Số lượng (n)                            | Tỉ lệ (%)      |
|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| Lâm sàng     | Sốt                                               | 1                                       | 3,8            |
|              | Mệt mỏi                                           | 15                                      | 57,7           |
|              | Sút cân                                           | 13                                      | 50             |
|              | Đau cơ                                            | 11                                      | 42,3           |
|              | Yếu cơ gốc chi                                    | 20                                      | 76,9           |
|              | Ho khan                                           | 11                                      | 42,3           |
|              | Khó thở                                           | 7                                       | 26,9           |
|              | MMT8 (X $\pm$ SD)                                 | 67,5 $\pm$ 10,7                         |                |
|              | MDAAT                                             | MYOACT (X $\pm$ SD)                     | 11,7 $\pm$ 8,7 |
|              |                                                   | MITAX (X $\pm$ SD)                      | 6,7 $\pm$ 7,2  |
|              | MDI                                               | Mức độ thiệt hại (X $\pm$ SD)           | 4,3 $\pm$ 3,3  |
|              |                                                   | Mức độ nặng (X $\pm$ SD)                | 8,5 $\pm$ 6,7  |
|              |                                                   | Mức độ tổn thương lan rộng (X $\pm$ SD) | 1,2 $\pm$ 1,4  |
| Cận lâm sàng | Tăng chỉ số viêm trong máu (tốc độ máu lắng, CRP) | 13                                      | 56,5           |
|              | CK, X $\pm$ SD (UI/l)                             | 1795,0 $\pm$ 2282,3                     |                |
|              | Bệnh phổi kẽ                                      | 16                                      | 61,5           |

|                          |                              |             |      |
|--------------------------|------------------------------|-------------|------|
| <b>EQ5D</b>              | Chất lượng cuộc sống EQ5D5L  | 0,7 ± 0,2   |      |
|                          | Đi lại (X ± SD)              | 2,15 ± 0,97 |      |
|                          | Tự chăm sóc (X ± SD)         | 1,85 ± 1,12 |      |
|                          | Sinh hoạt hàng ngày (X ± SD) | 1,88 ± 0,95 |      |
|                          | Đau/ Khó chịu (X ± SD)       | 2,04 ± 0,6  |      |
|                          | Lo lắng/U sầu (X ± SD)       | 2,15 ± 0,83 |      |
| <b>Điều trị hiện tại</b> | Corticoid                    | 25          | 96,2 |
|                          | Methotrexat                  | 13          | 50   |
|                          | Azathioprin                  | 14          | 53,8 |
|                          | Cyclophosphamide             | 14          | 53,8 |

**Nhận xét:**

- Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là mệt mỏi, sút cân, đau cơ và yếu cơ. Viêm phổi kẽ cũng chiếm một tỷ lệ khá cao trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu (61,5%). Nồng độ men CK trung bình trong huyết thanh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 1795 ± 2282,3 UI/l. Khi đánh giá CLCS theo thang điểm EQ5D5L, thấy việc đi lại, tình trạng đau đớn và tâm lý lo lắng của bệnh nhân bị ảnh hưởng nhiều nhất.

- Trong nhóm BN nghiên cứu: 96,2% bệnh nhân có sử dụng thuốc corticoid; 50% bệnh nhân có sử dụng thuốc methotrexat; 53,8% bệnh nhân có sử dụng thuốc azathioprine và cyclophosphamide.

**3.2. Tình trạng rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ**

Trong nghiên cứu, 18/26 bệnh nhân (69,2%) có RLGN khi đánh giá theo thang điểm PSQI. Điểm PSQI trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 8,2 ± 4,7 điểm.

**Bảng 3.3: Đặc điểm RLGN của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=26)**

| Đặc điểm                                                | Có RLGN (n=18) | Không RLGN (n=8) | P            |
|---------------------------------------------------------|----------------|------------------|--------------|
| <b>Thời gian ngủ (X ± SD)</b>                           | 2,11 ± 0,83    | 0,13 ± 0,35      | <b>0,000</b> |
| <b>Hiệu quả giấc ngủ (X ± SD)</b>                       | 1,67 ± 1,09    | 0,00 ± 0,00      | <b>0,000</b> |
| <b>Số lần trung bình tỉnh giấc giữa đêm (X ± SD)</b>    | 1,28 ± 0,46    | 0,88 ± 0,35      | <b>0,038</b> |
| <b>Mức độ khó ngủ (X ± SD)</b>                          | 2,39 ± 0,92    | 1,13 ± 0,84      | <b>0,003</b> |
| <b>Mức độ ảnh hưởng đến hoạt động ban ngày (X ± SD)</b> | 1,17 ± 0,71    | 0,63 ± 0,52      | 0,064        |
| <b>Mức độ hài lòng về giấc ngủ (X ± SD)</b>             | 1,56 ± 0,62    | 0,25 ± 0,46      | <b>0,000</b> |
| <b>Số lần phải sử dụng thuốc ngủ (X ± SD)</b>           | 0,39 ± 0,85    | 0,00 ± 0,00      | 0,069        |

**Nhận xét:**

- Có sự khác biệt về thời gian ngủ, hiệu quả giấc ngủ, mức độ khó ngủ, số lần trung bình tỉnh giấc giữa đêm và mức độ hài lòng về giấc ngủ giữa nhóm bệnh nhân có RLGN

so với nhóm không có RLGN ( $p < 0,05$ ).

- Mức độ ảnh hưởng đến các hoạt động ban ngày của nhóm có RLGN cao hơn so với nhóm không có RLGN, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến RLGN ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ****Bảng 3.5: Các yếu tố ảnh hưởng đến RLGN ở bệnh nhân viêm cơ tự miễn**

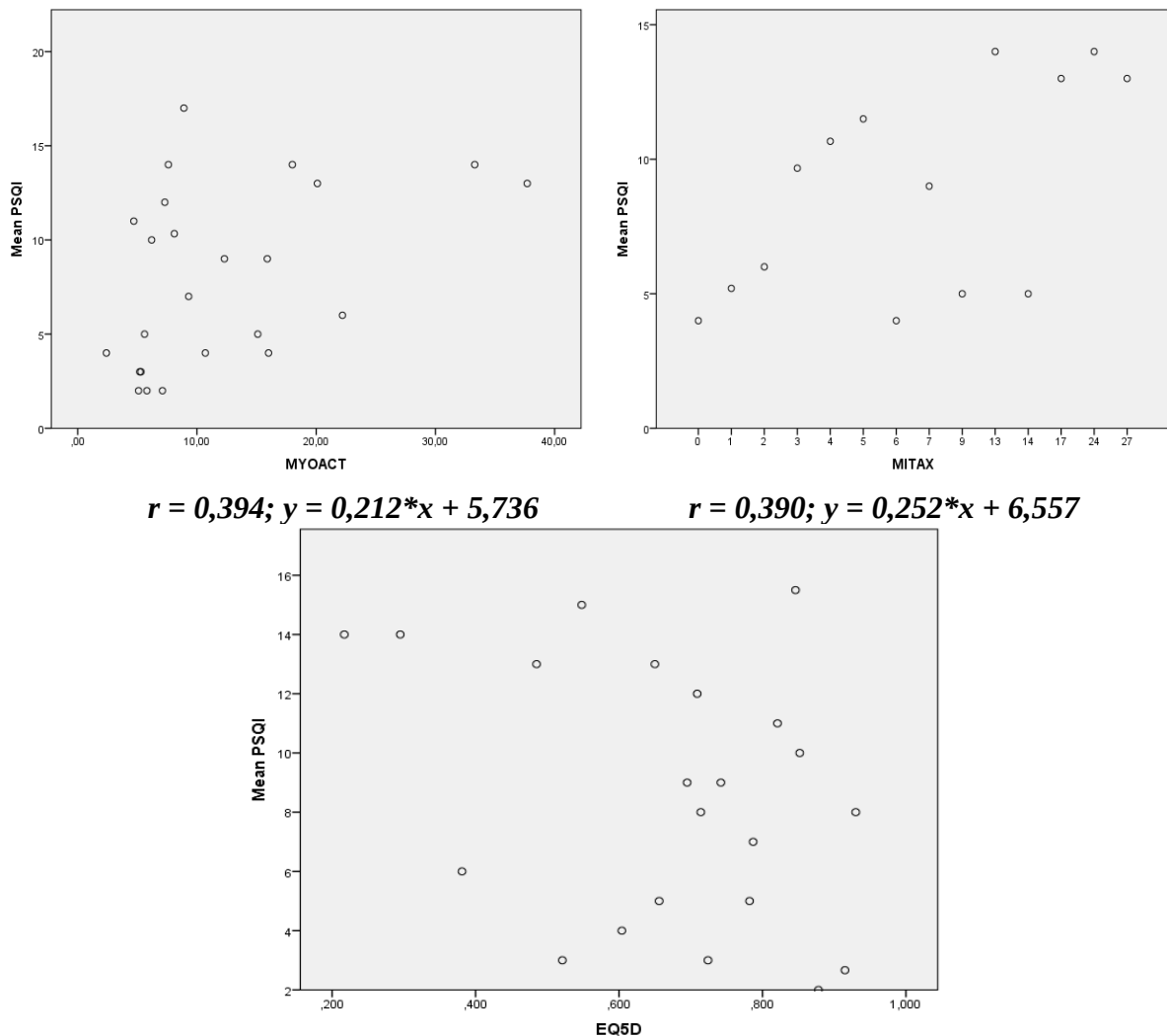
| Các yếu tố                              | Có RLGN<br>(n = 18) | Không RLGN<br>(n = 8) | p           |
|-----------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------|
| Thời gian mắc bệnh (tháng)              | 32,4 ± 51,5         | 27,6 ± 27,3           | 0,42        |
| Mệt mỏi, n (%)                          | 13 (72,2%)          | 2 (25%)               | <b>0,04</b> |
| Yếu cơ gốc chi, n (%)                   | 15 (83,3%)          | 5 (62,5%)             | 0,33        |
| Khó thở, n (%)                          | 6 (33,3%)           | 1 (12,5%)             | 0,38        |
| MMT8 (X ± SD)                           | 66,11 ± 11,47       | 70,63 ± 8,45          | 0,25        |
| CK (X ± SD)                             | 1818,8 ± 2341,9     | 1741,3 ± 2297,7       | 0,65        |
| Bệnh phổi kẽ, n (%)                     | 13 (72,2%)          | 3 (37,5%)             | 0,19        |
| MYOACT (X ± SD)                         | 13,80 ± 9,45        | 7,20 ± 4,25           | <b>0,02</b> |
| MITAX (X ± SD)                          | 8,06 ± 7,85         | 3,50 ± 4,63           | <b>0,04</b> |
| Mức độ thiệt hại MDI (X ± SD)           | 4,91 ± 3,83         | 3,17 ± 1,94           | 0,28        |
| Mức độ nặng MDI (X ± SD)                | 9,83 ± 7,64         | 6,12 ± 3,78           | 0,32        |
| Mức độ tổn thương lan rộng MDI (X ± SD) | 1,36 ± 1,69         | 1,00 ± 0,89           | 0,92        |
| Chất lượng cuộc sống EQ5D5L             | 0,66 ± 0,20         | 0,76 ± 0,17           | <b>0,03</b> |

**Nhận xét:**

- Không có sự khác biệt về thời gian mắc bệnh, yếu cơ gốc chi, khó thở, điểm MMT8, men CK, bệnh viêm phổi kẽ, chỉ số đánh giá mức độ tổn thương mạn tính MDI giữa 2 nhóm bệnh nhân có RLGN và nhóm không có RLGN ( $p > 0,05$ ).

- Tình trạng mệt mỏi, chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh ở nhóm bệnh nhân có RLGN cao hơn nhiều so với nhóm không có RLGN ( $p < 0,05$ ).

- Chất lượng cuộc sống theo chỉ số EQ5D ở nhóm có RLGN thấp hơn nhiều so với nhóm không có RLGN ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.1: Mức độ tương quan tuyến tính giữa mức độ RLGN theo PSQI và mức độ hoạt động bệnh theo MDAAT và chất lượng cuộc sống theo EQ5D5L.**

**Nhận xét:**

- Có mối tương quan thuận giữa mức độ RLGN theo thang điểm PSQI với chỉ số MYOACT và MITAX ( $r = 0,394$  và  $r=0,252$ ,  $p<0,05$ ).
- Không có mối tương quan tuyến tính giữa mức độ RLGN theo thang điểm PSQI với chất lượng cuộc sống theo EQ5D5L ( $p>0,05$ ).

**IV. BÀN LUẬN**

**4.1. Tình trạng rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ.** Giấc ngủ giữ vai trò đặc biệt quan trọng trong việc xử lý, củng cố ký ức, sửa chữa hệ miễn dịch, điều chỉnh khả năng học tập và chức năng

tâm thần. RLGN làm suy giảm khả năng nhận thức, học tập, dẫn tới cảm xúc tiêu cực, suy giảm hoạt động thể lực dẫn đến suy giảm chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng RLGN gặp ở 18/26

bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 69,2%) và điểm PSQI trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là  $8,23 \pm 4,68$ . Như vậy, RLGN là vấn đề thường gặp ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Trong nhóm bệnh nhân có RLGN, điểm PSQI đánh giá về mức độ khó ngủ, thời gian ngủ, hiệu quả giấc ngủ, số lần tỉnh giấc giữa đêm, mức độ hài lòng về giấc ngủ cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân không có RLGN. Như vậy, mức độ khó ngủ và số lần tỉnh giấc giữa đêm tăng lên ở nhóm bệnh nhân có RLGN. Trong khi đó, thời gian ngủ, hiệu quả giấc ngủ và mức độ hài lòng với giấc ngủ đều giảm ở nhóm bệnh nhân có RLGN. Trong nghiên cứu, mức độ ảnh hưởng đến các hoạt động ban ngày và việc sử dụng thuốc ngủ ở nhóm có RLGN và nhóm không có RLGN khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Những bệnh nhân bị RLGN thường có biểu hiện mệt mỏi nhiều, khó đi vào giấc ngủ, thời gian ngủ ít, giảm khả năng tập trung, hay bị quên và khó khăn trong ra quyết định. Vì vậy, RLGN dẫn đến sự suy giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Trong thực hành lâm sàng, để nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho người bệnh thì việc phát hiện sớm RLGN và có những biện pháp điều trị tích cực nhằm cải thiện tình trạng giấc ngủ của người bệnh là một vấn đề rất quan trọng và cần thiết.

**4.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ.** Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân có RLGN, mức độ hoạt động của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân không có

RLGN ( $p < 0,05$ ). Nguyên nhân dẫn đến RLGN trong các đợt hoạt động bệnh ở những bệnh nhân viêm cơ tự miễn có thể do tình trạng yếu cơ tăng lên, tiến triển của viêm phổi kẽ, hội chứng dạ dày - thực quản và việc sử dụng corticoid liều cao để điều trị bệnh. Theo kết quả của các nghiên cứu cho thấy, hầu hết bệnh nhân sử dụng corticoid liều cao sẽ gây mất ngủ và RLGN [3]. Ngoài ra, tình trạng mệt mỏi ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ cũng có thể làm bệnh nhân khó vào giấc ngủ và có thời gian giấc ngủ ngắn. Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy tình trạng mệt mỏi ở nhóm bệnh nhân có RLGN gặp nhiều hơn với nhóm bệnh nhân không có RLGN (72,2 % so với 25 %,  $p = 0,04$ ). Đặc biệt, chúng tôi thấy chất lượng cuộc sống đánh giá theo bộ câu hỏi EQ5D5L của nhóm bệnh nhân có RLGN thấp hơn nhiều so với nhóm không có RLGN ( $p < 0,05$ ). Vì vậy, việc theo dõi và điều trị tích cực nhằm hạn chế đợt hoạt động của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ đóng vai trò quan trọng giúp nâng cao chất lượng giấc ngủ cho bệnh nhân.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, có mối tương quan tỷ lệ thuận giữa mức độ RLGN theo thang điểm PSQI với mức độ hoạt động bệnh đánh giá theo MYOACT ( $r = 0,394$ ,  $p < 0,05$ ) và mức độ tiến triển của bệnh đánh giá theo MITAX ( $r = 0,252$ ,  $p < 0,05$ ). Tình trạng RLGN trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có liên quan chặt chẽ với mức độ hoạt động bệnh và chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trong những nghiên cứu cũng cho thấy, RLGN gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân có các chỉ số viêm trong máu tăng [4].

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về RLGN ở 26 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tự miễn điều trị tại khoa Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 5/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ RLGN ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ đánh giá theo thang điểm PSQI là 69,2% với điểm PSQI trung bình là  $8,23 \pm 4,68$ . Mức độ khó ngủ và số lần tỉnh giấc giữa đêm tăng lên ở nhóm bệnh nhân có RLGN. Thời gian ngủ, hiệu quả giấc ngủ và mức độ hài lòng với giấc ngủ đều giảm ở nhóm bệnh nhân có RLGN.

- Khi mức độ hoạt động của bệnh viêm cơ tự miễn càng cao thì mức độ rối loạn giấc ngủ càng cao.

- Chất lượng cuộc sống đánh giá theo chỉ số EQ5D5L của nhóm bệnh nhân có RLGN thấp hơn nhiều so với nhóm không có RLGN.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Selva-O'Callaghan A, Sampol G, Romero O, Lloberes P, Trallero-Araguás E, Vilardell-Tarrés M. Obstructive sleep apnea in patients with inflammatory myopathies. *Muscle Nerve*. Tháng Hai 2009;39(2):144–9.
2. The Pittsburgh Sleep Quality Index in Older Primary Care Patients with Generalized Anxiety Disorder: Psychometrics and Outcomes Following Cognitive Behavioral Therapy [Internet]. [cited 1 Tháng Sáu 2020]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401329/>
3. Turner R, Elson E. Sleep disorders. Steroids cause sleep disturbance. *BMJ*. 29 Tháng Năm 1993;306(6890):1477–8.
4. Gezer O, Batmaz İ, Sariyildiz MA, Sula B, Ucmak D, Bozkurt M, và c.s. Sleep quality in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*. Tháng Chín 2017;20(9):1212–8.



## ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN GÚT CÓ TOPHI TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Đình Khoa\*, Nguyễn Đức Thiện\*\*,  
Huỳnh Phan Phúc Linh\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** 1) Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân gút có tophi tại bệnh viện Chợ Rẫy; 2) Xác định tỷ lệ và đặc điểm của loét tophi trên những bệnh nhân này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên bệnh nhân gút có tophi điều trị nội trú và ngoại trú tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 06/2018 đến tháng 05/2019. **Kết quả:** Nghiên cứu thu nhận 127 bệnh nhân (nam chiếm 97,8%), tuổi trung bình  $57,1 \pm 13$ . 74,5% bệnh nhân có ít nhất 1 bệnh đồng mắc, phổ biến nhất là rối loạn lipid máu (92,1%). Thời gian có triệu chứng bệnh gút là  $11,8 \pm 7,6$  năm. Thời gian xuất hiện tophi  $5,8 \pm 5,3$  năm, vị trí xuất hiện đầu tiên và hiện tại phổ biến nhất là khớp bàn ngón chân, với tỉ lệ lần lượt là 46,5% và 88,2%. Số lượng tophi trung vị là 9 [4-25]. 39,4% bệnh nhân có loét tophi, hay gặp nhất ở khớp bàn ngón chân và cổ chân (18,1% cho mỗi vị trí). Nồng độ acid uric huyết thanh là  $7,9 \pm 2,3$ mg/dL. 72% có nhiễm trùng vết loét. 66% bệnh nhân có loét tophi được cấy dịch vết loét, tỉ lệ dương tính là 57,6%, *S. aureus* chiếm 47,4%. Có 3 yếu tố liên quan có ý nghĩa với loét tophi gồm: thời gian có triệu chứng, thời gian có tophi và kích thước tophi. **Kết luận:** Bệnh nhân gút mạn có tophi có thời gian mắc bệnh kéo dài, hầu hết ở mức độ

nặng với nhiều tophi, có tỉ lệ đáng kể bị loét tophi và đa số bệnh nhân loét tophi có nhiễm trùng.

**Từ khóa:** gút, tophi, loét tophi

### SUMMARY

#### CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TOPHACEOUS GOUT IN CHO RAY HOSPITAL

**Objectives:** This study was to describe clinical and laboratory characteristics of patients with tophaceous gout in Cho Ray Hospital and to determine the rate and features of tophaceous ulcers in these patients. **Patients & Method:** An observational study was conducted on 127 patients (97,8% males, mean age of  $57.1 \pm 13$  years) with tophaceous gout treated at Cho Ray Hospital during the period from June 2018 to May 2019. **Results:** Of all subjects, 52.8% were taking gout medications. Hyperlipidemia was the most common comorbidity (92.1%). The mean duration of the disease was  $11.8 \pm 7.6$  years. The mean duration of tophi was  $5.8 \pm 5.3$  years. The metatarsophalangeal joints were the most common site of the first (46.5%) and current (88,2%) tophi. The median number of tophi was 9 [4-25]. The mean value of serum uric acid level was  $7.9 \pm 2.3$ mg/dL. 39.4% of the patients developed tophaceous ulcers, which were most commonly observed around metatarsophalangeal and ankle joints. 72% of the tophaceous ulcerated patients were infectious. 66% of the tophaceous ulcerated patients had ulcer fluid cultured, of which 57.6% were positive (*S. aureus* accounted for 47.4%). Disease duration, tophi duration and tophus sizes were associated

\*Bệnh viện Chợ Rẫy

\*\*Bệnh viện đa khoa Trung ương Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Khoa

Email: kn386@nyu.edu

Ngày nhận bài: 11.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

with tophus ulceration. **Conclusions:** The studied tophaceous gout patients had a long standing disease with numerous tophi. Nearly 40% of them developed tophaceous ulceration and most of the ulcerated tophi were infectious.

**Keyword:** gout, tophi, tophaceous ulceration.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gút là bệnh khớp thường gặp nhất trong nhóm bệnh khớp gây ra do rối loạn chuyển hóa, gây tăng acid uric máu và lắng đọng tinh thể urate ở một số mô cơ thể, đặc biệt ở màng hoạt dịch khớp, gây các cơn viêm khớp cấp, tiến triển đến viêm đa khớp mạn tính, kèm nổi tophi ở nhiều nơi [5]. Khi không được điều trị và kiểm soát tốt acid uric máu, bệnh thường tiến triển thành gút mạn với sự hình thành các tophi quanh khớp cũng như các mô khác, với những biến chứng như gây biến dạng khớp, đau mạn tính, loét tophi lâu lành, nhiễm trùng tại vết loét dẫn đến nguy cơ nhiễm trùng huyết và choáng nhiễm trùng đe dọa tính mạng [5,7,8].

Bệnh gút khi được chẩn đoán cần phải được điều trị một cách toàn diện, bao gồm không chế và dự phòng các cơn cấp, hạ axit uric máu qua điều chỉnh lối sống và sử dụng lâu dài các thuốc hạ axit uric máu và kiểm soát các rối loạn liên quan. Tuy nhiên, thực tế với đa phần bệnh nhân, việc điều trị nếu có cũng chỉ dừng lại ở việc giải quyết các cơn gút cấp do đó bệnh tiếp tục tiến triển đến gút mạn có tophi. Trên thực hành lâm sàng, chúng tôi nhận thấy gút mạn có tophi còn gặp khá phổ biến, với tình trạng tophi nặng với nhiều biến chứng. Mặc dù trên thế giới và trong nước cũng đã có nhiều nghiên cứu

về đặc điểm bệnh gút, song vấn đề tophi và loét tophi chưa được quan tâm nghiên cứu đầy đủ. Do vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm các mục tiêu sau: 1) Khảo sát những đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân gút có nốt tophi vào điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy và 2) Xác định tỷ lệ và đặc điểm của loét tophi ở những bệnh nhân này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu cắt ngang mô tả, trên những bệnh nhân gút có tophi điều trị nội trú và ngoại trú tại Khoa Nội cơ xương khớp bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ tháng 06/2018 đến tháng 05/2019. Tiêu chuẩn chọn mẫu: bệnh nhân trên 18 tuổi, được chẩn đoán gút theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ và Liên đoàn chống Thấp khớp Châu Âu (ACR/EULAR 2015) [5], có tophi, đồng ý tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu thu thập các thông tin về tiền sử lâm sàng, bệnh phối hợp, tiền sử dùng thuốc, các biểu hiện của bệnh, tình trạng tophi, các thăm dò cận lâm sàng.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

**Tuổi và giới.** Nghiên cứu thu nhận 127 bệnh nhân, với tuổi trung bình là  $57,1 \pm 13$ . Đa số bệnh nhân ở độ tuổi từ 50 đến 69 tuổi, chiếm (57,4%), trong đó nhóm tuổi từ 50 đến 59 tỉ lệ cao nhất là 29,1%. Có 123 bệnh nhân nam chiếm tỉ lệ 97,6% và 4 bệnh nhân nữ chiếm tỉ lệ 2,4%.

**Bệnh đồng mắc****Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo bệnh lý đồng mắc**

| Bệnh                      | Số bệnh nhân (n=127) | Tỉ lệ % |
|---------------------------|----------------------|---------|
| Rối loạn lipid máu        | 117                  | 92,1    |
| Tăng huyết áp             | 70                   | 74,5    |
| Bệnh thận mạn             | 26                   | 27,7    |
| Bệnh tim thiếu máu cục bộ | 24                   | 25,5    |
| Đái tháo đường            | 21                   | 22,3    |
| Loãng xương               | 4                    | 4,3     |
| Không                     | 2                    | 1,6     |

**Nhận xét:** Hầu hết bệnh nhân có ít nhất 1 bệnh đồng mắc. Rối loạn lipid máu (92,1%) và tăng huyết áp (74,5%) là những bệnh đồng mắc thường gặp nhất.

**Sử dụng thuốc điều trị gút****Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tiền căn sử dụng thuốc điều trị gút**

| Thuốc                          | Số bệnh nhân (n=127) | Tỉ lệ % |
|--------------------------------|----------------------|---------|
| Có sử dụng một hoặc nhiều loại | 67                   | 52,8    |
| Corticoid                      | 47                   | 37,0    |
| NSAIDs                         | 23                   | 18,1    |
| Colchicine                     | 22                   | 17,3    |
| Thuốc hạ acid uric máu         | 38                   | 29,9    |

**Nhận xét:** Có khoảng một nửa bệnh nhân đang sử dụng một hoặc nhiều loại thuốc liên quan đến điều trị bệnh gút. Trong số các thuốc kháng viêm được sử dụng, corticoid có tỷ lệ sử dụng cao nhất (70,1%). Đáng lưu ý, chỉ có 38 bệnh nhân (29,9%) đang sử dụng thuốc hạ acid uric máu, trong đó số bệnh nhân dùng allopurinol là 19 và febuxostat là 19.

**3.2. Đặc điểm liên quan đến bệnh gút có tophi**

**Tiền căn bệnh gút:** Thời gian mắc bệnh gút trung bình là  $11,8 \pm 7,6$  năm. Thời gian kể từ lúc khởi phát bệnh đến lúc được chẩn đoán có trung vị là 2 [KTPV: 0;7] năm.

**Đặc điểm tophi:** Thời gian bị tophi trung bình là  $5,8 \pm 5,3$  năm. Số lượng tophi trên một bệnh nhân có trung vị là 9 [KTPV: 4;25], trong đó ít nhất là 1, nhiều nhất là 195. Kích thước nốt tophi lớn nhất trên một bệnh nhân có giá trị trung bình là  $5,1 \pm 3,0$  cm.

**Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo vị trí tophi đầu tiên và ở thời điểm hiện tại**

| Vị trí nốt tophi   | Lúc ban đầu          |         | Thời điểm hiện tại   |         |
|--------------------|----------------------|---------|----------------------|---------|
|                    | Số bệnh nhân (n=127) | Tỉ lệ % | Số bệnh nhân (n=127) | Tỉ lệ % |
| Khớp bàn ngón chân | 59                   | 46,5    | 112                  | 88,2    |
| Khớp cổ chân       | 40                   | 31,5    | 95                   | 74,8    |

|                   |    |     |    |      |
|-------------------|----|-----|----|------|
| Khớp gối          | 2  | 1,6 | 58 | 45,7 |
| Khớp bàn ngón tay | 10 | 7,9 | 79 | 62,2 |
| Khớp cổ tay       | 2  | 1,3 | 55 | 43,3 |
| Khớp khuỷu        | 12 | 9,4 | 80 | 62,9 |
| Khác              | 2  | 1,6 | 26 | 20,3 |

**Nhận xét:** Vị trí tophi xuất hiện đầu tiên hay gặp nhất ở vùng bàn ngón chân (46,5%) và khớp cổ chân (31,5%). Ở thời điểm hiện tại các hạt tophi có thể thấy ở nhiều vị trí, trong đó hay gặp nhất là ở các khớp bàn ngón chân (88,2%), kế đến là khớp cổ chân (74,8%), khớp khuỷu (62,9%) và các khớp bàn ngón tay (62,2%).

**Đặc điểm axit uric máu:** Nồng độ acid uric máu có trung bình là  $7,9 \pm 2,3$ mg/dL, nhỏ nhất là 3,2mg/dL, lớn nhất là 15,7mg/dL. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng acid uric máu là 66,1%.

### 3.3. Tỷ lệ và đặc điểm loét tophi

**Tỷ lệ loét tophi:** Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, có 50 bệnh nhân có loét tophi, chiếm tỉ lệ 39,4%.

**Số lượng, kích thước và vị trí loét:** Số vết loét trung vị là 2 [KTPV: 1; 13]. Kích thước trung vị của vết loét lớn nhất ở các bệnh nhân là 1,5 cm [KTPV: 0,5;3,0]. Các vết loét hầu hết tập trung ở chân và tay. Một số bệnh nhân có thể có loét ở nhiều vị trí khác nhau.

**Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân nghiên cứu theo vị trí loét tophi**

| Vị trí loét tophi  | Số bệnh nhân (n=50) | Tỷ lệ % |
|--------------------|---------------------|---------|
| Khớp bàn ngón chân | 23                  | 46,0    |
| Khớp cổ chân       | 23                  | 46,0    |
| Khớp gối           | 3                   | 6,0     |
| Khớp bàn ngón tay  | 6                   | 12,0    |
| Khớp cổ tay        | 3                   | 6,0     |
| Khớp khuỷu         | 6                   | 12,0    |
| Khác               | 1                   | 2,0     |

**Nhận xét:** Vùng cổ chân và bàn chân là vị trí loét tophi thường gặp nhất (tổng cộng 92%), kế đến là khuỷu tay (12%) và bàn tay (12%).

**Tỷ lệ loét tophi có nhiễm trùng:** Trong 50 bệnh nhân loét tophi, có 36 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 72%) có biểu hiện nhiễm trùng.

**Cấy máu:** có 39 bệnh nhân được cấy máu, chiếm tỉ lệ 30,7%; trong đó 7 bệnh nhân có kết quả dương tính, chiếm 17,9%.

Tác nhân thường gặp nhất là *Staphylococcus aureus* có 4 trường hợp, chiếm 57,1% (100% là MRSA).

**Cấy dịch vết loét tophi:** có 33 bệnh nhân được cấy dịch vết loét, chiếm 66,0%; trong đó 19 bệnh nhân có kết quả cấy dương tính, chiếm 57,6%. Trong đó *Staphylococcus aureus* có 9 trường hợp, chiếm 47,4% (77,8% trong số này là MRSA).

**Bảng 3.5. Phân bố bệnh nhân theo kết quả cấy dịch vết loét tophi**

| Tác nhân                | Số bệnh nhân (n=19) | Tỉ lệ (%) |
|-------------------------|---------------------|-----------|
| Staphylococcus aureus   | 9                   | 47,4      |
| Pseudomonas aeruginosa  | 3                   | 15,8      |
| Escherichia coli        | 2                   | 10,5      |
| Acinetobacter baumannii | 1                   | 5,3       |
| Các vi khuẩn khác       | 4                   | 21,0      |

**Nhận xét:** Tác nhân vi khuẩn thường gặp nhất liên quan loét tophi được phân lập là S. aureus (47,4 %).

**Một số yếu tố liên quan đến loét tophi**

**Bảng 3.6. Một số yếu tố liên quan đến loét nốt tophi**

| Yếu tố                               | p     | Yếu tố                    | p                |
|--------------------------------------|-------|---------------------------|------------------|
| Tuổi                                 | 0,284 | Bệnh đồng mắc             | 0,997            |
| BMI                                  | 0,194 | <b>Thời gian mắc bệnh</b> | <b>0,012</b>     |
| Nơi cư ngụ                           | 0,459 | <b>Thời gian có tophi</b> | <b>0,006</b>     |
| Tiền sử uống rượu                    | 0,462 | <b>Kích thước tophi</b>   | <b>&lt;0,001</b> |
| Sử dụng thuốc làm tăng axit uric máu | 0,828 | Nồng độ axit uric máu     | 0,67             |

**Nhận xét:** Kết quả phân tích đơn và đa biến cho thấy có 3 yếu tố liên quan có ý nghĩa với loét tophi gồm: thời gian mắc bệnh ( $p<0,05$ ), thời gian có tophi ( $p<0,01$ ) và kích thước tophi ( $p<0,001$ ). Thời gian mắc bệnh càng dài, thời gian bị tophi càng lâu và kích thước tophi càng lớn thì nguy cơ bị loét tophi càng cao.

#### IV. BÀN LUẬN

Gút từ lâu đã được biết đến là bệnh lý gặp chủ yếu ở nam giới và thường gặp nhất trong độ tuổi trung niên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi bệnh nhân trung bình 57, hầu hết là nam (97,6%). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước khác [0],[6],[5]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 98,4% bệnh nhân có ít nhất 1 bệnh đồng mắc, trong đó rối loạn lipid máu là bệnh thường gặp nhất (92,1%), tiếp đến là tăng huyết áp (74,5%). Kết quả này tương đồng với tác giả Lưu Văn Ái. Theo Juan Garcia Puig và CS quá trình chuyển hóa acid

uric sinh ra gốc tự do, đây là một trong những nguyên nhân làm tăng LDL-cholesterol [7]. Đồng thời, chế độ ăn uống chưa hợp lý với đạm và mỡ cao ở một bộ phận bệnh nhân đã làm gia tăng tần suất bị rối loạn lipid máu.

Thời gian mắc bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi trung bình là  $11,8\pm 7,6$  năm. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của các tác giả Lê Thị Viên ( $9,6\pm 6,1$  năm), Trần Thu Giang ( $11,8\pm 6,8$  năm) [4], Jianjun Xu ( $13,3\pm 8,0$  năm) [8]. Thời gian kể từ lúc khởi phát bệnh đến lúc được chẩn đoán có trung vị là 2 [KTPV: 0;7] năm. Kết quả này

thấp hơn công trình nghiên cứu của các tác giả như Lê Thị Viên ( $9,6 \pm 6,1$  năm), Lưu Văn Ái ( $6,2 \pm 6,4$  năm). Điều này có thể phản ánh sự cải thiện trong việc chẩn đoán sớm bệnh gút theo thời gian của nước ta.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian từ lúc khởi phát đến khi xuất hiện tophi trung bình là  $5,8 \pm 5,2$  năm. Kết quả này tương đồng với công trình nghiên cứu của Lê Thị Viên ( $5,3 \pm 5,74$  năm). Trong khi đó, theo tác giả William và cộng sự, thời gian xuất hiện tophi trung bình là 11,6 năm. Việc tophi xuất hiện sớm hơn tại Việt Nam so với nước ngoài có thể liên quan đến khác biệt trong hiệu quả kiểm soát bệnh gút giữa các quốc gia.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, vị trí hay gặp tophi nhất là ở khớp bàn ngón chân ( $88,2\%$ ), sau đó là đến khớp cổ chân ( $74,8\%$ ), khớp khuỷu ( $62,9\%$ ), khớp bàn ngón tay ( $62,2\%$ ). Điều này phù hợp với y văn và các nghiên cứu của các tác giả khác.

Kích thước tophi lớn nhất trên một bệnh nhân trung bình là  $5,1 \pm 3,0$  cm. Các bệnh nhân của chúng tôi có kích thước tophi lớn hơn so với các bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Jianjun Xu và cộng sự ( $2,15 \pm 0,85$  cm) [8]. Điều đó có thể giải thích do những bệnh nhân của chúng tôi có thời gian không được chẩn đoán và điều trị dài hơn, đồng thời chất lượng điều trị cũng chưa bằng các bệnh nhân ở nước ngoài.

Về đặc điểm cận lâm sàng, trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ acid uric máu trung bình của bệnh nhân gút có tophi là  $7,9 \pm 2,3$  mg/dl,  $66,1\%$  bệnh nhân nghiên cứu có tăng nồng độ acid uric máu. Kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả từ các công trình

nghiên cứu trước đó của các tác giả như Lê Thị Viên ( $10,3 \pm 2,6$  mg/dL). Sự giảm thấp này có thể lí giải do việc sử dụng thuốc hạ acid uric máu ngày càng trở nên phổ biến. Tuy nhiên, kết quả này vẫn còn cao khi so sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới như của Wendy He và cộng sự ( $6,7 \pm 1,8$  mg/dL) [6].

Trong nghiên cứu chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân có loét tophi là  $39,4\%$ . Tỉ lệ bệnh nhân có loét trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so Lê Thị Viên ( $21,6\%$ ), Nguyễn Thị Ngọc Mai ( $25,0\%$ ) [8]. Điều này có thể lí giải do bệnh viện Chợ Rẫy là bệnh viện tuyến cuối nên thường gặp nhiều bệnh nhân bị gút kéo dài và nặng nề hơn.

Vị trí loét tophi hay gặp nhất là ở khớp bàn ngón chân và khớp cổ chân ( $46\%$  cho mỗi khớp), tương tự với công trình nghiên cứu của tác giả Trần Thu Giang, trong đó khớp cổ chân hay gặp nhất, chiếm tỉ lệ  $24,6\%$ , tiếp đến là khớp bàn ngón chân cái  $18,8\%$  [4], Jianjun Xu và cộng sự ( $77,8\%$  loét tophi gặp ở bàn chân) [8]. Điều này có thể được giải thích bởi thực tế vùng bàn cổ chân là nơi xuất hiện tophi đầu tiên, cũng là nơi có tophi lớn nhất và chịu nhiều lực tì đè, do đó hay gặp loét tophi.

Tỉ lệ nhiễm trùng vết loét tophi là  $72\%$ , cho thấy vấn đề nhiễm trùng vết loét tophi là phổ biến. Sự hiện diện của vết loét trên bề mặt da, lại hay xuất hiện ở những vị trí xa cơ thể, hay bị tì đè như bàn ngón chân, cổ chân, loét tophi thường lâu lành, đồng thời cơ địa bệnh nhân hay gặp các bệnh lí chuyển hóa như đái tháo đường, sử dụng thường xuyên corticoid là các yếu tố thuận lợi cho nhiễm trùng. Kết quả phân lập vi khuẩn qua cấy

máu và dịch vết loét tophi cho thấy *S. aureus* thường gặp nhất và hầu hết MRSA. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Trần Thu Giang [4]. Như vậy, nhiễm trùng vết loét tophi là thường gặp và có nguy cơ dẫn đến nhiễm trùng huyết. Vị trí loét là ở ngoài da nên có thể giải thích cho sự ưu thế của *S. aureus*. MRSA chiếm tỉ lệ cao có thể giải thích do những bệnh nhân này trước đó đã sử dụng nhiều loại kháng sinh, đồng thời những bệnh nhân này cũng thường xuyên nhập viện, dẫn đến khả năng kháng methicillin tăng lên.

Kích thước tophi ở nhóm bệnh nhân có liên quan đến loét với  $p < 0,001$ . Điều này có thể được giải thích qua nhiều khía cạnh. Thứ nhất, tophi càng gia tăng về mặt kích thước càng dẫn đến vùng da bên trên tophi trở nên căng hơn, dẫn đến dễ bị loét hơn. Thứ hai, tophi càng lớn càng gây cản trở trong sinh hoạt hàng ngày, dẫn đến nguy cơ va đập, tì đè trở nên nhiều hơn. Đồng thời tophi lớn cũng gây khó khăn cho việc chăm sóc và theo dõi, dẫn đến bệnh nhân thường không chú ý và nâng đỡ những vị trí da căng quá mức, càng làm tăng khả năng loét tophi. Kết quả của chúng tôi phù hợp với tác giả Jianjun Xu và cộng sự (2016) với kích thước tophi có liên quan tới loét tophi với  $p < 0,01$ , khoảng tin cậy 95% (0,05;0,35) [8].

Thời gian mắc bệnh lâu có liên quan đến loét tophi với  $p = 0,012$ . Điều này có thể được giải thích do những bệnh nhân mắc bệnh lâu sẽ có khả năng cao hình thành nhiều tophi và kích thước tophi lớn hơn. Thời gian mắc bệnh càng lâu càng tăng nguy cơ va chạm của tophi. Đồng thời, thời gian mắc

bệnh càng lâu thì càng có những bệnh đồng mắc khiến bệnh nhân dễ va chạm và khó lành vết thương như đái tháo đường, bệnh thận mạn,... Những yếu tố này có khả năng làm cho bệnh nhân dễ bị loét tophi hơn.

Thời gian có tophi ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh kéo dài có liên quan đến loét tophi với  $p = 0,006$ . Những bệnh nhân có tophi kéo dài nhiều khả năng dễ va chạm tophi với các vật cứng hơn. Đồng thời, nhiều khả năng những bệnh nhân càng có tophi lâu càng chủ quan không chăm sóc và theo dõi các tophi như thời gian ban đầu. Hơn nữa, thời gian có tophi càng kéo dài thì kích thước các tophi càng lớn, càng dễ bị vỡ loét hơn.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 127 bệnh nhân gút có tophi vào điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi có một số kết luận sau:

1) Các bệnh nhân có thời gian mắc bệnh gút kéo dài ( $11,8 \pm 7,6$  năm), đa số (74,5%) có bệnh đồng mắc; 52,8% đang dùng thuốc điều trị gút, chỉ có 30% đang sử dụng thuốc hạ acid uric máu. Hầu hết bệnh nhân ở mức độ nặng với nhiều tophi (số lượng tophi trung vị là 9 [4-25]), với vị trí tophi hay gặp nhất ở vùng bàn cổ chân. Nồng độ acid uric huyết thanh là  $7,9 \pm 2,3$ mg/dl và 66,1% bệnh nhân có tăng acid uric máu.

2) Tỷ lệ bệnh nhân có loét tophi là 39,4%; trong đó 72% có nhiễm trùng vết loét; *S. aureus* là tác nhân vi khuẩn thường gặp nhất (47,4%). Có 3 yếu tố liên quan có ý nghĩa với loét tophi gồm: thời gian có triệu chứng, thời gian có tophi và kích thước tophi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Thị Viên (2006)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bệnh gút có hạt tophi, Luận văn Bác sĩ Chuyên khoa 2, Đại học Y Hà Nội.
2. **Lưu Văn Ái (2008)**, Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh Gút ở bệnh nhân lớn tuổi, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.
3. **Nguyễn Thị Ngọc Mai và Nguyễn Vĩnh Ngọc (2007)**, "Đặc điểm lâm sàng và mối liên quan của hạt tophi với các biểu hiện khác của gút mạn tính tại Khoa Khớp Bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí Nghiên cứu Y học. 5, pp. tr. 119-124.
4. **Trần Thu Giang (2013)**, Nhận xét thực trạng chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn hạt tophi ở bệnh nhân gút tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ đa khoa, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
5. **Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK (2016)**. Gout. Lancet. 388(10055):2039-2052
6. **He W., Phipps-Green A., Stamp L. K., Merriman T. R. et al. (2017)**, "Population-specific association between ABCG2 variants and tophaceous disease in people with gout", Arthritis research & therapy. 19(1), p. 43.
7. **Puig J. G. and Martinez M. A. (2008)**, "Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome", Current opinion in rheumatology. 20(2), pp. 187-191.
8. **Xu J., Lin C., Zhang P., and Ying J. (2017)**, "Risk factors for ulceration over tophi in patients with gout", International wound journal. 14(4), pp. 704-707.



# NGHIÊN CỨU HÌNH ẢNH LẮNG ĐỘNG TINH THỂ URATE Ở KHỚP CỔ CHÂN VÀ BÀN NGÓN CHÂN 1 BẰNG CẮT LỚP ĐIỆN TOÁN NĂNG LƯỢNG KÉP TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH GÚT NGUYÊN PHÁT

Trần Văn Nam<sup>2</sup>, Võ Tam<sup>1</sup>, Hoàng Trọng Ái Quốc<sup>1,3</sup>,  
Võ Nguyễn Thành Nhân<sup>2</sup>, Phan Thanh Hải<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nhận diện tinh thể monosodium urate (MSU) trong dịch khớp dưới kính hiển vi phân cực được xem là tiêu chuẩn vàng giúp chẩn đoán bệnh gút. Tuy nhiên, không phải lúc nào cũng thực hiện được. Có 25% trường hợp cho kết quả âm tính trong cơn gút cấp [8]. Chụp cắt lớp điện toán năng lượng kép (Dual-energy computed tomography: DECT) là công cụ mới giúp chẩn đoán bệnh gút. DECT cho thấy hình ảnh lắng đọng tinh thể urate nhờ sử dụng hai mức năng lượng và hiển thị màu khác nhau. Tuy nhiên, chưa có sự thống nhất trên thế giới về độ nhạy, độ đặc hiệu của DECT [2].

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả của DECT trên khớp cổ chân và khớp bàn ngón chân 1 ở bệnh nhân bệnh gút nguyên phát và mối liên quan với các yếu tố nhân trắc học, lâm sàng và sinh hóa.

**Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang, thực hiện tại phòng khám đa khoa Hòa Hảo, Trung tâm Y khoa MEDIC, thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 04/2018 đến tháng 07/2019. Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, khai thác tiền sử và làm xét nghiệm sinh hóa, huyết học. Có 94 bệnh

nhân được chọn với chẩn đoán bệnh gút theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015; có sưng đau khớp cổ chân hoặc khớp bàn ngón chân 1 và khảo sát hình ảnh bằng DECT tại các khớp này bằng máy Toshiba Aquilion ONE 640. Kết quả được phân tích bởi bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm dựa trên hình ảnh được mã hóa màu để phát hiện lắng đọng tinh thể urat và hình ảnh khuyết xương, viêm mô mềm quanh khớp...

**Kết quả:** Bệnh nhân có hình ảnh lắng đọng tinh thể urat chiếm 79,79%. Không có sự khác nhau về lắng đọng MSU giữa khớp cổ chân và khớp bàn ngón chân 1. Có sự tương quan giữa lắng đọng MSU với số lần cơn đau ( $r=0,28$ ,  $p<0,01$ ), thời gian mắc bệnh ( $r=0,34$ ,  $p<0,01$ ). Có sự liên quan giữa lắng đọng MSU với dấu mòn xương ( $p<0,05$ ) và sự hiện diện hạt tophi ( $p<0,01$ ). Thời gian mắc bệnh hơn 5 năm thì không có sự khác biệt về lắng đọng MSU. Không có mối liên quan giữa hình ảnh lắng đọng MSU với tuổi, BMI, tăng huyết áp (THA), nồng độ trong huyết tương của acid uric, creatinine, cholesterol toàn phần (C-TP) và triglyceride (TG).

**Kết luận:** Không có sự khác nhau về lắng đọng MSU giữa khớp cổ chân và khớp bàn ngón chân 1. Thời gian mắc bệnh gút càng lâu hoặc số cơn đau gút cấp càng nhiều thì hình ảnh lắng đọng MSU tại khớp được phát hiện bởi DECT càng tăng. Không có mối liên quan giữa hình ảnh lắng đọng MSU với tuổi, BMI, THA, với nồng độ trong huyết tương của acid uric, creatinine, C-TP và TG.

<sup>1</sup>Bộ môn nội, Trường Đại học Y Dược Huế

<sup>2</sup>Trung tâm Chẩn đoán Y Khoa Medic, TP. Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bệnh viện Trung Ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Nam

Email: trannammd@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

**Từ khóa:** DECT (Chụp cắt lớp điện toán năng lượng kép), Hòa Hảo-Medic, Gút

## SUMMARY

### RESEARCH IMAGE URATE CRYSTAL DEPOSITION AT METATARSOPHALANGEAL JOINT 1 AND ANKLE OF PRIMARY GOUT PATIENTS BY DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY

**Background:** Identifying monosodium urate crystals (MSU) in synovial fluid under polarized microscopy is considered the gold standard to help diagnose gout. However, it is not always possible. There are 25% of cases of aspirated negative results in acute gout [8]. Dual-energy computed tomography (DECT) is a new tool for diagnosing gout. DECT shows images of urate crystal deposition using two different energy levels and color displays. However, there is no consensus in the world about the sensitivity and specificity of DECT [2].

**Objective:** Study aimed to identify of monosodium urate (MSU) crystal deposition by DECT at metatarsophalangeal joint 1 and ankle of primary gout patients. It also aimed to explore the association between crystal disposition and anthropometric, clinic signs, biochemical levels.

**Method:** Cross-sectional study, performed at Clinic Hoa Hao, Medic Medical Center, Ho Chi Minh City, from 04/2018-07/2019. There were 94 primary gout patients totally with pain/swollen at either ankle or metatarsophalangeal joint 1. They underwent DECT of both joints to identify MSU. Results then were evaluated to find association to anthropometric, clinic signs and biochemical levels.

**Result:** Among 94 patients, 79.79% had crystal deposition; no significant difference of crystal deposition between ankle and

metatarsophalangeal joint 1; favorable correlation between crystal deposition and flare amount, disease duration ( $p < 0.01$ ;  $r = 0.28$  and  $r = 0.34$ , respectively). It exists association between crystal deposition and joint erosion, palpable tophi ( $p < 0.05$  and  $< 0.01$ , respectively). With a disease duration  $> 5$  years, there was no significant difference of crystal deposition. There was no association between crystal deposition and age, BMI, hypertension, serum levels of uric acid, creatinine, total cholesterol and triglyceride.

**Conclusion:** No difference of MSU crystal disposition between ankle and metatarsophalangeal joint 1; as long as disease duration or as many as flare, increased crystal disposition identified by DECT; no association between crystal disposition and age, BMI, hypertension, serum levels of uric acid, creatinine, total cholesterol and triglyceride.

**Keywords:** DECT (Dual-energy Computed Tomography), Hoa Hao-Med, Gout

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

DECT là một công cụ mới để giúp chẩn đoán bệnh gút, nó được trang bị hai ống tia X, cho phép chụp đồng thời ở hai mức năng lượng khác nhau (80 kV hoặc 100 kV và 140 kV) [6]. DECT có thể mô tả thành phần của mô dựa trên sự khác biệt về mức suy giảm năng lượng photon tia X ở hai mức năng lượng khác nhau [7]. Do đó, DECT giúp phân biệt sự lắng đọng các tinh thể MSU và những cấu trúc xương với các loại tinh thể khác nhờ sử dụng màu hiển thị khác nhau.

Mức độ chẩn đoán chính xác bệnh gút của DECT đã được đề cập trong một vài nghiên cứu trên thế giới, và cho các mức kết quả khác biệt nhau [1], [5]. Điều này có thể do cỡ mẫu nhỏ, hoặc sự không đồng nhất về tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng. Mục đích chúng tôi thực hiện DECT trên 94 bệnh nhân

bệnh gút nguyên phát được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015 nhằm đánh giá kết quả của DECT trên khớp cổ chân và khớp bàn ngón chân 1 và mối liên quan với một số yếu tố trên các bệnh nhân này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện tại Phòng khám đa khoa - Trung tâm Y khoa MEDIC thành phố Hồ Chí Minh thời gian từ tháng 04/2018 đến tháng 07/2019.

Có 94 bệnh nhân được khám lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán xác định bệnh gút nguyên phát theo ACR/EULAR 2015, sưng đau khớp cổ chân hoặc khớp bàn ngón chân, đến khám lần đầu, đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ là có kèm bệnh lý nhiễm trùng, các bệnh gây lắng đọng tinh thể như canci, phospho tại khớp. Tất cả bệnh nhân được thực hiện DECT khớp cổ chân và khớp bàn ngón chân 1. Kết quả được phân tích để phát hiện hình ảnh lắng đọng tinh thể urate dựa theo màu mã hóa.

Các bệnh nhân đều được khai thác bệnh sử và tiền sử bản thân về bệnh gút. Khám và ghi nhận các thông số nhân trắc học và triệu

chứng lâm sàng như thời gian từ khi xuất hiện cơn đau đầu tiên, số cơn đau tái phát, vị trí khớp đau, tính chất cơn đau (sưng đỏ, đau khi sờ nắn, khó khăn khi đi lại), hạt tophi. Các xét nghiệm sinh hóa về acid uric, hsCRP, urea, creatinine, cholesterol và triglycerid được định lượng bằng máy sinh hóa tự động Siemens Aptio ISO 15189:2012.

Thực hiện DECT: sử dụng máy Toshiba Aquilion ONE 640. Bệnh nhân nằm ngửa, khớp 2 bàn chân sát nhau, gót chân chạm mặt giường, bàn ngón chân vuông góc mặt giường. Chụp DECT khớp cổ chân và khớp bàn ngón chân 1. Máy sẽ dùng phần mềm để xử lý hình ảnh. Kết quả được phân tích bởi bác sĩ có kinh nghiệm chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh (lắng đọng tinh thể, khuyết xương, viêm mô mềm quanh khớp).

**Xử lý số liệu:** Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 18. Sử dụng thống kê mô tả (tần số, tỉ lệ % với các biến số định tính, trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất với biến số định lượng) và thống kê phân tích dùng phép kiểm chi bình phương hoặc chính xác Fisher, hồi qui Logistic cho các biến số định lượng liên tục.

## III. KẾT QUẢ

**Bảng 1. Các chỉ số nghiên cứu**

| Chỉ số nghiên cứu (n=94)                |     | Giá trị      |
|-----------------------------------------|-----|--------------|
| Tuổi (năm)                              |     | 48,1 ± 10,8  |
| Thời gian phát hiện gút (tháng)         |     | 41,8 ± 31,8  |
| Thời gian bệnh tối thiểu/tối đa (tháng) |     | 1/180        |
| Số cơn đau (lần)                        |     | 7,7 ± 4,8    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                |     | 24,4 ± 2,8   |
| Huyết áp tâm thu (mmHg)                 |     | 107,3 ± 20,6 |
| Huyết áp tâm trương (mmHg)              |     | 74,2 ± 17,4  |
| Hạt tophi (có/không)                    |     | 22/72        |
| Khớp được thực hiện DECT (n,%)          | Gối | 19 (20,2%)   |

|                      |                 |             |
|----------------------|-----------------|-------------|
|                      | Bàn ngón chân 1 | 20 (21,3%)  |
|                      | Cả 2 khớp       | 55 (58,5%)  |
| Acid uric (mg/dL)    |                 | 9,0 ± 2,2   |
| Creatinine (μmol/L)  |                 | 98,7 ± 28,6 |
| Cholesterol (mmol/L) |                 | 5,5 ± 1,2   |
| TG (mmol/L)          |                 | 3,4 ± 2,4   |
| CRP (mg/L)           |                 | 17,9 ± 25,5 |

**Bảng 2. Lắng đọng MSU theo khớp**

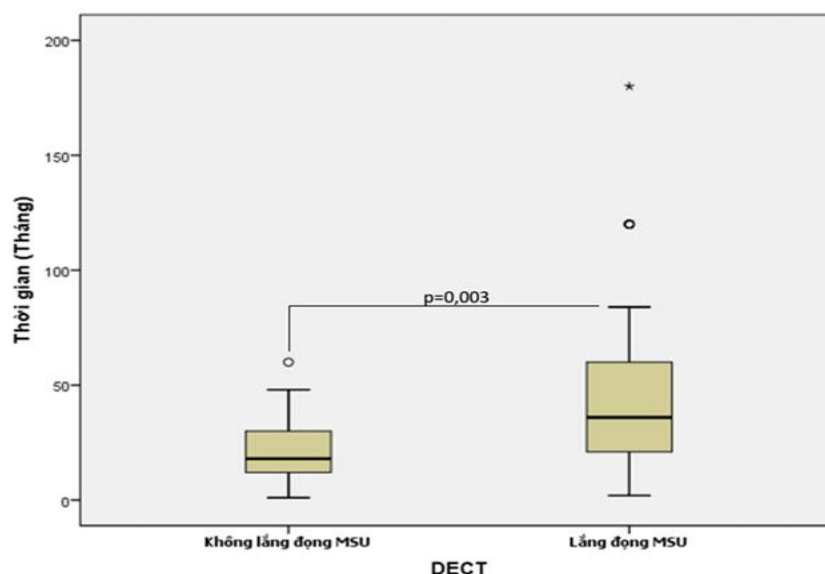
| Vị trí khớp   | DECT    |      |            |      | p      |
|---------------|---------|------|------------|------|--------|
|               | Âm tính |      | Dương tính |      |        |
|               | n       | %    | n          | %    |        |
| Khớp cổ chân  | 5       | 26,3 | 14         | 18,7 | p>0,05 |
| Khớp bàn ngón | 6       | 31,6 | 14         | 18,7 |        |
| Cả hai khớp   | 8       | 42,1 | 47         | 62,7 |        |
| Tổng          | 19      | 100  | 75         | 100  |        |

**Nhận xét:** Sự khác nhau không có ý nghĩa về lắng đọng MSU giữa khớp cổ chân và bàn ngón chân 1.

**Bảng 3. Liên quan giữa lắng đọng MSU với các yếu tố nhân khẩu học, lâm sàng, đặc điểm của bệnh gút và sinh hóa-huyết học**

| Yếu tố                    | n, %         | p       | Tương quan |
|---------------------------|--------------|---------|------------|
| Tuổi                      | 94           | >0,05   | 0,17       |
| Số lần sưng đau           | 94           | <0,01   | 0,28       |
| Thời gian bệnh (năm)      | 94           | <0,01   | 0,34       |
| Thời gian bệnh (n/DECT +) |              |         |            |
| <6 tuần                   | 5/1(20%)     | <0,001* |            |
| ≥6 tuần                   | 89/74(83,1%) |         |            |
| Tăng huyết áp             | 94           | >0,05   |            |
| Mòn xương (có/không)      | 20/74        | <0,05   |            |
| Hạt tô phi (có/không)     | 22/72        | <0,01   |            |
| BMI                       | 94           | >0,05   | -0,06      |
| Acid uric                 | 94           | >0,05   | -0,09      |
| Creatinine                | 94           | >0,05   | 0,12       |
| CRP                       | 94           | >0,05   | 0,07       |
| TG                        | 94           | >0,05   | -0,14      |
| C-TP                      | 94           | >0,05   | -0,18      |

\*: Fischer exact



**Biểu đồ 1. Boxplot về lắng đọng MSU và thời gian mắc bệnh gút**

#### IV. BÀN LUẬN

##### Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 94 bệnh nhân nam giới, tuổi trung bình  $48,1 \pm 10,8$ , với thời gian mắc bệnh gút nguyên phát là  $41,8 \pm 31,8$  tháng, tối thiểu là 1 tháng, tối đa 180 tháng. Tất cả các bệnh nhân này đều đã được điều trị gút với các liệu trình khác nhau và đến khám với biểu hiện sưng đau ít nhất 1 trong 2 nhóm khớp cổ chân hoặc bàn ngón chân 1. Các khớp được khảo sát DECT theo thứ tự khớp cổ chân 19 (20,2%), khớp bàn ngón chân 1 là 20 (21,3%) và cả 2 khớp đồng thời là 55 (58,5%). Một số tác giả như Bongartz T. và cộng sự khảo sát DECT trên 40 bệnh nhân bệnh gút đang hoạt động ở 1 trong 4 nhóm khớp cổ tay, khuỷu, gối hoặc cổ chân/bàn chân [2]. Ahmad Z. Nghiên cứu trên 90 bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh gút, khảo sát DECT trên toàn bộ hai nhóm khớp cổ chân và gối hai bên [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi do các bệnh nhân đều được điều trị gút nên nồng độ acid uric trong huyết tương không cao ( $9,0 \pm 2,2$  mmol/L), phản ứng viêm không mạnh thể hiện qua nồng độ CRP trung bình  $17,9 \pm 25,5$  mg/L, ít có bệnh nhân béo phì (BMI:  $24,4 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup>) (Bảng 1).

##### Kết quả của DECT trên các khớp cổ chân và khớp bàn ngón chân 1

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 75/94 (79,8%) bệnh nhân có lắng đọng MSU ở ít nhất 1 trong 2 khớp cổ chân hoặc bàn ngón chân 1. Sự lắng đọng MSU giữa 2 nhóm khớp hoặc với đồng thời 2 khớp khác nhau không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ , bảng 2). Trong đó có lắng đọng đồng thời cả 2 khớp chiếm 62,7% các trường hợp dương tính với DECT.

Nghiên cứu của Ahmad Z và cộng sự trên 90 bệnh nhân bệnh gút cho thấy tỷ lệ DECT dương tính chiếm 39%, nhưng tỷ lệ này cao

hơn gấp 7,8 lần so với chụp x quang khớp thông thường [1].

### **Liên quan giữa lắng đọng MSU với các yếu tố nhân khẩu học, đặc điểm của bệnh gút và sinh hóa-huyết học**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tương quan giữa kết quả DECT (+) với thời gian mắc bệnh gút ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,34$ ), với số cơn đau ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,28$ ). Như vậy, bệnh nhân mắc bệnh gút càng lâu thì lắng đọng MSU tại khớp và xung quanh khớp càng nhiều (Biểu đồ 1). Điều này phù hợp với kết quả có sự liên quan giữa DECT với dấu mòn xương và sự hiện diện hạt tophus ( $p < 0,05$  cho cả hai) (Bảng 3). Tương tự, nghiên cứu của Svensson E. và cộng sự cũng như nghiên cứu của Nicola Dalbeth và cộng sự trên 152 bệnh nhân gút được điều trị bằng allopurinol cũng tìm thấy sự liên quan với hai dấu hiệu mòn xương và hạt tophus. Tuy nhiên, nghiên cứu của Nicola Dalbeth còn cho thấy có sự liên quan với nồng độ acid uric  $> 6,0$  mg/dL [3]. Nghiên cứu của chúng tôi không thấy có sự liên quan giữa kết quả DECT với nồng độ acid uric. Điều này được giải thích do bệnh nhân được điều trị với các thuốc khác nhau làm biến đổi nồng độ acid uric không đồng đều. Nghiên cứu của Svensson E. cũng không thấy mối liên quan giữa DECT(+) với nồng độ acid uric.

Nghiên cứu của Bongartz cho thấy đối với những bệnh nhân mắc bệnh gút dưới 6 tuần thì có 10% trường hợp DECT không phát hiện được sự lắng đọng MSU mặc dù kết quả chọc hút dịch khớp cho thấy có sự lắng đọng tinh thể này (âm tính giả) [2]. Trong nghiên

cứu của chúng tôi có 5 bệnh nhân mắc bệnh gút  $< 6$  tuần và 4 bệnh nhân (80%) trong số này không phát hiện được MSU lắng đọng. Trong lúc có 83,1% bệnh nhân bệnh gút từ 6 tuần trở lên được phát hiện có lắng đọng MSU.

Kết quả nghiên cứu của Tim Bongartz và cộng sự trên 40 bệnh nhân gút thì các trường hợp âm tính giả với DECT đều xảy ra ở bệnh nhân có thời gian mắc bệnh gút dưới 6 tuần [2]. Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi không thể đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của DECT trong việc phát hiện lắng đọng MSU tại khớp của bệnh nhân gút nhưng nghiên cứu trên của Tim Bongartz xác định độ nhạy và độ đặc hiệu là 0,90 (95% CI: 0,76- 0,97) và 0,83 (95% CI: 0,68- 0,93).

Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy sự liên quan giữa DECT(+) với chỉ số BMI, nồng độ creatinine huyết thanh cũng như nồng độ C-TP huyết thanh và TG huyết thanh.

Nhiều nghiên cứu cho thấy béo phì là nguy cơ của bệnh gút. Phân tích tổng hợp của Peter L. Evans và cộng sự cho thấy người có BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> thì nguy cơ bị bệnh gút cao hơn 2,14 lần so với người còn lại [4]. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu có BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> nên có lẽ ảnh hưởng tới sự liên quan với lắng đọng MSU ở khớp.

### **V. KẾT LUẬN**

Không có sự khác nhau về sự lắng đọng MSU giữa khớp cổ chân và khớp bàn ngón chân 1. Thời gian mắc bệnh gút càng lâu hoặc số cơn đau gút cấp càng nhiều thì hình

ảnh lắng đọng MSU tại khớp được phát hiện bởi DECT càng tăng. Không có mối liên quan giữa hình ảnh lắng đọng MSU với tuổi, BMI, THA, với nồng độ trong huyết tương của acid uric, creatinine, cholesterol toàn phần (C-TP) và triglyceride (TG).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ahmad Z, Gupta A. K et al (2016)** "Dual energy computed tomography: a novel technique for diagnosis of gout". *Int J Rheum Dis*, 19, (9), pp.887-96.
2. **Bongartz T, Glazebrook K. N et al (2015)** "Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study". *Ann Rheum Dis*, 74, (6), pp.1072-7.
3. **Dalbeth N, Nicolaou S et al (2018)** "Presence of monosodium urate crystal deposition by dual-energy CT in patients with gout treated with allopurinol". *Ann Rheum Dis*, 77, (3), pp.364-370.
4. **Evans P. L, Prior J. A et al (2018)** "Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies". *Arthritis Res Ther*, 20, (1), pp.136.
5. **Kiefer T, Diekhoff T et al (2016)** "Single source dual-energy computed tomography in the diagnosis of gout: Diagnostic reliability in comparison to digital radiography and conventional computed tomography of the feet". *Eur J Radiol*, 85, (10), pp.1829-1834.
6. **Nicolaou S, Liang T et al (2012)** "Dual-energy CT: a promising new technique for assessment of the musculoskeletal system". *AJR Am J Roentgenol*, 199, (5 Suppl), pp.S78-86.
7. **Primak A. N, Fletcher J. G et al (2007)** "Noninvasive differentiation of uric acid versus non-uric acid kidney stones using dual-energy CT". *Acad Radiol*, 14, (12), pp.1441-7.
8. **Swan A, Amer H, Dieppe P (2002)** "The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey". *Ann Rheum Dis*, 61, (6), pp.493-8.

## MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG BÀN CỔ CHÂN Ở BỆNH NHÂN GÚT BẰNG CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH NĂNG LƯỢNG KÉP (DECT)

Trần Thị Trinh<sup>1</sup>, Hoàng Văn Dũng<sup>2</sup>,  
Nguyễn Vĩnh Ngọc<sup>3</sup>, Phùng Đức Tâm<sup>4</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm tổn thương bàn cổ chân ở bệnh nhân gút bằng chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép (DECT). **Đối tượng nghiên cứu:** 20 bệnh nhân được chẩn đoán gút theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015 có sưng đau hơn một khớp vùng bàn cổ chân tại khoa Cơ xương khớp và khoa Khám bệnh- Bệnh viện Bạch Mai. **Phương pháp:** mô tả cắt ngang, chỉ số nghiên cứu: thông tin chung bệnh nhân, chỉ số xét nghiệm máu, các tổn thương của bệnh gút trên DECT. **Kết quả:** trong 20 bệnh nhân gút, có 15 bệnh nhân được chụp 2 bàn chân, 5 bệnh nhân chụp 1 bàn chân. Tỷ lệ phát hiện lắng đọng tinh thể urat trong vùng bàn cổ chân là 45,7%. Trong đó vùng khớp đốt bàn có tỷ lệ lắng đọng cao nhất là 49,2%. **Kết luận:** DECT có thể sử dụng để phát hiện và phân tích các đặc điểm tổn thương bệnh nhân gút

**Từ khóa:** gút, chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép (DECT)

### SUMMARY

#### DESCRIBE THE LESION CHARACTERISTICS OF THE FOOT IN THE PATIENTS WITH GOUT USING

<sup>1,3,4</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Trinh

Email: trantrinhmu1994@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

### DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY (DECT)

**Aims:** Describe the lesion characteristics the foot in patients with gout using dual-energy computerized tomography. **Study subjects:** 20 patients diagnosed with gout according to ACR / EULAR standard 2015 had pain and swelling more than one joint of the foot at the Rheumatology Department and Department of Examination at Bach Mai Hospital. **Methods:** cross sectional study. Research indicators: general patient information, blood test index, gout lesions on DECT. **Results:** In 20 patients with gout, 15 patients had scanned both feet and 5 patients had scans one of feet. The rate of detecting urate crystals in the foot area: 45,7%. In which, the metatarsophalangeal joint had the highest deposition rate 49,2%. **Conclusions:** Dual-energy CT imaging can be used to detect and analyze the features of lesion in the patients with gout.

**Keys:** gout, dual-energy computerized tomography (DECT)

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gút là bệnh tinh thể do rối loạn chuyển hóa các nhân purin, gây tăng acid uric máu, khi bị bão hòa ở dịch ngoại bào sẽ lắng đọng các tinh thể monosodium urat (MSU) ở các mô gây ra các biểu hiện lâm sàng.

Gút là một trong các bệnh khớp thường gặp nhất, để lại di chứng nặng tới người bệnh và cộng đồng. Gút là bệnh khớp tinh thể phổ



biến nhất với tỉ lệ hiện mắc khoảng 4% dân số trưởng thành của Hoa Kỳ, khoảng 1,4% dân số Đức [1]. Tại Việt Nam, khoảng 1,5% bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa cơ xương khớp tại bệnh viện Bạch Mai mắc gút, thống kê năm 1978-1989. Trong giai đoạn 1991-1995, tỷ lệ này tăng lên 6,1%, và tăng lên 10,6% trong 5 năm tiếp theo [2]. Bệnh thường ảnh hưởng nam giới trung niên. Con gút cấp có thể tái phát nhiều lần, gây phá hủy, biến dạng khớp có thể làm giảm chất lượng cuộc sống, khả năng lao động của bệnh nhân. Vì đó chẩn đoán và điều trị sớm, phòng ngừa các đợt cấp rất quan trọng.

Tuy nhiên, chẩn đoán lâm sàng còn gặp nhiều khó khăn, khả năng phát hiện tinh thể urat còn hạn chế. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán gút là xác định được tinh thể MSU trong dịch khớp dưới kính hiển vi phân cực. Tuy nhiên, tỉ lệ âm tính khoảng 25% ở các bệnh nhân có cơn gút cấp và khó lấy được dịch khớp ở các khớp nhỏ [3], hút dịch khớp là thủ thuật xâm lấn cần có kỹ thuật và có thể dẫn đến biến chứng nhiễm trùng và xuất huyết.

Do đó, các hiệp hội đã xây dựng các tiêu chuẩn mới để chẩn đoán gút. Trong đó, tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015 có ưu điểm vượt trội về độ nhạy 92% và độ đặc hiệu 89% và có giá trị cao trong chẩn đoán gút giai đoạn sớm khi đạt trên 8/23 điểm được chẩn đoán gút, và phương pháp chẩn đoán hình ảnh đạt 4/8 điểm trong tiêu chuẩn chẩn đoán này [4]. Các chẩn đoán hình ảnh thông thường có khả năng chẩn đoán và theo dõi bệnh còn hạn chế. Trong những năm gần đây khoa học kỹ thuật phát triển, nhiều nghiên cứu tập trung về vai trò của DECT để chẩn đoán bệnh gút và đánh giá sự lắng đọng của MSU trong khớp và phần mềm quanh khớp. DECT sử dụng hai nguồn phát năng lượng khác nhau

(80kVp và 140 kVp) để thu đồng thời 2 hình ảnh khác nhau của 1 vùng giải phẫu. DECT cho phép phát hiện tinh thể urat lắng đọng trong khớp, là phương pháp mới trong chẩn đoán bệnh gút, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, nhiều ưu điểm: không xâm lấn, chẩn đoán nhanh, an toàn....

Trên thế, giới khoảng 5 năm gần đây nhiều nghiên cứu về ứng dụng của DECT. Do đó chúng tôi nghiên cứu: ***Mô tả đặc điểm hình ảnh tổn thương bàn cổ chân ở bệnh nhân gút bằng chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép (DECT).***

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 20 bệnh nhân được chẩn đoán gút theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015 được nghiên cứu tại khoa Khám bệnh và khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai được đưa vào nghiên cứu, thời gian từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2020.

Tất cả các đối tượng đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán gút và có ít nhất một vị trí khớp bàn cổ chân của một hoặc hai bên chân và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân loại ra khỏi nghiên cứu là không muốn tham gia nghiên cứu, bệnh nhân gút có tiền sử chấn thương tại vị trí khớp định nghiên cứu. Bệnh giả Gút, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh lắng đọng Hydroxyapatit. Phụ nữ đang có thai hoặc cho con bú. Bệnh nhân trẻ dưới 18 tuổi.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang.
- Cỡ mẫu thuận tiện, n =20 bệnh nhân.
- Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được hỏi bệnh, khám lâm sàng, làm xét nghiệm cần thiết. Số liệu thu thập được ghi theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Chỉ số nghiên cứu gồm:
  - + Các thông tin chung của bệnh nhân: tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, cân nặng, chiều cao, BMI (Body mass Index).
  - + Các triệu chứng lâm sàng: tổng điểm chẩn đoán bệnh trong ACR/EULAR 2015, thời gian mắc bệnh, giai đoạn bệnh, bệnh đi kèm, số khớp đau, vị trí đau trên bàn cổ chân, hạt tophi.
  - + Chỉ số xét nghiệm máu: nồng độ acid uric máu, số lượng bạch cầu, CRP được thực hiện tại khoa Hóa sinh và khoa Huyết học Bệnh viện Bạch Mai.
  - + DECT:

Tất cả bệnh nhân được chụp DECT trong đó có 15 người chụp 2 bàn cổ chân, 5 bệnh nhân chụp 1 bàn cổ chân, tổng có 35 vị trí cổ bàn chân, chụp trên khớp mắt cá hai bên 5cm. Dựa trên giải phẫu, ý kiến chuyên gia và nghiên cứu của Ying SUN [5] và Hong Chou [6], chúng tôi chia vùng bàn cổ chân làm 5 vùng: I. Vùng khớp đốt bàn ngón, bao gồm đầu xương bàn chân và đầu gần xương ngón chân. II: vùng đốt ngón chân: bao gồm đốt ngón giữa và đốt ngón xa. III: vùng mắt cá chân gồm: xương sên, đầu dưới xương

chày, mác. IV: Vùng xương cổ chân gồm xương hộp, xương thuyền và xương sên. V: Gân gót.

Máy chụp cắt lớp năng lượng kép hai đầu dò 80kVp, 140 kVp DECT SOMATOM, ảnh thu thập được đưa vào hệ thống Syngovia để tạo các hình ảnh chọn lọc, trong đó các lắng đọng tinh thể urat được mã hóa thành màu xanh lá cây. Bác sĩ khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai đọc kết quả. Bác sĩ không biết về tình trạng lâm sàng cũng như tái khám của bệnh nhân, để xác định lắng đọng tinh thể urat và vị trí của nó một cách độc lập.

Đánh giá tổn thương: tất cả các phim đều được đọc theo một quy trình thống nhất. Các nhiễu ảnh như: giường móng tay, da và tổ chức dưới da, thành mạch máu, bề mặt gân được loại trừ khi phân tích và đo đạc. Các tổn thương nghiên cứu gồm:

- Lắng đọng tinh thể urat: khi xuất hiện các voxels màu xanh ở khớp và phần mềm quanh khớp là dương tính với sự có mặt của tinh thể urat. DECT có thể đo được thể tích lắng đọng tinh thể Urat.



**Hình 1: Lắng đọng tinh thể urat trên DECT. Phạm Văn Đ, 70T, MHS: 200010175**

• Khuyết xương là hậu quả thường xuyên của bệnh gút nhưng cơ chế tổn thương còn chưa được biết. Khuyết xương còn xuất hiện ở các loại viêm khớp khác do đó nó không đặc hiệu trong bệnh gút. DECT có thể phát hiện chính xác khuyết xương ở giai đoạn sớm của bệnh.

**2.3. Xử lý số liệu:** Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 với test thống kê thường dùng trong y học.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

**Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu**

| Đặc điểm chung                          | X ±SD       |
|-----------------------------------------|-------------|
| Tuổi (năm)                              | 49,9 ± 15,2 |
| Giới nam                                | 100%        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                | 22,5 ± 2,6  |
| Tổng điểm chẩn đoán theo ACR/EULAR 2015 | 12,9 ± 3,9  |
| Thời gian mắc bệnh (năm)                | 4,5 ± 3,5   |

**Nhận xét:** Đặc điểm đối tượng nghiên cứu, tuổi trung bình 49.9 ± 15.2 (từ 28-82 tuổi). 100% bệnh nhân tham gia là nam giới. Tổng điểm chẩn đoán gút theo ACR 2015 là 12,9±3,9. Thời gian bị bệnh trung bình 4.5 ± 3.5 năm.

#### 2. Đặc điểm xét nghiệm và hình ảnh tổn thương trên DECT

**Bảng 3.2. Đặc điểm xét nghiệm máu**

| Xét nghiệm             |       | Số lượng (n=20) | Tỷ lệ % | X±SD          |
|------------------------|-------|-----------------|---------|---------------|
| CRP (mg/dl)            | < 0,5 | 4               | 20      | 6,9 ± 9,47    |
|                        | ≥ 0,5 | 16              | 80      |               |
| Số lượng bạch cầu(G/l) | <10   | 4               | 20      | 12,0 ± 4,0    |
|                        | ≥10   | 16              | 80      |               |
| Acid uric máu (μmol/l) | <420  | 7               | 35      | 498,6 ± 164,9 |
|                        | ≥420  | 13              | 65      |               |

**Nhận xét:** Nồng độ CRP trung bình 6,9 ± 9,47 mg/dl, trong đó 80% đối tượng có CRP > 0.5 mg/dl. Số lượng bạch cầu trung bình: 12,0 ± 4,0, số bệnh nhân có lượng bạch cầu ≥10 G/l chiếm 80%. 65% bệnh nhân có nồng độ acid uric máu ≥420μmol/l, nồng độ acid uric máu trung bình là 498,6 ± 164,9.

**Bảng 3. Tỷ lệ tổn thương trên DECT ở 20 đối tượng nghiên cứu**

| Tổn thương trên DECT       | n = 35    | %           |
|----------------------------|-----------|-------------|
| Lắng đọng tinh thể urat    | 16        | 45,7        |
| Khuyết xương               | 9         | 25,7        |
| Không phát hiện tổn thương | 10        | 28,6        |
| <b>Tổng</b>                | <b>35</b> | <b>100%</b> |

**Nhận xét:** trong 20 bệnh nhân, 15 bệnh nhân chụp 2 bàn chân, 5 bệnh nhân chụp 1 bàn chân, tổng 35 bàn chân, tỷ lệ phát hiện lắng đọng tinh thể urat trên DECT là 45,7%, 25,7% vùng bàn cổ chân có tổn thương khuyết xương.

**Bảng 4. Đặc điểm tổn thương theo vị trí trên khớp bàn cổ chân (n=35)**

| Vị trí tổn thương \ Dạng tổn thương | Lắng đọng tinh thể urat |      |
|-------------------------------------|-------------------------|------|
|                                     | n=35                    | %    |
| Vùng đốt bàn ngón                   | 15                      | 42,9 |
| Vùng đốt ngón chân                  | 9                       | 11,4 |
| Vùng mắt cá chân                    | 12                      | 33,3 |
| Vùng khớp cổ chân                   | 10                      | 28,6 |
| Gân Achilles                        | 5                       | 14,3 |

**Nhận xét:** Lắng đọng tinh thể urat vùng đốt bàn ngón là 42,9%. 33,3% vùng mắt cá chân có lắng đọng tinh thể urat. Vùng khớp cổ chân có tỉ lệ lắng đọng tinh thể urat là 28,6%,

#### IV. BÀN LUẬN

Trong những năm gần đây, chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép là một phương pháp mới và có giá trị cao trong chẩn đoán bệnh gút. Các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình  $49.9 \pm 15.2$  (từ 28 - 82 tuổi). 100% bệnh nhân tham gia là nam giới. Tổng điểm chẩn đoán gút theo ACR/EULAR 2015 là  $12,9 \pm 3,9$ . Thời gian bị bệnh trung bình  $4.5 \pm 3.5$  năm.

Một số xét nghiệm cận lâm sàng như: nồng độ CRP trung bình  $6,9 \pm 9,47$  mg/dl, trong đó 80% đối tượng có CRP > 0.5 mg/dl. Số lượng bạch cầu trung bình:  $12,0 \pm 4,0$ , số bệnh nhân có lượng bạch cầu  $\geq 10$  G/l chiếm 80%. 65% bệnh nhân có nồng độ acid uric máu  $\geq 420\mu\text{mol/l}$ , nồng độ acid uric máu trung bình là  $498,6 \pm 164,9\mu\text{mol/l}$

Nghiên cứu hiện tại của chúng tôi chỉ có khoảng 45,7% vùng bàn cổ chân lắng đọng tinh thể urat trên DECT. Nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với các nghiên cứu trên thế giới với độ nhạy là 92% và độ đặc hiệu 89%. Nguyên nhân có thể do cỡ mẫu chưa đủ, và thời gian bệnh nhân mắc bệnh sớm. Tuy nhiên, một số nghiên cứu chứng minh rằng độ nhạy thay đổi theo các giai đoạn

bệnh khác nhau. Một nghiên cứu trước đây, 43 bệnh nhân mắc gút có 50% người mắc bệnh <6 tuần xuất hiện tổn thương trên DECT [7]. Lời lý giải cho điều này có thể do lắng đọng urat quá nhỏ hoặc nồng độ NSU dưới giới hạn phát hiện. Nghiên cứu trước đây DECT chỉ có thể phát hiện tinh thể urat với đường kính tối thiểu 2 mm [8] và nồng độ thể tích lớn hơn 15-20% [9]. Ngoài ra người ta còn đưa ra giả thiết rằng, trong giai đoạn cấp tính, đại thực bào sẽ được kích hoạt để dọn các cặn urat và trong môi trường viêm như vậy sẽ thay đổi pH mô thúc đẩy phân giải tinh thể urat.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lắng đọng tinh thể urat ở khớp bàn ngón là 42,9%. 33,3% vùng cổ chân có lắng đọng tinh thể urat. Gân achilles cũng chiếm tỉ lệ không nhỏ: 14,3% cho thấy rằng, vùng khớp bàn ngón có tỉ lệ lắng đọng cao nhất, gần tương tự với đề tài của Ying SUN [5].

Hình ảnh khuyết xương có thể đánh giá qua siêu âm và Xquang. Tuy nhiên, độ nhạy qua siêu âm và Xquang không cao, trên phim Xquang có thể bị chồng hình nên quan sát khó do đó DECT có thể nhìn rất rõ các tổn thương này có thể từ giai đoạn rất sớm,

Trong nghiên cứu này, chúng tôi quan sát được 9 vị trí có hình ảnh khuyết xương, tỉ lệ 25,7%, tỉ lệ cao gặp ở vùng cổ chân và khớp đốt bàn ngón chân. Tuy tỉ lệ gặp không cao nhưng cũng có giá trị trong chẩn đoán bệnh gút.

## V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ phát hiện lắng đọng tinh thể urat trong vùng bàn cổ chân là 45,7%. Trong đó vùng khớp đốt bàn có tỉ lệ lắng đọng cao nhất là 49,2%. DECT có thể sử dụng để phát hiện và chẩn đoán lắng đọng urat và tổn thương khuyết xương ở bệnh nhân gút chính xác và hiệu quả.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Annemans L., Spaepen E., Gaskin M. và cộng sự. (2008).** Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis*, **67**(7), 960–966.
2. **Nguyễn Vĩnh Ngọc, Trần Ngọc Ân, và Nguyễn Thu Hiền (2003),** Đánh giá tình hình bệnh khớp tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm ( 1991-2000). Công trình nghiên cứu khoa học 2001-2002, 348–360., .
3. **Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. và cộng sự. (1977).** Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*, **20**(3), 895–900.
4. **Neogi T., Jansen T.L.T.A., Dalbeth N. và cộng sự. (2015).** 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, **74**(10), 1789–1798.
5. **Y S., L M., Y Z. và cộng sự. (2015).** Features of Urate Deposition in Patients With Gouty Arthritis of the Foot Using Dual-Energy Computed Tomography. *International journal of rheumatic diseases*, **18**,
6. **Chou H., Chin T.Y., và Peh W.C.G. (2017).** Dual-energy CT in gout – A review of current concepts and applications. *J Med Radiat Sci*, **64**(1), 41–51.
7. **Bongartz T., Glazebrook K.N., Kavros S.J. và cộng sự. (2015).** Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Ann Rheum Dis*, **74**(6), 1072–1077.
8. **Glazebrook K.N., Kakar S., Ida C.M. và cộng sự. (2012).** False-negative dual-energy computed tomography in a patient with acute gout. *J Clin Rheumatol*, **18**(3), 138–141.
9. **Melzer R., Pauli C., Treumann T. và cộng sự. (2014).** Gout tophus detection-a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology. *Semin Arthritis Rheum*, **43**(5), 662–665.

# LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ ACID URIC, TESTOSTEROL HUYẾT THANH VỚI TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN CƯƠNG DƯƠNG Ở CÁC BỆNH NHÂN GÚT

Lưu Thị Bình<sup>1</sup>, Đoàn Anh Thắng<sup>1</sup>, Nguyễn Diệu Hương<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ acid uric, testosterone huyết thanh với tình trạng rối loạn cương dương ở các bệnh nhân gút điều trị tại Bệnh viện đa khoa huyện Tiên Du. **Đối tượng, phương pháp:** Mô tả cắt ngang, 50 bệnh nhân gút được phỏng vấn và chẩn đoán rối loạn cương dương theo bộ câu hỏi IIEF. Phân tích mối liên quan giữa nồng độ acid uric, testosterone huyết thanh với tình trạng rối loạn cương dương ở các đối tượng nghiên cứu. **Kết quả:** 74% bệnh nhân gút có RLCD, 68% có rối loạn cương, 92% giảm thỏa mãn khi giao hợp, 56% rối loạn cực khoái. 88% giảm ham muốn tình dục, 94% giảm thỏa mãn toàn diện. Các bệnh nhân có mức acid uric trung bình:  $520,18 \pm 90,1 \mu\text{mol/l}$ ; nồng độ acid uric ở các bệnh nhân có biểu hiện rối loạn cương, giảm mức độ thỏa mãn, rối loạn cực khoái và giảm ham muốn cao hơn nhóm không có rối loạn ( $p < 0,05$ ). Các bệnh nhân có mức testosterone trung bình:  $12,4 \pm 5,4 \text{ nmol/l}$ ; nồng độ testosterone ở các bệnh nhân có biểu hiện rối loạn cương, giảm mức độ thỏa mãn, rối loạn cực khoái và giảm thỏa mãn toàn diện thấp hơn nhóm không có rối loạn ( $p < 0,05$ ). **Kết luận:** các bệnh nhân gút thường có biểu hiện RLCD, nồng độ acid uric và testosterone huyết thanh trung bình ở các bệnh nhân gút liên quan có ý nghĩa thống kê đến các biểu hiện của tình trạng RLCD.

**Từ khóa:** Rối loạn cương dương (RLCD), IIEF, ACR, acid uric.

## SUMMARY

### THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID, TESTOSTEROL AND ERECTILE DYSFUNCTION IN GOUTY PATIENTS

**Aim:** To evaluate the relationship between serum uric acid, testosterone concentration and ED in gouty patients at Tien du District Hospital. **Subjects and method:** Cross sectional study, 50 gouty patients were screened for erectile dysfunction by using IIEF questionnaire, was evaluated the relationship between serum uric acid, testosterone concentration and ED. **Results:** The prevalence of ED was 74.0% in gouty patients; 58.0% gouty patients has mild erectile dysfunction, ED condition was 68.0%, orgasmic dysfunction was 56.0%, low intercourse ratio was 92.0%, low sexual desire happened in 88%, overall satisfaction decreased in 94.0% gouty patients. The average uric acid level of gouty patients was  $520.18 \pm 90.1 \mu\text{mol/l}$ ; The patients had stronger ED when their serum uric acid level was high ( $p < 0.05$ ). The average testosterone level of gouty patients was  $12.4 \pm 5.4 \text{ nmol/l}$ ; The patients had stronger ED when their serum testosterone level was low. **Conclusion:** The gouty patients had high presence of ED. Having relationship between serum uric acid, testosterone concentration and ED in gouty patients.

**Keywords:** erectile dysfunction (ED), IIEF (International Index Erectile Function), ACR (American College of Rheumatology), uric acid (UA).

<sup>1</sup>Đại học Y dược - Đại học Thái Nguyên

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Tiên Du Bắc Ninh

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Thị Bình

Email: luuthibinh@tump.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gút là hậu quả của rối loạn quá trình chuyển hóa các nhân purin, có đặc điểm chính là tăng acid uric máu. Tỷ lệ bệnh gút tăng cao trong vài thập niên gần đây và đang là một vấn đề sức khỏe cộng đồng đáng quan tâm, bệnh nhân mắc bệnh gút đa số là nam giới (90-100%), lứa tuổi mắc bệnh xung quanh độ tuổi 50.

Theo kết quả của các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy bệnh gút và tình trạng rối loạn cương dương (RLCD) có liên hệ mật thiết, được xem như hai biểu hiện của cùng một vấn đề vì hai bệnh lý này có chung nhiều yếu tố nguy cơ, có chung cơ chế bệnh sinh thông qua vai trò trung tâm là rối loạn chức năng nội mạc. Có nhiều yếu tố liên quan đến sinh bệnh học của RLCD, bao gồm chức năng nội mô bệnh mạch máu, thay đổi nồng độ testosterone và các yếu tố tâm lý. Acid uric có thể có vai trò trong việc điều khiển rối loạn chức năng nội mô và bệnh mạch máu cung cấp mối liên hệ tiềm ẩn giữa acid uric và RLCD [3]. RLCD tuy không ảnh hưởng đến tính mạng nhưng được quan tâm đặc biệt vì nó gây ảnh hưởng chất lượng cuộc sống của người bệnh, đặc biệt trên các bệnh nhân gút. Dựa vào ước lượng dân số thế giới tính đến 2025 và tỷ lệ RLCD, nghiên cứu của tác giả McKinlay và cộng sự ước tính số người bị RLCD trên toàn thế giới đến năm 2025 khoảng 322 triệu người [6]. ChenYF và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu thuần tập theo dõi trong 7 năm trên 19.368 người bị gút và 77.472 bệnh nhân không bị gút cho kết quả: bệnh nhân gút có biểu hiện RLCD gấp 1,21 lần và có nguy cơ bị RLCD tăng gấp 2,0 lần so với nhóm không bị gút [5].

Tại Việt Nam, vấn đề RLCD ở bệnh nhân bị bệnh gút chưa được quan tâm nhiều, nên

các nghiên cứu về tình trạng rối loạn cương dương ở bệnh nhân gút gần như chưa thấy đề cập. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa nồng độ acid uric, testosterone huyết thanh với tình trạng rối loạn cương dương ở các bệnh nhân gút.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 50 bệnh nhân nam được chẩn đoán xác định bệnh gút theo tiêu chuẩn ACR 2015 [7] điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa huyện Tiên Du Bắc Ninh từ tháng 6/2018 đến 6/2019.

- Các bệnh nhân không có rối loạn ý thức, trí nhớ đảm bảo phỏng vấn thu thập thông tin chính xác.

\* Loại trừ:

- Các bệnh nhân có kèm các bệnh lý ác tính.

- Các bệnh nhân suy thận mạn, suy gan mạn tính, suy tim.

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị RLCD.

- Các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Thu thập dữ liệu: Tiền cứu, lấy mẫu toàn bộ bệnh nhân gút điều trị nội trú đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu.

### 2.3. Nội dung nghiên cứu

- Tất cả 50 bệnh nhân được khai thác bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng và làm các xét nghiệm acid uric, testosterone huyết thanh. Phỏng vấn bệnh nhân và đánh giá mức độ rối loạn cương dương, các đặc điểm của rối loạn cương dương theo bảng điểm IIEF [8].

- Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, phỏng vấn theo bộ

câu hỏi IIEF.

\* Các chỉ tiêu nghiên cứu về rối loạn cương dương:

- Đánh giá chung trong toàn bộ 15 câu hỏi mức độ rối loạn cương dương được phân loại như sau: 6 - 20 điểm (mức độ nặng); 21 - 30 điểm (trung bình); 31 - 59 điểm (nhẹ); 60 - 75 điểm (không có rối loạn). Đánh giá các biểu hiện: rối loạn cương, giảm mức độ thỏa mãn khi giao hợp, rối loạn cực khoái, giảm mức độ ham muốn tình dục, giảm mức độ thỏa mãn toàn diện [6].

- Các bệnh nhân được lấy máu lúc đói (nhịn ăn 6-8h) vào ngày thứ 2 sau nhập viện. xét nghiệm làm trên máy xét nghiệm tự động Cobas E41. Nồng độ acid uric huyết thanh bình thường  $<420\mu\text{mol/l}$  (tăng:  $\geq 420$ , tăng cao:  $>600$ ); nồng độ testosterone huyết thanh bình thường 8 - 27,2nmol/l (giảm:  $<8$ ).

- Phân tích mối liên quan giữa tình trạng RLCD với nồng độ acid uric và nồng độ testosterone huyết thanh ở các bệnh nhân gút.

**2.4. Xử lý số liệu:** Phần mềm SPSS 16.0 và Microsoft Exel 2016.

### III. KẾT QUẢ

#### 3.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi trung bình của bệnh nhân:  $56,62 \pm 12,46$  tuổi

- 60% bệnh nhân bị gút mạn, 10% bệnh nhân có hạt tophi.

- Nồng độ acid uric huyết thanh trung bình:  $520,18 \pm 90,1\mu\text{mol/l}$ ; nồng độ testosterone huyết thanh trung bình:  $12,4 \pm 5,4$  nmol/l.

**Bảng 1. Đặc điểm rối loạn cương dương của các bệnh nhân**

| Đặc điểm rối loạn               | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|---------------------------------|--------------|-----------|
| Cương dương                     | 37           | 74,0      |
| Cương dương vật                 | 34           | 68,0      |
| Thỏa mãn hoàn toàn khi giao hợp | 46           | 92,0      |
| Rối loạn cực khoái              | 28           | 56,0      |
| Giảm ham muốn tình dục          | 44           | 88,0      |
| Không thỏa mãn toàn diện        | 47           | 94,0      |

**Nhận xét:** Các bệnh nhân gút có tỷ lệ RLCD khá cao với các biểu hiện đa dạng. Chỉ có 6% bệnh nhân có thỏa mãn toàn diện khi quan hệ tình dục.

#### 3.2. Mối liên quan giữa nồng độ acid uric, testosterol huyết thanh với tình trạng rối loạn cương dương

**Bảng 2. Liên quan giữa nồng độ acid uric, testosterol huyết thanh trung bình với tình trạng rối loạn cương dương**

| Nồng độ trung bình ( $X \pm SD$ ) | Rối loạn cương dương |                    | P       |
|-----------------------------------|----------------------|--------------------|---------|
|                                   | Không                | Có                 |         |
| Acid uric ( $\mu\text{mol/l}$ )   | $514,5 \pm 60,6$     | $526,02 \pm 95,98$ | $>0,05$ |
| Testosterone (nmol/l)             | $14,23 \pm 6,6$      | $13,6 \pm 4,9$     | $>0,05$ |



**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ acid uric và testosterone huyết thanh trung bình giữa nhóm bệnh nhân có và không có RLCD. Tuy nhiên nhóm bệnh nhân không bị RLCD có nồng độ acid uric trung bình thấp hơn và nồng độ testosterone trung bình cao hơn nhóm có RLCD.

**Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ acid uric, testosterone huyết thanh trung bình với tình trạng rối loạn cương**

| Nồng độ trung bình<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | Rối loạn cương   |                   | P      |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|--------|
|                                            | Không            | Có                |        |
| Acid uric ( $\mu\text{mol/l}$ )            | 490,5 $\pm$ 60,6 | 525,3 $\pm$ 93.45 | < 0,05 |
| Testosterone (nmol/l)                      | 15,5 $\pm$ 7,6   | 11,03 $\pm$ 4.0   | < 0,05 |

**Nhận xét:** Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ acid uric và testosterone huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhân có và không có rối loạn cương với  $p < 0,05$ .

**Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ acid uric máu trung bình với các đặc điểm của rối loạn cương dương**

| Đặc điểm                 |       | Nồng độ acid uric<br>( $\mu\text{mol/l}$ ) |       | p     |
|--------------------------|-------|--------------------------------------------|-------|-------|
|                          |       | $\bar{X}$                                  | SD    |       |
| Rối loạn mức độ thỏa mãn | Có    | 522,48                                     | 120,2 | <0,05 |
|                          | Không | 507,2                                      | 98,6  |       |
| Rối loạn cực khoái       | Có    | 555,3                                      | 121,6 | <0,05 |
|                          | Không | 496,5                                      | 115,6 |       |
| Rối loạn mức độ ham muốn | Có    | 542,48                                     | 110,3 | <0,05 |
|                          | Không | 512,9                                      | 88,6  |       |
| Giảm thỏa mãn toàn diện  | Có    | 555,3                                      | 121,6 | >0,05 |
|                          | Không | 543,5                                      | 125,1 |       |

**Nhận xét:** Nồng độ acid uric máu trung bình ở nhóm bệnh nhân có rối loạn mức độ thỏa mãn, rối loạn cực khoái và rối loạn mức độ ham muốn cao hơn nhóm không có rối loạn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 5. Liên quan giữa nồng độ testosterone huyết thanh trung bình với các đặc điểm của rối loạn cương dương**

| Đặc điểm                 |       | Nồng độ testosterone<br>(nmol/l) |     | p     |
|--------------------------|-------|----------------------------------|-----|-------|
|                          |       | $\bar{X}$                        | SD  |       |
| Rối loạn mức độ thỏa mãn | Có    | 13,2                             | 4,5 | <0,05 |
|                          | Không | 15,9                             | 3,9 |       |
| Rối loạn cực khoái       | Có    | 12,5                             | 6,3 | <0,05 |
|                          | Không | 16,7                             | 5,8 |       |

|                          |       |      |     |       |
|--------------------------|-------|------|-----|-------|
| Rối loạn mức độ ham muốn | Có    | 12,8 | 5,7 | >0,05 |
|                          | Không | 14,8 | 7,6 |       |
| Giảm thỏa mãn toàn diện  | Có    | 12,7 | 6,3 | <0,05 |
|                          | Không | 15,8 | 8,6 |       |

**Nhận xét:** Nồng độ testosterone trung bình ở các bệnh nhân có giảm mức độ thỏa mãn, rối loạn cực khoái, giảm thỏa mãn toàn diện thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm bệnh nhân không có rối loạn ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 6. Liên quan giữa mức độ tăng nồng độ acid uric huyết thanh với tình trạng RLCD**

| Nồng độ acid uric ( $\mu\text{mol/l}$ ) | Rối loạn cương dương |           | p     |
|-----------------------------------------|----------------------|-----------|-------|
|                                         | Không (n=13)         | Có (n=37) |       |
| < 420                                   | 3                    | 12        | >0,05 |
| $\geq 420-600$                          | 10                   | 10        |       |
| >600                                    | 0 (0,0)              | 15 (40,5) |       |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về mức độ tăng acid uric huyết thanh với tình trạng RLCD ( $p > 0,05$ ). Mặc dù vậy, tất cả các bệnh nhân gút có mức acid uric tăng cao  $> 600 \mu\text{mol/l}$  đều có biểu hiện RLCD.

**Bảng 7. Liên quan giữa mức độ giảm nồng độ testosterone huyết thanh với tình trạng RLCD**

| Nồng độ testosterone (nmol/l) | Rối loạn cương dương |           | p     |
|-------------------------------|----------------------|-----------|-------|
|                               | Không (n=13)         | Có (n=37) |       |
| Thấp < 8                      | 13 (100,0)           | 7 (18,9)  | >0,05 |
| Bình thường 8-27,2            | 0 (0,0)              | 30 (81,1) |       |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ bệnh nhân giảm testosterone với RLCD.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 50 bệnh nhân nam mắc bệnh gút cho kết quả, các bệnh nhân có độ tuổi trung bình là  $56,62 \pm 12,46$  tuổi, 60% bệnh nhân bị gút mạn, các bệnh nhân có nồng độ acid uric huyết thanh trung bình cao hơn mức bình thường ( $520,18 \pm 90,09 \mu\text{mol/l}$ ), nồng độ testosterone huyết thanh trung bình trong giới hạn bình thường ( $12,4 \pm 5,4 \text{ nmol/l}$ ). Kết quả này cũng phù hợp với các

nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam về dịch tễ của các bệnh nhân gút [1], [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân gút có tỷ lệ RLCD khá cao chiếm 74%. Tình trạng RLCD còn biểu hiện thông qua các rối loạn về mức độ thỏa mãn, 92% bệnh nhân có mức độ thỏa mãn rối loạn từ nhẹ đến vừa, 56% có rối loạn cực khoái ít có rối loạn, 78% có giảm ham muốn tình dục mức độ nhẹ, 94% giảm mức độ thỏa mãn toàn diện mức độ vừa (Bảng 1). So sánh với nghiên cứu của Feldman và cộng sự được tiến hành

tại Massachusetts Male Aging Study (MMAS) Hoa Kỳ cho thấy 52% đàn ông Mỹ bị RLCD ở các mức độ khác nhau, tỷ lệ mắc là 39% ở tuổi 40, 48% ở tuổi 50, 57% ở tuổi 60, 67% ở tuổi 70 và lên tới 75% ở tuổi trên 80 [2]. Theo nghiên cứu của ChenYF và cộng sự cho kết quả bệnh nhân gút có biểu hiện RLCD gấp 1,21 lần và có nguy cơ bị RLCD tăng gấp 2,0 lần so với nhóm không bị gút [5]. Như vậy khi so sánh kết quả với các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ bệnh nhân có RLCD trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhóm dân số chung, và tương đồng với tỷ lệ ở các bệnh nhân gút. Kết quả nghiên cứu cho thấy, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi mắc rối loạn cương là do giảm mức độ thỏa mãn và giảm thỏa mãn toàn diện. Có thể lí giải tình trạng xuất hiện RLCD là do cơ chế mạch máu chứ không phải vấn đề tâm sinh lí thông thường. Có nhiều yếu tố liên quan đến sinh bệnh học của RLCD, bao gồm chức năng nội mô bệnh mạch máu, thay đổi nồng độ testosterone và các yếu tố tâm lý [3].

#### **4.2. Mối liên quan giữa nồng độ acid uric, testosterol huyết thanh với tình trạng rối loạn cương dương**

Nồng độ acid uric huyết thanh có thể có vai trò trong việc điều khiển rối loạn chức năng nội mô và bệnh vi mạch máu, cung cấp một mối liên hệ nhân quả tiềm năng giữa acid uric và RLCD - giả thuyết này đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới chứng minh. Với kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nồng độ acid uric trung bình ở nhóm bệnh nhân không có rối loạn cương thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có rối loạn cương (Bảng 3); nồng độ acid uric

trung bình ở nhóm bệnh nhân có giảm mức độ thỏa mãn, rối loạn cực khoái, giảm ham muốn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (Bảng 4). Kết quả nghiên cứu của Salem Sepehr và cộng sự đã cho thấy tăng 1mg/dl nồng độ acid uric huyết thanh sẽ đồng nghĩa với tăng nguy cơ RLCD lên 2,07 lần. Tác giả cũng khẳng định tăng acid uric máu có thể được coi là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với rối loạn cương, rối loạn cương là một bệnh phổ biến được đặc trưng bởi rối loạn chức năng nội mô và chính acid uric gây ra rối loạn chức năng nội mô thông qua việc giảm sản xuất oxit nitric và giảm đáp ứng thuốc giãn mạch với acetylcholine [10]. Các nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy acid uric có thể làm giảm khả dụng sinh học oxit nitric nội mô thông qua nhiều cơ chế, bao gồm lắng đọng acid uric gây ra stress oxy hóa, kích thích arginase và lắng đọng trực tiếp. Như vậy, qua các cơ chế sinh học phân tử chúng ta có thể thấy việc lắng đọng acid uric ảnh hưởng trước hết tới chức năng cương cứng của dương vật, việc đó sẽ dẫn tới rối loạn cương sau 1 khoảng thời gian. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi khi acid uric thì không có mối liên quan đến các bệnh nhân có RLCD và không RLCD nhưng lại có mối liên quan đến các bệnh nhân có rối loạn cương cứng và rối loạn giảm mức độ thỏa mãn, rối loạn cực khoái, giảm ham muốn [9].

Tăng acid uric huyết thanh hiện đang được coi là một yếu tố dự báo nguy cơ cho bệnh tim mạch, tuy nhiên còn ít người được biết về tác dụng của tăng acid uric máu có nguy cơ phát triển các rối loạn mạch máu hệ

thống khác, đặc biệt là rối loạn cương dương [10]. Thêm vào đó, hiện nay giải thích hiện tượng giãn các cơ trơn vật hang ít liên quan đến cơ chế cholinergic và adrenergic của hệ TK giao cảm và phó giao cảm mà chủ yếu do chất nitrogen oxide hoặc oxide nitric (NO). Chất NO được sinh ra từ các tế bào nội mạc mạch máu gây giãn các tế bào cơ trơn [4].

Nồng độ testosterone trung bình ở các bệnh nhân có rối loạn cương thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm không có rối loạn (Bảng 3). Nồng độ testosterone trung bình ở các bệnh nhân có giảm mức độ thỏa mãn, rối loạn cực khoái, giảm thỏa mãn toàn diện thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm bệnh nhân không có rối loạn ( $p < 0,05$ ) (Bảng 5). Ở người cao tuổi, bệnh nhân mắc chức năng bù trừ dần dần suy giảm, dẫn đến nồng độ hormone tuyến sinh dục thấp. Chúng tôi tìm hiểu thấy LH và FSH giảm khi nồng độ acid uric huyết thanh tăng và nồng độ hormone tuyến sinh dục giảm. Khi nồng độ testosterone giảm, bệnh nhân có thể bị rối loạn chức năng tình dục, lý do có thể là do tăng acid uric máu có thể làm giảm nồng độ LH và làm giảm quá trình tổng hợp testosterone và estrogen. Đối với các bệnh nhân gút tỷ lệ nồng độ acid uric thường cao và việc dẫn đến các tình trạng rối loạn chức năng tình dục như rối loạn cương dương là hoàn toàn có thể xảy ra. Việc không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ testosterone trung bình giữa các nhóm bệnh nhân có và không có RLCD càng khẳng định, tình trạng RLCD trên các bệnh nhân gút là phức tạp hơn bình thường chứ không phải chỉ có vấn đề suy sinh dục đơn thuần [9].

Khi tìm hiểu về tình trạng RLCD, một số nhà lâm sàng chia RLCD thành 2 nhóm: RLCD do nguyên nhân thể chất và rối RLCD do nguyên nhân tâm thần [9]. Ở các bệnh nhân gút, RLCD có vẻ thuộc cả 2 nhóm, với đặc điểm giảm khả năng cương do bệnh mạch máu, do lắng đọng tinh thể uric, do kích hoạt các phản ứng viêm và các vấn đề đau đớn do đau khớp mang lại, sự bi quan về hình thể và mất tự tin trong cuộc sống. Do vậy nồng độ testosterone có thể chỉ là một khía cạnh rất nhỏ phản ánh các vấn đề trên ở bệnh nhân gút, điều này có thể giải thích kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi khi đã gặp tất cả 15 bệnh nhân gút có mức acid uric tăng cao  $>600 \mu\text{mol/l}$  đều có biểu hiện RLCD (Bảng 6), trong khi 13 bệnh nhân không có RLCD lại có nồng độ testosterone giảm (Bảng 7). Tóm lại RLCD là một biểu hiện thường gặp ở các bệnh nhân gút do hậu quả của các bất thường mạch máu nhỏ và sự lắng đọng các tinh thể urat tại thể hang [3].

## V. KẾT LUẬN

- Các bệnh nhân gút có tỷ lệ RLCD cao: chiếm 74%, trong đó có 8/37 trường hợp RLCD có rối loạn mức độ trung bình, nặng. Tỷ lệ rối loạn cương dương là 68%. Tỷ lệ giảm thỏa mãn khi giao hợp là 92%. Tỷ lệ rối loạn cực khoái là 56%. Tỷ lệ giảm ham muốn tình dục là 88%. Tỷ lệ giảm thỏa mãn toàn diện là 94%.

- Nồng độ acid uric huyết thanh trung bình của các bệnh nhân gút là  $520,18 \pm 90,1 \mu\text{mol/l}$ ; nồng độ acid uric ở các bệnh nhân có biểu hiện rối loạn cương, giảm mức độ thỏa mãn, rối loạn cực khoái và giảm ham muốn cao hơn nhóm không có rối loạn ( $p < 0,05$ ).

- Nồng độ testosterone huyết thanh trung bình của các bệnh nhân gút là  $12,4 \pm 5,4$  nmol/l; nồng độ testosterone ở các bệnh nhân có biểu hiện rối loạn cương, giảm mức độ thỏa mãn, rối loạn cực khoái và giảm thỏa mãn toàn diện thấp hơn nhóm không có rối loạn ( $p < 0,05$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lưu Thị Bình, Võ Thị Ngọc Anh (2013)**, “Đặc điểm hội chứng chuyển hóa trên các bệnh nhân gút tại Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên”, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 412, số tháng 11, pp. 71 - 77.
2. **Araujo A. B., Mohr B. A., McKinlay J. B. (2004)**, “Changes in sexual function in middle-aged and older men: longitudinal data from the Massachusetts Male Aging Study”, J Am Geriatr Soc, 52 (9), pp. 1502-9.
3. **Aribas A., Kayrak M., Ulucan S., et al (2014)**, “The relationship between uric acid and erectile dysfunction in hypertensive subjects”, Blood Press, 23 (6), pp. 370-6.
4. **Burnett A. L. (2006)**, “The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy”, J Clin Hypertens (Greenwich), 8 (12 Suppl 4), pp. 53-62.
5. **Chen Y. F., Lin H. H., Lu C. C., et al (2015)**, “Gout and a Subsequent Increased Risk of Erectile Dysfunction in Men Aged 64 and Under: A Nationwide Cohort Study in Taiwan”, J Rheumatol, 42 (10), pp. 1898-905.
6. **McKinlay Krane, R. J. (1999)**, “The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences”, BJU Int, 84 (1), pp. 50-6.
7. **Neogi Tuhina, Jansen Tim L Th A, Dalbeth Nicola, et al (2015)**, “2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative”, Annals of the Rheumatic Diseases, 74 (10), pp. 1789-1798.
8. **Rhoden E. L., Telöken C., Sogari P. R., Vargas Souto C. A. (2002)**, “The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction”, International Journal of Impotence Research, 14 (4), pp. 245-250.
9. **Shamloul Rany, Ghanem Hussein (2013)**, “Erectile dysfunction”, The Lancet, 381 (9861), pp. 153-165.
10. **Salem Sepehr, Mehrsai Abdolrasoul, Heydari Reza, Pourmand Gholamreza (2014)**, “Serum Uric Acid as a Risk Predictor for Erectile Dysfunction”, The Journal of Sexual Medicine, 11 (5), pp. 1118-1124.

## NHẬN XÉT TÌNH TRẠNG TĂNG ACID URIC MÁU Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH CƠ XƯƠNG KHỚP ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN E

Nguyễn Thị Tươi<sup>1</sup>, Nguyễn Đức Anh<sup>2</sup>,  
Lê Thị Luyện<sup>2</sup>, Đặng Hồng Hoa<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát tình trạng tăng acid uric (AU) máu và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tăng acid uric máu ở bệnh nhân có các bệnh lý cơ xương khớp điều trị tại Bệnh viện E.

**Đối tượng và Phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 305 bệnh nhân mắc bệnh cơ xương khớp điều trị nội trú tại bệnh viện E từ tháng 1 đến tháng 3 năm 2019.

**Kết quả:** Nồng độ AU máu trung bình của nhóm nghiên cứu có giá trị  $349,87 \pm 118,47$   $\mu\text{mol/l}$ . Có 31,48% bệnh nhân có tăng AU máu. Nguy cơ có tăng AU ở nam giới cao hơn 2,45 lần so với nữ giới (123 nam và 182 nữ). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ AU máu trung bình ở các nhóm BMI khác nhau ( $p = 0,0002$ ). Bệnh nhân tăng huyết áp, có nguy cơ tăng AU máu cao gấp 3,31 lần so với người không tăng huyết áp. Nguy cơ tăng AU máu ở nhóm bệnh nhân Gout cao hơn 5,75 lần so với những bệnh nhân không mắc bệnh Gout.

**Kết luận:** tình trạng tăng nồng độ AU máu ở bệnh nhân mắc bệnh cơ xương khớp là khá phổ biến. Cần khảo sát tình trạng tăng AU sớm ở bệnh nhân cơ xương khớp để có chiến lược ngăn chặn và dự phòng cho các đối tượng bệnh nhân này.

**Từ khóa:** Tăng nồng độ acid uric máu

### SUMMARY

#### STUDY ON HYPERURICEMIA IN MUSCULOSKELETAL DISEASES PATIENTS IN E HOSPITAL

**Objectives:** To examine the status of hyperuricemia and to determine some factors which relate to hyperuricemia at musculoskeletal diseases patients who have been treated at E hospital.

**Subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study of 305 patients who have musculoskeletal diseases and received the treatment at E hospital from January to March 2019.

**Results:** The average concentration of serum uric acid in the study was  $349,87 \pm 118,47$   $\mu\text{mol/l}$ . There are 31,48% of patients who have hyperuricemia. The risk of having this condition in men was 2,45 times higher than women. There was a statistically significant difference in average concentration of serum uric acid between different BMI groups. Hypertension patients have 3,31 times higher risk of hyperuricemia than who do not have hypertension. The risk of hyperuricemia in type 2 diabetes patients was 5,75 times higher than opposite group.

**Conclusions:** The hyperuricemia in musculoskeletal disease patients is quite common. Early diagnosis of hyperuricemia in patients who have musculoskeletal diseases, is necessary to have a strategy of preventive and prophylactic for these patients.

**Keyword:** Hyperuricemia

<sup>1</sup>Bệnh viện Bệnh viện E

<sup>2</sup>Khoa Y Dược - Đại học Quốc Gia

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Hồng Hoa

Email: danghonghoa1964@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 24.6.2020

Ngày duyệt bài: 24.6.2020

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng acid uric máu là một trong những bệnh lý chuyển hóa thường gặp trong thực hành lâm sàng. Tình trạng tăng acid uric máu kéo dài làm tăng sự lắng đọng tinh thể urat tại các tổ chức trong cơ thể gây tăng nguy cơ mắc bệnh gút, sỏi thận và phát triển hạt Tophi dưới da. Bên cạnh đó, tăng acid uric máu còn là yếu tố nguy cơ độc lập hoặc kết hợp gây nên nhiều bệnh lý khác như: tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch, bệnh thận mạn tính... Để có được một số dữ liệu cần thiết trong chiến lược điều trị và dự phòng tăng acid uric cho những bệnh nhân mắc các bệnh lý cơ xương khớp, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu:

1. Khảo sát tình trạng tăng acid uric máu ở những bệnh nhân mắc các bệnh lý cơ xương khớp tại Bệnh viện E.

2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tăng acid uric máu ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng tham gia nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn: 305 bệnh nhân điều trị nội trú tại Khoa Cơ Xương Khớp Bệnh viện E từ tháng 1 đến tháng 3/2019, không phân biệt giới và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân từ khoa khác chuyển đến; có suy tim, suy gan, suy

thận nặng; lọc máu chu kỳ; đang điều trị hóa trị hoặc xạ trị; đang điều trị thuốc chống lao hoặc thuốc chống đông; đang điều trị các bệnh máu; bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Thông tin chung về đối tượng: Họ tên, tuổi, giới, địa chỉ. Tiền sử: đái tháo đường, tăng huyết áp... Các bệnh lý phối hợp: rối loạn chuyển hóa lipid, sỏi thận hoặc bệnh lý khác (nếu có).

+ Các chỉ số nhân trắc học: chiều cao, cân nặng, BMI.

+ Phân loại BMI dựa theo khuyến cáo của tổ chức Y tế thế giới cho khu vực châu Á Thái Bình Dương (2004) [2].

+ Tăng huyết áp: huyết áp tâm thu  $\geq 140$  mmHg và hoặc huyết áp tâm trương  $\geq 90$  mmHg [trích 7].

+ Tăng acid uric máu: Nam:  $\geq 420$   $\mu\text{mol/l}$ ; Nữ:  $\geq 360$   $\mu\text{mol/l}$  [1].

+ Chẩn đoán đái tháo đường theo tiêu chuẩn hiệp hội Đái tháo đường Mỹ (ADA) 2018 [trích 5].

**2.3. Phân tích và xử lý số liệu** Các số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

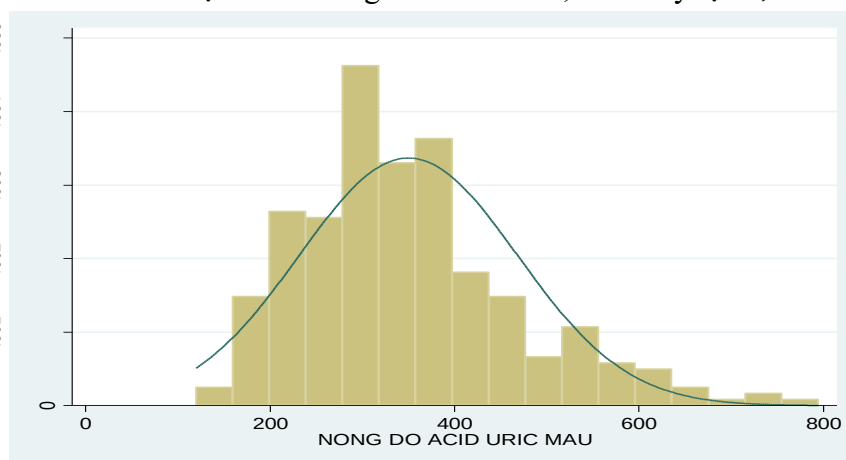
## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Tình trạng tăng acid uric máu ở các bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện E

**Bảng 3.1. Tỷ lệ tăng acid uric máu ở các đối tượng nghiên cứu**

|                    | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%)   |
|--------------------|--------------|-------------|
| Tăng AU máu        | 96           | 31,48%      |
| AU máu bình thường | 209          | 68,52%      |
| <b>Tổng</b>        | <b>305</b>   | <b>100%</b> |

Trong nghiên cứu có 96 bệnh nhân tăng acid uric máu, chiếm tỷ lệ 31,48%.



**Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nồng độ acid uric máu**

Nồng độ acid uric máu của bệnh nhân dao động từ 119,6 – 794,6 μmol/l. Acid uric trung bình của nhóm nghiên cứu có giá trị  $349,87 \pm 118,47$  μmol/l.



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ tăng AU máu trong một số bệnh lý cơ xương khớp thường gặp**

Tỷ lệ tăng AU máu cao nhất ở nhóm bệnh nhân gút (63,08%), vảy nến thể khớp (42,86%); thoái hóa khớp (28,21%).

### 3.2. Một số yếu tố liên quan đến tăng acid uric máu

**Bảng 3.2. Liên quan giữa giới tính và tăng acid máu**

| AU   | Tổng | Tăng |       | Không tăng |       | OR; (95% CI);<br>p                | AU<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | p      |
|------|------|------|-------|------------|-------|-----------------------------------|----------------------------|--------|
| Giới |      | n    | %     | n          | %     |                                   |                            |        |
| Nam  | 123  | 53   | 43,09 | 70         | 56,91 | 2,45;<br>(1,45 - 4,14);<br>0,0003 | 417,77 ±<br>123,98         | 0,0001 |
| Nữ   | 182  | 43   | 23,63 | 139        | 76,37 |                                   | 303,99 ± 89,23             |        |

Nguy cơ có tăng acid uric ở nam giới cao hơn 2,45 lần so với nữ giới.



**Bảng 3.3. Liên quan giữa chỉ số khối cơ thể và tăng acid uric máu**

| BMI                 | n          | AU ( $\bar{X} \pm SD$ )               | p      |
|---------------------|------------|---------------------------------------|--------|
| <18,5               | 33         | 304,92 $\pm$ 97,10                    | 0,0002 |
| 18,5 $\leq$ BMI <23 | 149        | 335,26 $\pm$ 122,63                   |        |
| $\geq$ 23           | 123        | 379,63 $\pm$ 112,04                   |        |
| <b>Tổng</b>         | <b>305</b> | <b>349,87 <math>\pm</math> 118,47</b> |        |

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ AU máu trung bình ở các nhóm BMI khác nhau với  $p = 0,0002$ .

**Bảng 3.4. Liên quan giữa tăng huyết áp và tăng AU máu**

| AU    | Tổng | Tăng |        | Không tăng |        | OR (95% CI)           | p      |
|-------|------|------|--------|------------|--------|-----------------------|--------|
| THA   |      | n    | %      | n          | %      |                       |        |
| Có    | 107  | 52   | 48,60% | 55         | 51,40% | 3,31<br>(1,93 – 5,66) | 0,0000 |
| Không | 198  | 44   | 22,22% | 154        | 77,78% |                       |        |

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, nguy cơ tăng AU máu cao gấp 3,31 lần so với người không tăng huyết áp.

**Bảng 3.5. Liên quan giữa bệnh đái tháo đường và tăng AU máu**

| AU    | Tổng | Tăng |       | Không tăng |       | OR; (95% CI);<br>p            | AU máu<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | p     |
|-------|------|------|-------|------------|-------|-------------------------------|--------------------------------|-------|
| ĐTĐ   |      | n    | %     | n          | %     |                               |                                |       |
| Có    | 36   | 20   | 55,56 | 16         | 44,44 | 3,17;<br>1,46-6,90;<br>0,0009 | 385,55 $\pm$<br>122,99         | 0,016 |
| Không | 269  | 76   | 28,25 | 193        | 71,75 |                               | 345,10 $\pm$<br>117,27         |       |

Nguy cơ tăng AU máu ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường cao hơn 3,17 lần so với nhóm bệnh nhân không mắc đái tháo đường.

## VI. BÀN LUẬN

Khảo sát 305 bệnh nhân mắc bệnh cơ xương khớp điều trị nội trú tại Bệnh viện E từ tháng 1-3 năm 2019 trong độ tuổi từ 19 đến 94 (trong đó có trên 50% đối tượng nghiên cứu từ 65 trở lên và 40% đối tượng trong độ tuổi từ 45 - 64). Kết quả ở biểu đồ 1.1 cho thấy nồng độ acid uric máu của các đối tượng nghiên cứu dao động từ 119,6 – 794,6  $\mu\text{mol/l}$ , tập trung nhất ở mức từ 200 – 400. Nồng độ AU trung bình của nhóm nghiên cứu là 349,87  $\pm$  118,47  $\mu\text{mol/l}$ , tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có tăng nồng độ AU là

31,48% (bảng 3.1). Trong số các bệnh cơ xương khớp thường gặp ở biểu đồ 3.2 cho thấy ngoài bệnh gout là bệnh có liên quan trực tiếp đến tỷ lệ tăng AU (63,08%), còn có các bệnh khác cũng có tỷ lệ tăng AU khá cao như vẩy nến thể khớp (42,06%), loãng xương (23,93%), đau thần kinh tọa (21,88%). (biểu đồ 3.2). Những kết quả này phù hợp với một tiêu chuẩn chẩn đoán CASPAR trong bệnh lý vẩy nến khớp là tăng AU máu.

Tăng acid uric máu là hiện tượng nồng độ AU vượt quá giới hạn tối đa của độ hòa tan

urat trong huyết tương. Gọi là tăng AU máu khi nồng độ AU máu vượt quá  $5,1 \pm 1,0$  mg/dl ( $420\mu\text{mol/l}$ ) ở nam và  $4,0 \pm 1,0$  mg/dl ( $360\mu\text{mol/l}$ ) ở nữ. Khi xét mối tương quan giữa nồng độ AU máu với giới tính, kết quả ở bảng 3.2 cho thấy nồng độ AU máu trung bình ở nam giới là  $417,77 \pm 123 \mu\text{mol/l}$ , cao hơn ở nữ giới là  $303,99 \pm 89,23 \mu\text{mol/l}$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Đồng thời, nguy cơ có tăng acid uric ở nam giới cao hơn 2,45 lần so với nữ giới. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Chin-Hsiao Tseng (2005) và S. Bonakdaran (2011) [3], [4].

Ngày nay, nhiều nghiên cứu đã chứng minh thừa cân, béo phì có liên quan đến tình trạng viêm cấp và mạn tính, góp phần vào cơ chế kháng insulin, làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường type 2 và tăng AU máu cũng như bệnh Gout [5]. Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy có sự khác biệt về nồng độ AU trung bình giữa các nhóm chỉ số BMI khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0002$ . Nghiên cứu của Eun Sook Kim và cộng sự (2011) cho thấy có mối liên quan đáng kể giữa AU máu và BMI với  $r = 0,179$ ;  $p < 0,01$  [5]. Qin Lin và cộng sự (2011) cũng chỉ ra rằng có mối liên quan giữa BMI và AU máu với  $r = 0,15$ ;  $p < 0,001$  [6].

Nhiều nghiên cứu trước đây đã cho thấy tăng huyết áp là một trong các yếu tố nguy cơ của tăng AU máu thông qua việc tăng huyết áp làm giảm tưới máu thận và gián tiếp làm giảm đào thải urat [7]. Đồng thời việc tăng AU máu cũng góp phần ngược lại làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp sẵn có ở bệnh nhân [8].

Bảng 3.4 thấy tỷ lệ tăng AU máu ở nhóm đối tượng có tăng huyết áp cao gấp 3,31 lần so với nhóm không tăng huyết áp ( $p < 0,001$ ). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của nhóm nghiên cứu của Johnson RJ và cộng sự (1999) khi nghiên cứu trên 596 bệnh nhân là người Mỹ cho thấy sự liên quan giữa tăng huyết áp và tăng AU máu với  $OR = 1,86$  ( $p < 0,05$ ) [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.5), tỷ lệ tăng AU máu ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường cao gấp 3,17 lần (95% CI: 1,46 – 6,90) so với nhóm không bị đái tháo đường, có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,01$ ). Nhiều nghiên cứu gần đây đã cho thấy tăng AU máu đã được chứng minh gây rối loạn chức năng tế bào nội mô và giảm sản xuất acid nitric do đó làm thúc đẩy vào sự đề kháng insulin gây đái tháo đường. Liv Qin và cộng sự (2013) phân tích gộp 8 nghiên cứu thuần tập trên 32 016 người tham gia, đã nhận thấy tăng AU máu có liên quan với tăng nguy cơ phát triển ĐTĐ type 2 ở người trung niên và cao tuổi. Cứ tăng 1mg/dl AU máu, gia tăng 6% nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ type 2 [6]. Bonakdaran (2014) nghiên cứu trên 1978 bệnh nhân ĐTĐ, đã nhận thấy sự phổ biến của hội chứng chuyển hóa và các thành phần của nó tăng lên cùng với sự gia tăng của nồng độ AU máu [4].

## V. KẾT LUẬN

1. Tình trạng tăng acid uric máu ở những bệnh nhân mắc các bệnh lý cơ xương khớp.

- Nồng độ AU máu trung bình của nhóm nghiên cứu có giá trị  $349,87 \pm 118,47 \mu\text{mol/l}$ .

- Tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm bệnh nhân mắc các bệnh cơ xương khớp là 31,48%.

- Ngoài bệnh gout (63,08%), nồng độ acid uric máu còn tăng cao ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh vảy nến khớp (42,86%); thoái hóa khớp (28,21%).

2. Một số yếu tố liên quan đến tăng acid uric máu ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ AU máu trung bình ở các nhóm BMI khác nhau ( $p < 0,0002$ ).

- Bệnh nhân tăng huyết áp, có nguy cơ tăng AU máu cao gấp 3,31 lần so với người không tăng huyết áp.

- Nguy cơ tăng AU máu ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường cao hơn 5,75 lần so với bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Johnson R. J. et al. (1999)**, "Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease", *AJKD*; Vol.33(2), 225-234.
2. **World Health Organization (2004)**, "Appropriate body mass index for Asian population and its complications for policy and intervention strategies" *Public health*, 363, 157-163.
3. **Chin-Hsiao T. et al. (2005)**, "Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan", *Kidney International*, 68, 796-801.
4. **Bonakdaran S., Kharaqani B. (2014)**, "Association of serum uric acid and metabolic syndrome in type 2 diabetes", *Current Diabetes Review*, 10(2), 113-117.
5. **Eun S. K., Hyuk S. K. et al (2011)**, "Serum uric acid level is associated with metabolic syndrome and microalbuminuria in Korean patients with type 2 diabetes mellitus", *JDIC*, 25, 309-313.
6. **Qin L., Zhen Y. et al (2011)**, "Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes", *Cardiovascular Diabetology*, 10(72), 1-7.
7. **Johnson R. J. et al. (2003)**, "Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?", *Hypertension*, 41, 1183-1190.
8. **Wu E. Q., Patel P. A., Mody R. R., Yu A. P., Cahill K. E., Tang J., et al. (2009)**, "Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter?", *J Rheumatol*, 36(5), pp. 1032-1040.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ SIÊU ÂM CỦA BỆNH NHÂN ĐAU CỔ CHÂN VÀ BÀN CHÂN ĐẾN KHÁM TẠI KHOA CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Ngọc Bích\*, Trần Thị Hương Trà\*\*,  
Đỗ Thị Huyền Trang\*\*, Nguyễn Thị Ngọc Lan\*\*, Lê Thị Liễu\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm siêu âm khớp cổ chân, bàn chân ở các bệnh nhân đau khớp cổ chân đến khám tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang trên 129 bệnh nhân đau khớp cổ chân và bàn chân được làm siêu âm khớp cổ bàn chân, điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 1/2020, đồng ý tham gia nghiên cứu. **Kết quả:** 74,41% bệnh nhân có đau khớp cổ bàn chân trên lâm sàng phát hiện được tổn thương trên siêu âm. 146 tổn thương khớp trên siêu âm được phát hiện, tỷ lệ viêm màng hoạt dịch chiếm tỷ lệ cao nhất (42,5%) trong đó có 8 trường hợp có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch (phản ánh tình trạng tổn thương cấp tính), tiếp theo là 31,5% có dịch trong ổ khớp, 20,5% trường hợp xuất hiện hình ảnh đường đôi. Trên siêu âm khớp hay gặp tổn thương nhất là khớp chày sên (83,1%), tiếp đó là khớp bàn ngón chân cái chiếm 10,1%. Các khớp khác của vùng cổ bàn chân ít gặp tổn thương hơn (dưới 5%). Siêu âm phát hiện được 86 tổn thương về gân, dây chằng. Thường gặp tổn thương viêm của gân chày sau (36%), gân mác chung (31,4%), gân Achilles (28%), cân gan

chân (11,6%), gân chày trước (7%). **Từ khóa:** Cơ xương khớp, siêu âm, khớp cổ bàn chân, đau.

### SUMMARY

#### DESCRIBE THE CHARACTERISTICS OF ULTRASOUND OF THE ANKLES AND FEET IN PATIENTS WITH ANKLE JOINTS PAIN AT THE OPHTHALMOLOGY DEPARTMENT AT BACH MAI HOSPITAL

**Introduction:** Describe the characteristics of ultrasound of the ankles and feet in patients with ankle joints pain at the Ophthalmology Department at Bach Mai Hospital. **Methods:** A cross-sectional study of 129 patients with ankles and feet pain was performed ultrasound of the ankle joints, inpatient and outpatient treatment at the Ophthalmology Department at Bach Mai Hospital from 10/2019 to 1/2020, agree to participate in the study. **Results:** 74.41% of patients with clinical ankle joints pain detected ultrasound lesions. 146 joint injuries were detected on ultrasound, the rate of synovitis was the highest (42.5%), of which 8 cases had proliferating vascular membranes synovial fluid (Reflect acute injury status); 31.5% had joint fluid; 20.5% of cases appeared double image. On ultrasound joints, the most common injuries were the slug joints (83.1%), followed by the big toe joints, accounting for 10.1%. Other joints of the metatarsal region are less likely to be injured (less than 5%). Ultrasound revealed 86 lesions of tendons and ligaments. Common inflammatory

\*Bệnh viện Bạch Mai

\*\*Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Bích  
Email: nguyennngocbichnt36bm@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 3.7.2020

lesions of posterior tibial tendon (36%), general tendon (31.4%), Achilles tendon (28%), plantar fascia (11.6%), and anterior tibial tendon (7%).

**Key words:** Musculoskeletal, ultrasound, ankle, pain.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau khớp cổ chân và bàn chân là vấn đề sức khỏe ngày càng được quan tâm với tỷ lệ mắc khá cao (20-37%) người từ 45 tuổi trở lên bệnh còn để lại tác động tới chức năng vận động và chất lượng cuộc sống. Có nhiều phương pháp cận lâm sàng hỗ trợ cho việc chẩn đoán các nguyên nhân đau khớp cổ chân và bàn chân như chụp X- Quang, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CLVT), chụp cộng hưởng từ (MRI). Siêu âm cơ xương khớp ngày càng trở nên phổ biến trong đánh giá bệnh lý thấp khớp học. Với ưu điểm đơn giản, thuận tiện, không xâm lấn và chi phí hợp lý, siêu âm đặc biệt siêu âm Doppler năng lượng có khả năng đánh giá sự tưới máu mô tổn thương đã được ứng dụng rất rộng rãi trong chuyên ngành thấp khớp học nói chung và đánh giá bệnh lý khớp cổ chân và bàn chân nói riêng. Tại Việt Nam hiện chưa có một nghiên cứu nào về vai trò của siêu âm trong đánh giá bệnh lý khớp cổ chân và bàn chân. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu mô tả *đặc điểm lâm sàng và siêu âm của bệnh nhân đau cổ chân và bàn chân đến khám tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai*.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 129 bệnh nhân đau khớp cổ chân và bàn chân được làm siêu âm khớp cổ bàn chân, điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng

10/2019 đến tháng 1/2020, đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được đánh giá các đặc điểm chung và đặc điểm lâm sàng bao gồm tuổi, giới, nghề nghiệp, BMI, thời gian bị bệnh và các bệnh lý kèm theo, mức độ đau theo thang điểm VAS. Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được siêu âm khớp cổ chân và bàn chân, được thực hiện bởi bác sỹ chuyên khoa Cơ xương khớp; thực hiện trên máy Logiq E9, đầu dò Linear tần số cao 8 – 18 MHz. Đánh giá các tổn thương khớp cổ chân và bàn chân trên siêu âm.

### 3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý trên máy vi tính bằng phần mềm STATA 15.0 với các thuật toán thống kê y học

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

#### Đặc điểm về tuổi và giới:

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $47 \pm 15,8$  tuổi. Tuổi lớn nhất là 83 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 9 tuổi, độ tuổi hay gặp nhất là từ 50 đến 59 tuổi, chiếm 34,9%. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ trong nghiên cứu là tương đương nhau, tỷ lệ nam/ nữ là 1,05/1.

#### Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ của đau khớp cổ chân và bàn chân:

Trong số 129 bệnh nhân nghiên cứu, số bệnh nhân là nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất 33,3%, sau đó là lao động tự do chiếm 18,6%. Số bệnh nhân thừa cân và béo phì trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 47%. Có 15 bệnh nhân (chiếm 11,6%) có tiền sử chấn thương vùng cổ chân và bàn chân. Các bệnh lý kèm theo: 25 bệnh nhân (19,4%) bị đau

vùng cổ bàn chân có kèm các bệnh lý viêm về cơ xương khớp, 24 bệnh nhân (18,6%) kèm các bệnh tim mạch, đái tháo đường. Các yếu tố khác như tuổi, BMI, bệnh lý, thời gian mắc bệnh sau khi phân tích hồi quy đa biến không phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

### **Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

**Bảng 1: Đặc điểm về thời gian mắc bệnh (n=129)**

| Thời gian             | Số bệnh nhân (n) | Tỷ lệ %    |
|-----------------------|------------------|------------|
| < 1 tháng (Cấp tính)  | 34               | 26,4       |
| 1 - 3 tháng (Bán cấp) | 26               | 20,2       |
| >3 tháng (Mạn tính)   | 69               | 53,4       |
| <b>Tổng</b>           | <b>129</b>       | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 3 tháng chiếm cao nhất (51,1%).

Tại thời điểm nghiên cứu, chủ yếu là bệnh nhân có biểu hiện đau nhẹ (1-3 điểm) (49,6%) theo thang điểm VAS, 38% đau trung bình và 12,4% đau nặng.

### **2. Đặc điểm siêu âm của đối tượng nghiên cứu**

**Bảng 2: Tỷ lệ tổn thương trên siêu âm**

| Tỷ lệ tổn thương trên siêu âm |                    |             |              |
|-------------------------------|--------------------|-------------|--------------|
| Vị trí đau                    | Tổn thương trên SÂ |             |              |
|                               | Có                 | Không       | Tổng         |
| <b>Trái</b>                   | 32 (33,3%)         | 14 (42,4%)  | 46 (35,7%)   |
| <b>Phải</b>                   | 33 (33,3%)         | 10 (30,3%)  | 42 (32,5%)   |
| <b>Hai chân</b>               | 22 (22,9%)         | 8 (24,3%)   | 30 (23,3%)   |
| <b>Không đau</b>              | 10 (10,5%)         | 1 (3,0%)    | 11 (8,5%)    |
| <b>Tổng</b>                   | 96 (100,0%)        | 33 (100,0%) | 129 (100,0%) |

Nghiên cứu 129 bệnh nhân có đau khớp cổ chân và bàn chân được siêu âm phát hiện tổn thương có 96 bệnh nhân (chiếm 74,41%) phát hiện có tổn thương trên siêu âm.

### **Bảng 3: Đặc điểm các kết quả siêu âm phát hiện chủ yếu ở khớp cổ chân và bàn chân**

Số khớp được làm siêu âm trong phần phương pháp nghiên cứu: 12 khớp x 129 bệnh nhân = 1548 khớp.

Tỷ lệ tổn thương khớp trên siêu âm theo bệnh nhân: 146/129

Tỷ lệ tổn thương khớp trên tổng số khớp: 146/1548

N=129

| Đặc điểm tổn thương         | Màng hoạt dịch dày | Dịch              | Tăng sinh mạch  | Đường đôi         |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| <b>Khớp chày sên</b>        | <b>42 (32,6%)</b>  | <b>38 (29,5%)</b> | <b>5 (3,9%)</b> | <b>22 (17,1%)</b> |
| Khớp mắt cá ngoài – sên     | 3 (2,3%)           | 1 (0,8%)          | 0 (0,0%)        | 2 (1,6%)          |
| <b>Khớp bàn ngón chân I</b> | <b>7 (5,4%)</b>    | <b>2 (1,6%)</b>   | <b>1 (0,8%)</b> | <b>3 (2,3%)</b>   |
| Khớp sên hộp                | 2 (1,6%)           | 2 (1,6%)          | 1 (0,8%)        | 0 (0,0%)          |
| Khớp sên thuyền             | 4 (3,1%)           | 2 (1,6%)          | 0 (0,0%)        | 0 (0,0%)          |

**Nhận xét:** Có 146 tổn thương khớp được tìm thấy bằng siêu âm, gồm có 62 (42,5%) trường hợp có dày màng hoạt dịch trong đó có 8 trường hợp có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, 46 (31,5%) trường hợp có dịch trong khớp, 30 (20,5%) trường hợp có xuất hiện đường đôi. Trong đó khớp chày sên là khớp hay gặp tổn thương nhất chiếm 83,1%.

**Bảng 4: Đặc điểm các kết quả siêu âm phát hiện chủ yếu ở gân, dây chằng cổ chân và bàn chân**

Tỷ lệ tổn thương gân, dây chằng trên siêu âm theo bệnh nhân: 86/129

Tỷ lệ tổn thương khớp trên tổng số gân, dây chằng: 86/1806

N = 129

| Gân/ Dây chằng | Tăng kích thước | Giảm âm      | Bao gân dày, giảm âm | Đứt bán phần | Đứt hoàn toàn | Canxi hóa   | Dịch quanh gân |
|----------------|-----------------|--------------|----------------------|--------------|---------------|-------------|----------------|
| Gân chày trước | 4<br>(3,1%)     | 1<br>(0,8%)  | 1 (0,8%)             | 0<br>(0,0%)  | 0<br>(0,0%)   | 0<br>(0,0%) | 0<br>(0,0%)    |
| Gân mắt chung  | 8<br>(6,2%)     | 11<br>(8,5%) | 8 (6,2%)             | 0<br>(0,0%)  | 0<br>(0,0%)   | 0<br>(0,0%) | 5<br>(3,9%)    |
| Gân chày sau   | 11<br>(8,5%)    | 11<br>(8,5%) | 8 (6,2%)             | 0<br>(0,0%)  | 0<br>(0,0%)   | 0<br>(0,0%) | 3<br>(2,3%)    |
| Gân Achilles   | 9<br>(7,0%)     | 9<br>(7,0%)  | 2 (1,6%)             | 0<br>(0,0%)  | 0<br>(0,0%)   | 3<br>(2,3%) | 1<br>(0,8%)    |
| Cân gan chân   | 5<br>(3,9%)     | 5<br>(3,9%)  | 0 (0,0%)             | 0<br>(0,0%)  | 0<br>(0,0%)   | 0<br>(0,0%) | 0<br>(0,0%)    |

**Nhận xét:** Trong 129 bệnh nhân có 86 tổn thương về gân, dây chằng được phát hiện trên siêu âm. Chiếm tỷ lệ lớn là gân chày sau (36%), gân mắt chung (31,4%), gân Achilles (28%), cân gan chân (11,6%), gân chày trước (7%), còn lại là các gân dây chằng khác.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 129 bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng đau vùng cổ chân và bàn chân. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu là  $47 \pm 15,8$ . Tỷ lệ bị bệnh giữa nam và nữ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương nhau, trong đó có 51% là nam giới, 49% là nữ giới. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu mô hình bệnh tật 10 năm của Nguyễn Thu Hiền cũng tại khoa cơ xương khớp Bạch Mai năm 2010 [3]. Trong số 129 bệnh nhân nghiên cứu, số bệnh nhân là nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất 33,3%, sau đó là lao động tự do chiếm 18,6%. Tỷ lệ này

tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thu Hiền [2]. Lao động chân tay, hoạt động nhiều làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố chấn thương vùng cổ chân và bàn chân. Số bệnh nhân thừa cân và béo phì trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ tương đối cao (47%), giảm cân có thể làm giảm nguy cơ [5]. Trong nhóm nghiên cứu, có 25 bệnh nhân (19,4%) tổn thương vùng cổ chân, bàn chân có kèm bệnh gout, 47 bệnh nhân (36,43%) kèm theo các bệnh lý hệ thống (lupus ban đỏ, xơ cứng hệ thống,...), còn lại 44,17% có kèm các chấn thương cơ xương khớp. So với nghiên cứu của Shalaby cũng

cho kết quả tương tự, 35,7% có kèm tiền sử chấn thương, nhưng chỉ có 10,7% trường hợp có kết hợp bệnh lý khác [2]. Sự khác biệt có thể do sự quản lý y tế và chăm sóc sức khỏe. Các yếu tố như tuổi, BMI, bệnh lý, thời gian mắc bệnh sau khi phân tích hồi quy đa biến không phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ), điều này có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn.

Đau khớp cổ chân, bàn chân mạn tính là phổ biến nhất trong nghiên cứu của chúng tôi (chiếm 51,1%), 36,4% là tình trạng cấp tính, 20,2% là tình trạng bán cấp. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Shalaby tại khoa y trường đại học Shams năm 2016, tương tự với kết quả nghiên cứu tại khoa cơ xương khớp đại học Nairobi, 25,6% bệnh nhân có triệu chứng cấp tính, trong khi 74,4% xuất hiện với các triệu chứng mãn tính [2] [1]. Rõ ràng, mặc dù tỷ lệ chấn thương bàn chân và khớp cổ chân cao do phải chịu tác dụng lực cơ học hơn so với các khớp khác [6], tuy nhiên việc chẩn đoán và điều trị vẫn còn thiếu sự quan tâm kịp thời. Tại thời điểm nghiên cứu, chủ yếu là bệnh nhân có biểu hiện đau nhẹ (1-3 điểm) (49,6%) và đau trung bình (4-6 điểm) (38%), 12,4% bệnh nhân có biểu hiện đau dữ dội (7-10 điểm) theo thang điểm VAS.

Siêu âm cơ xương khớp đã được chứng minh là hữu ích trong việc đánh giá khớp, gân, cơ, màng hoạt dịch, xương và các bất thường mô mềm khác. Trong 129 bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng tổn thương vùng cổ chân và bàn chân, có 96 bệnh nhân (74,41%) phát hiện được tổn thương trên siêu âm. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu tại đại học Nairobi siêu âm chỉ phát hiện bất thường

trong 60% tổng số bệnh nhân [1]. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện được 146 tổn thương trên siêu âm khớp cổ chân và bàn chân. Bao gồm 62 trường hợp (42,5%) viêm màng hoạt dịch trong đó có 8 trường hợp có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch kèm theo. Nghiên cứu của Artul và cộng sự trên 93 bệnh nhân đau khớp cổ bàn chân được siêu âm cũng cho kết quả tương tự, tổn thương phổ biến nhất là viêm màng hoạt dịch (hơn 40% các trường hợp) [4]. Trong tổng số tổn thương khớp phát hiện được trên siêu âm, vị trí khớp chày sên hay gặp tổn thương nhất (chiếm 83,1%).

Siêu âm được chứng minh là tìm thấy tổn thương chính xác hơn và có độ nhạy hơn MRI trong chẩn đoán rách gân mắt cá chân [1]. Nghiên cứu của chúng tôi có 86 tổn thương về gân, dây chằng được phát hiện trên siêu âm. Các gân và dây chằng hay gặp tổn thương là gân chày sau (36%), gân mác chung (31,4%), gân Achilles (28%), gân gan chân (11,6%), gân chày trước (7%). 20 trường hợp bao gân dày, giảm âm (chiếm 23,3% trong số các tổn thương gân, dây chằng) được phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi, trong đó 40% (8 trường hợp) gặp ở gân mác chung và 40% gặp ở gân chày sau. Các phát hiện này đều phù hợp với nghiên cứu trước đây được thực hiện bởi Artul và Habib. Nhiều báo cáo đã xác nhận khả năng của siêu âm đủ để mô tả viêm gân gan chân mà không cần công cụ nào khác thêm [4].

## V. KẾT LUẬN

Có 15 bệnh nhân (chiếm 11,6%) có tiền sử chấn thương vùng cổ chân và bàn chân. Các bệnh lý kèm theo: 25 bệnh nhân (19,4%)



bị đau vùng cổ bàn chân có kèm các bệnh lý viêm về cơ xương khớp (viêm khớp dạng thấp, gút, viêm cột sống dính khớp), 24 bệnh nhân (18,6%) kèm các bệnh tim mạch, đái tháo đường. Tỷ lệ tổn thương khớp trên siêu âm theo bệnh nhân: 146/129. Tỷ lệ tổn thương gân, dây chằng trên siêu âm theo bệnh nhân: 86/129. 74,41% bệnh nhân có đau khớp cổ bàn chân trên lâm sàng phát hiện được tổn thương trên siêu âm. Trong số 146 tổn thương khớp trên siêu âm được phát hiện, tỷ lệ viêm màng hoạt dịch chiếm tỷ lệ cao nhất (42,5%) trong đó có 8 trường hợp có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch (phản ánh tình trạng tổn thương cấp tính), tiếp theo là 31,5% có dịch trong ổ khớp, 20,5% trường hợp xuất hiện hình ảnh đường đôi. Trên siêu âm khớp hay gặp tổn thương nhất là khớp chày sên (83,1%), tiếp đó là khớp bàn ngón chân cái chiếm 10,1%. Các khớp khác của vùng cổ bàn chân ít gặp tổn thương hơn (dưới 5%). Siêu âm phát hiện được 86 tổn thương về gân, dây chằng. Thường gặp tổn thương viêm của gân chày sau (36%), gân mác chung (31,4%), gân Achilles (28%), cân gan chân (11,6%), gân chày trước (7%).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bashaeb M.O., Mutala T.M., và Muriithi I.M. (2018).** Pattern of ultrasonographic findings of disorders of the ankle joint complex in patients presenting with ankle pain at the department of diagnostic imaging, university of Nairobi. *Pan Afr Med J*, **31**, 116.
2. **Shalaby M.H., Sharara S.M., và Abdelbary M.H. (2017).** High resolution ultrasonography in ankle joint pain: Where does it stand?. *Egypt J Radiol Nucl Med*, **48**(3), 645–652.
3. **Nguyen T.H.** Nghiên cứu mô hình bệnh tật tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1991-2000)., Y Hà Nội.
4. **Artul S. và Habib G. (2014).** Ultrasound findings of the painful ankle and foot. *J Clin Imaging Sci*, **4**, 25.
5. **Ranganath V.K., Duffy E.L., Garg V.K. và cộng sự. (2019).** Obesity Impacts Swelling of Ankle and Foot Joints in Early Rheumatoid Arthritis Patients. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*, **25**(3), e8–e11.
6. **Bitterman J., Oh-Park M., Lew H.L. và cộng sự. (2020).** Identifying and Monitoring Deficiencies in Physical Examination of the Foot and Ankle with Diagnostic Ultrasound: Experience from a Physical Medicine and Rehabilitation Residency Training Program. *Am J Phys Med Rehabil*.
7. **Margetic P., Salaj M., và Lubina I.Z. (2009).** The Value of Ultrasound in Acute Ankle Injury: Comparison With MR. *Eur J Trauma Emerg Surg Off Publ Eur Trauma Soc*, **35**(2), 141–146.
8. **Micu M.C., Nestorova R., Petranova T. và cộng sự. (2012).** Ultrasound of the ankle and foot in rheumatology. *Med Ultrason*, **14**(1), 34–41.
9. **Rawool N.M. và Nazarian L.N. (2000).** Ultrasound of the ankle and foot. *Semin Ultrasound CT MRI*, **21**(3), 275–284.

## KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG ĐAU CỦA BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT QUA CHỈ SỐ ICOAP (INTERMITTENT AND CONSTANT OF OSTEOARTHRITIS PAIN)

Nguyễn Thị Oanh<sup>1</sup>, Phạm Hoài Thu<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Ngọc Lan<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** 1. Đánh giá khả năng sử dụng chỉ số ICOAP phiên bản tiếng Việt tại Việt Nam. 2. Khảo sát tình trạng đau của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát qua chỉ số ICOAP và khảo sát mối liên quan giữa chỉ số ICOAP với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. **Đối tượng:** 59 bệnh nhân được chẩn đoán xác định thoái hóa khớp gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR năm 1991, điều trị tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 05/2020. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Phiên bản tiếng Việt của thang điểm ICOAP có hệ số Cronbach's alpha chung cho cả bộ câu hỏi là 0,918. Hệ số Cronbach's alpha của bộ câu hỏi đau cấp và đau liên tục lần lượt là 0,846 và 0,943. Tổng điểm đau trung bình là  $43,92 \pm 17,97$ . Điểm đau cấp là  $57,64 \pm 16,43$ , điểm đau liên tục là  $27,42 \pm 27,01$ . Điểm ICOAP trung bình cao hơn ở nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi ( $p < 0,05$ ) và không có sự khác biệt giữa các nhóm phân loại BMI và trên phân độ Xquang ( $p > 0,05$ ). **Kết luận:** Thang điểm ICOAP đáng tin cậy và hợp lệ với hệ số Cronbach's alpha cao  $> 0,8$ . Đây là thang điểm dễ sử dụng, áp dụng được rộng rãi cho nhiều đối tượng bệnh nhân, đánh giá được toàn diện các kiểu đau trong thoái hóa khớp

gối, nên sử dụng để đánh giá hiệu quả giảm đau trong điều trị thoái hóa khớp gối trên lâm sàng.

### SUMMARY

#### MEASURE OF INTERMITTENT AND CONSTANT OF OSTEOARTHRITIS PAIN IN PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS

**Aims:** To translate and adapt the ICOAP measure into Vietnamese, evaluate the pain experiences of patients with primary knee osteoarthritis by ICOAP measure and to investigate the relationship between the ICOAP measure and some clinical and subclinical characteristics of patients with primary knee osteoarthritis. **Methods:** The cross-sectional study was carried out at the Rheumatology department, Bach Mai hospital from October 2019 to May 2020, including 59 patients was diagnosed primary knee osteoarthritis according to the criterion of ACR 1991. **Results:** All participants completed the questionnaires without missing items. The ICOAP Vietnamese is a reliable and valid instrument to measure the pain experience of Vietnamese patients with primary knee osteoarthritis, with the Cronbach's alpha is 0.918 for total pain and 0.943 for intermittent pain, 0.846 for constant pain. The corrected item-total subscale correlations ranged from 0.57 to 0.87. The average total score of our patient was  $43.92 \pm 17.97$ , the intermittent score was  $57.64 \pm 16.43$  and the constant score was  $27.42 \pm 27.01$ . The ICOAP score for patients over 60 years old

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoài Thu

Email: phamhoaitu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

was higher than for those under 60 years old ( $p < 0.05$ ) and there was no difference between BMI and Xray classification groups ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** The ICOAP score is reliable and valid with a high Cronbach's alpha score  $> 0.8$ . This is an easy-to-use score, widely applicable to many patients, should be used to assess the analgesic effect in the treatment of knee osteoarthritis.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp (THK) gôi là bệnh lý tổn thương toàn bộ các thành phần của một khớp như sụn, xương dưới sụn, dây chằng, màng hoạt dịch, cơ cạnh khớp, trong đó tổn thương sụn là chủ yếu. Đây là một bệnh khớp rất thường gặp ở người cao tuổi và ở mọi quốc gia trên thế giới. THK gôi là nguyên nhân chính gây đau và tàn tật, góp phần không nhỏ vào gánh nặng chăm sóc y tế trên thế giới. Ở Mỹ, THK gôi có triệu chứng chiếm 12% tổng số người trên 60 tuổi, và 6% ở những người trên 30 tuổi [1]. Đau là triệu chứng hay gặp và được than phiền nhiều nhất ở bệnh nhân THK gôi. Tuy nhiên đau trong THK gôi rất phức tạp, gồm cả cơn đau mạn tính và những đợt cấp tính không được dự báo trước [2]. Năm 2011, hiệp hội nghiên cứu THK quốc tế (OARSI) đã chỉ ra các kiểu cơn đau trong THK cần được ưu tiên nghiên cứu để điều trị tối ưu cho từng bệnh nhân [3]. Trong khi đó, các thang điểm đau sử dụng phổ biến hiện nay như Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index Pain Subscale (WOMAC-PS), visual analogical scale (VAS) chỉ tập trung đánh giá tiến triển đau trong những hoạt động cụ thể, điều đó có thể dẫn đến bỏ sót đánh giá đau và hạn chế vận động. Từ năm 2008,

thang điểm đánh giá đau liên tục và đau cấp tính trong THK gôi (Intermittent and constant osteoarthritis pain - ICOAP) đã được OARSI và tổ chức đánh giá kết quả thử nghiệm lâm sàng trong bệnh khớp (OMERACT) phát triển [4]. Thang điểm ICOAP gồm có 11 câu hỏi chia làm 2 phần nói về mức độ đau và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của cả đau liên tục và cơn đau cấp trong THK gôi. Phiên bản tiếng Anh của thang điểm ICOAP đã được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu để đánh giá hiệu quả giảm đau của các phương pháp điều trị khác nhau [5]. Thang điểm cũng được dịch và thử nghiệm ở nhiều nước như: Pháp, Italy, Đức, Bắc và Trung Mỹ, Bồ Đào Nha, Trung Quốc... và có những bằng chứng về độ tin cậy và hiệu quả sử dụng, hơn nữa đây là một thang điểm dễ sử dụng, có thể dùng để phỏng vấn qua điện thoại để theo dõi điều trị giúp đem lại kết quả tốt nhất cho từng người bệnh. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào khảo sát tình trạng đau của bệnh nhân THK gôi nguyên phát bằng chỉ số ICOAP nên chúng tôi làm nghiên cứu với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá khả năng sử dụng chỉ số ICOAP phiên bản tiếng Việt tại Việt Nam.*
2. *Khảo sát tình trạng đau của bệnh nhân thoái hóa khớp gôi nguyên phát qua chỉ số ICOAP và mối liên quan giữa chỉ số ICOAP với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 05/2020 được chẩn đoán xác định THK gôi nguyên phát theo tiêu

chuẩn ACR năm 1991. Bệnh nhân không có rối loạn về nhận thức và đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Tất cả các bệnh nhân THK gỏi đủ tiêu chuẩn được hỏi bệnh, khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cần thiết. Số liệu thu thập được ghi theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

### 2.2. Các biến số và chỉ số

- **Đặc điểm chung:** Tuổi, giới, chỉ số BMI, thời gian mắc bệnh THK, nghề nghiệp, trình độ học vấn.

- **Đặc điểm lâm sàng:** sưng, đỏ, đau, thời gian cứng khớp buổi sáng, bập bênh xương bánh chè. Dấu hiệu bào gổ, lạo xạo xương,

điểm ICOAP liên tục, điểm ICOAP cấp, tổng điểm ICOAP.

- ICOAP là 1 bộ gồm 11 câu hỏi đánh giá 2 kiểu đau: 5 câu hỏi đánh giá đau liên tục và 6 câu hỏi đánh giá đau cấp tính hay những cơn đau xuất hiện đột ngột rồi hết. Để tính tổng điểm đau, tính tổng điểm của đau liên tục và đau cấp. Tổng điểm đau có giá trị từ 0 đến 44. Có thể chuyển về thang điểm 100 bằng công thức:  $(\text{Tổng điểm đau} / 44) \times 100$  [6]

- **Đặc điểm cận lâm sàng:** phân loại giai đoạn bệnh trên Xquang.

**2.3. Xử lý số liệu:** bằng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê thường dùng trong y học.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=59BN)**

| Các chỉ số                 |                   | Số lượng | Tỷ lệ % | $\bar{X} \pm SD$ | Min  | Max  |
|----------------------------|-------------------|----------|---------|------------------|------|------|
| Giới                       | Nam               | 8        | 13,6    |                  |      |      |
|                            | Nữ                | 51       | 86,4    |                  |      |      |
| Tuổi(năm)                  |                   | 59       |         | 62,76 $\pm$ 9,4  | 45   | 90   |
| Thời gian mắc bệnh (tháng) |                   | 59       |         | 55,6 $\pm$ 71,5  | 1    | 240  |
| BMI                        |                   | 59       |         | 23,18 $\pm$ 2,55 | 16,4 | 29,7 |
| Trình độ học vấn           | Không đi học      | 4        | 6,8     |                  |      |      |
|                            | THCS              | 35       | 59,3    |                  |      |      |
|                            | THPT              | 11       | 18,6    |                  |      |      |
|                            | Đại học           | 9        | 15,3    |                  |      |      |
| Nghề nghiệp                | Lao động tay chân | 43       | 72,9    |                  |      |      |
|                            | Lao động trí óc   | 16       | 27,1    |                  |      |      |

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung bình là 62,76 $\pm$ 9,4 tuổi và chủ yếu là nữ giới, chiếm tỉ lệ 86,4%. Thời gian mắc bệnh trung bình là 55,6 $\pm$ 71,5 tháng, trong đó ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 20 năm.

**Bảng 2: Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng (n=59BN)**

| Triệu chứng  |                                    |             | Số lượng | Tỷ lệ (%) |
|--------------|------------------------------------|-------------|----------|-----------|
| Lâm sàng     | Sưng                               |             | 32       | 52,4      |
|              | Nóng                               |             | 4        | 6,8       |
|              | Đỏ                                 |             | 4        | 6,8       |
|              | Đau                                |             | 59       | 100       |
|              | Lạo xạo xương khi khám             |             | 42       | 71,2      |
|              | Dấu hiệu bào gổ                    |             | 37       | 62,7      |
|              | Dấu hiệu bập bênh xương bánh chè   |             | 17       | 28,8      |
|              | Cứng khớp buổi sáng                |             | 32       | 54,2      |
| Cận lâm sàng | Phân độ theo giai đoạn trên Xquang | Giai đoạn 1 | 4        | 6,8       |
|              |                                    | Giai đoạn 2 | 24       | 40,7      |
|              |                                    | Giai đoạn 3 | 27       | 45,8      |
|              |                                    | Giai đoạn 4 | 4        | 6,8       |

**Nhận xét:** Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu là đau, gặp ở 100% bệnh nhân, triệu chứng nóng, đỏ khớp gặp ở rất ít bệnh nhân (6,8%). Triệu chứng thực thể thường gặp nhất trong lâm sàng là lạo xạo xương, dấu hiệu bào gổ lần lượt là 71,2% và 62,7%. Phân độ trên Xquang của nhóm bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu là giai đoạn 3 (45,8%)

## 2. Tương quan của từng hạng mục và tổng số điểm đau trong chỉ số ICOAP

**Bảng 3. Hệ số Cronbach's alpha của các câu hỏi trong chỉ số ICOAP (n=59BN)**

| Câu hỏi                                                                                                   | Tương quan biến tổng * | Hệ số Cronbach's alpha nếu loại biến * | Tương quan biến tổng + | Hệ số Cronbach's alpha nếu loại biến + |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|
| <b>Đau liên tục</b>                                                                                       | 0,943                  |                                        |                        |                                        |
| 1.Trong 1 tuần qua, mức độ nặng cơn đau khớp gối liên tục của bác như thế nào                             | 0,73                   | 0,908                                  | 0,88                   | 0,92                                   |
| 2.Trong 1 tuần vừa qua, cơn đau khớp gối liên tục ảnh hưởng đến giấc ngủ của bác như thế nào?             | 0,77                   | 0,906                                  | 0,85                   | 0,93                                   |
| 3.Trong 1 tuần vừa qua, cơn đau khớp gối liên tục ảnh hưởng như thế nào đến chất lượng cuộc sống của bác? | 0,76                   | 0,906                                  | 0,85                   | 0,93                                   |
| 4. Trong 1 tuần vừa qua, cơn đau khớp gối liên tục gây khó chịu hay nản trí bác như thế nào?              | 0,87                   | 0,9                                    | 0,85                   | 0,93                                   |
| 5.Trong 1 tuần vừa qua, cơn đau khớp gối liên tục khiến bác lo lắng và buồn                               | 0,74                   | 0,907                                  | 0,79                   | 0,939                                  |

| phiên như thế nào?                                                                                              |              |       |      |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|------|-------|
| <b>Đau cấp</b>                                                                                                  | <b>0,846</b> |       |      |       |
| 1. Trong 1 tuần qua, mức độ mạnh cơn đau khớp gối cấp dữ dội nhất của bạn như thế nào                           | 0,66         | 0,914 | 0,58 | 0,838 |
| 2. Trong 1 tuần vừa qua, tần suất xuất hiện của cơn đau khớp gối cấp như thế nào                                | 0,53         | 0,915 | 0,57 | 0,836 |
| 3. Trong 1 tuần vừa qua, cơn đau khớp gối cấp ảnh hưởng đến giấc ngủ của bác như thế nào?                       | 0,65         | 0,912 | 0,68 | 0,813 |
| 4. Trong 1 tuần vừa qua, cơn đau khớp gối cấp ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống toàn diện của bác như thế nào? | 0,65         | 0,912 | 0,65 | 0,816 |
| 5. Trong 1 tuần vừa qua, cơn đau khớp gối cấp gây khó chịu và làm nản trí bác như thế nào                       | 0,63         | 0,913 | 0,73 | 0,8   |
| 6. Trong 1 tuần vừa qua, cơn đau khớp gối cấp khiến bác lo lắng và buồn phiền như thế nào?                      | 0,56         | 0,915 | 0,67 | 0,815 |
| <b>Tổng</b>                                                                                                     | <b>0,918</b> |       |      |       |

\*Với cả bộ câu hỏi

+ Với các câu hỏi đau cấp hoặc đau liên tục

**Nhận xét:** Hệ số Cronbach's alpha của các câu hỏi đau cấp, đau liên tục và cả thang điểm đau khá cao, lần lượt là 0,846; 0,943 và 0,918. Tương quan biến tổng có giá trị từ 0,73 đến 0,87 cho các câu hỏi điểm đau liên tục và 0,53 đến 0,66 cho các câu hỏi điểm đau cấp.

### 3. Đánh giá tình trạng đau của bệnh nhân THK gối nguyên phát qua chỉ số ICOAP

**Bảng 4: Chỉ số ICOAP ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát (n=59)**

| Câu hỏi                               | Nhỏ nhất | Lớn nhất | $\bar{X} \pm SD$  |
|---------------------------------------|----------|----------|-------------------|
| <b>Điểm đau liên tục</b>              | 0        | 90       | $31,86 \pm 29,81$ |
| Mức độ nặng                           | 0        | 4        | $1,49 \pm 1,34$   |
| Ảnh hưởng đến giấc ngủ                | 0        | 4        | $1,27 \pm 1,3$    |
| Ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống    | 0        | 3        | $1,29 \pm 1,3$    |
| Mức độ gây khó chịu của cơn đau       | 0        | 4        | $1,15 \pm 1,32$   |
| Mức độ chán nản, thất vọng do cơn đau | 0        | 4        | $1,17 \pm 1,34$   |
| <b>Điểm đau cấp</b>                   | 25       | 87,5     | $59,34 \pm 21,29$ |
| Mức độ nặng cơn đau cấp dữ dội nhất   | 2        | 4        | $3,03 \pm 0,72$   |
| Tần suất                              | 1        | 4        | $2,68 \pm 0,82$   |
| Ảnh hưởng đến giấc ngủ                | 0        | 4        | $2,02 \pm 1,42$   |
| Ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống    | 1        | 4        | $2,24 \pm 1,1$    |

|                                       |       |       |                  |
|---------------------------------------|-------|-------|------------------|
| Mức độ gây khó chịu của cơn đau       | 0     | 4     | $2,15 \pm 1,27$  |
| Mức độ chán nản, thất vọng do cơn đau | 0     | 4     | $2,02 \pm 1,34$  |
| <b>Tổng điểm.</b>                     | 18,18 | 77,27 | $47,1 \pm 22,67$ |
| Đau cấp có dấu hiệu báo trước         | 1     | 4     | $3,3 \pm 1,02$   |
| Đau cấp không có dấu hiệu báo trước   | 0     | 4     | $1,27 \pm 1,28$  |

**Nhận xét:** Điểm trung bình và điểm các câu hỏi của đau cấp của nhóm bệnh nhân nghiên cứu lớn hơn điểm của các câu hỏi đau liên tục tương ứng ( $59,34 > 31,86$ ). Trong đó, tần suất xuất hiện các cơn đau cấp có dấu hiệu báo trước nhiều hơn tần suất xuất hiện các cơn đau cấp không có dấu hiệu báo trước gấp hơn 3 lần (3,6 và 1,1).

#### 4. Mối liên quan giữa chỉ số ICOAP với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

#### 5. Bảng 5: Mối liên quan giữa điểm ICOAP và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ( $n=59BN$ )

| Nhóm                         | Số lượng | Điểm ICOAP Trung bình | p     |
|------------------------------|----------|-----------------------|-------|
| Tuổi $\geq 60$               | 36       | 34,26                 | 0,017 |
| Tuổi $< 60$                  | 23       | 23,33                 |       |
| Gầy                          | 3        | 26,33                 | 0,832 |
| Bình thường                  | 25       | 31,4                  |       |
| Thừa cân                     | 31       | 29,23                 |       |
| Phân loại XQuang giai đoạn 1 | 4        | 29,63                 | 0,347 |
| Phân loại XQuang giai đoạn 2 | 24       | 29,92                 |       |
| Phân loại XQuang giai đoạn 3 | 27       | 27,96                 |       |
| Phân loại XQuang giai đoạn 4 | 4        | 44,63                 |       |

**Nhận xét:** Điểm ICOAP trung bình ở nhóm bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi lớn hơn nhóm  $< 60$  tuổi, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,017$  độ tin cậy 95%. Không có sự khác biệt về chỉ số ICOAP ở các nhóm bệnh nhân gầy, cân nặng bình thường, thừa cân béo phì và các nhóm phân độ X Quang với p lần lượt bằng 0,832 và 0,347 độ tin cậy 95%.

## IV. BÀN LUẬN

### 1. Khả năng sử dụng chỉ số ICOAP tại Việt Nam.

Trong bệnh THK gối, đau là triệu chứng hay gặp nhất và là lí do chính khiến bệnh nhân đến viện, 100% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có triệu chứng đau. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trước đó của Phạm Hoài Thu [7] và Bùi Hải Bình [8]. Sự ra đời và phát triển của các phương pháp mới trong điều trị THK gối đòi hỏi cần có công cụ hoàn chỉnh để đánh giá hiệu quả điều trị. Trong đó, giảm đau là mục tiêu

chính nhất của của các phương pháp điều trị [1]. Các thang điểm đau được dùng phổ biến hiện nay như VAS, KOOS, WOMAC chưa đánh giá toàn diện nhất trải nghiệm đau của bệnh nhân. Do đó, các Hiệp hội OARSI và OMERACT đã xây dựng và phát triển chỉ số ICOAP để đánh giá toàn diện tiến triển của đau ở bệnh nhân THK gối, bao gồm mức độ đau, cường độ, tần suất và ảnh hưởng của chúng lên cảm xúc, giấc ngủ và chất lượng cuộc sống [4]. Ra đời năm 2008 đến nay chỉ số ICOAP đã được dịch ra 16 ngôn ngữ, và được phối hợp cùng các thang điểm đau khác

sử dụng rộng rãi để đánh giá hiệu quả các phương pháp điều trị THK gối. Tuy nhiên, ở Việt Nam thang điểm này chưa được đưa vào ứng dụng trên lâm sàng, do đó chúng tôi đã tiến hành chuẩn hóa phiên bản tiếng Việt của chỉ số ICOAP.

Để chuẩn hóa 1 thang điểm, thường sử dụng hệ số Cronbach's alpha, về lý thuyết hệ số này càng cao càng tốt, tuy nhiên khi hệ số này  $> 0,95$  cho thấy nhiều biến trong thang đo không khác biệt gì nhau. Một thang điểm được gọi là thang đo lường tốt khi chỉ số này  $> 0,8$  và các tương quan biến tổng của từng câu hỏi  $> 0,4$ . Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phiên bản tiếng Việt của thang điểm ICOAP đáng tin cậy và hợp lệ với hệ số Cronbach's alpha chung cho cả bộ câu hỏi là 0,918. Hệ số Cronbach's alpha của bộ câu hỏi đau cấp và đau liên tục lần lượt là 0,846 và 0,943. Tỷ lệ ở các câu hỏi riêng lẻ từ 0,53 đến 0,87 không có giá trị nào dưới 0,4. Kết quả này thấp hơn với phiên bản gốc với hệ số Cronbach's alpha chung là 0,93 và cho từng câu hỏi từ 0,54 đến 0,81 và tương tự với các phiên bản ở các nước khác (0,76-0,95) [9]. Điều này có thể do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu có trình độ học vấn thấp, 59,3% bệnh nhân chỉ tốt nghiệp trung học cơ sở, 6,8% bệnh nhân không biết chữ. Tuy nhiên 100% bệnh nhân hoàn thành và hiểu bộ câu hỏi. Điều đó cho thấy, ICOAP là thang điểm dễ đánh giá và có thể áp dụng rộng rãi cho nhiều đối tượng bệnh nhân.

## **2. Khảo sát tình trạng đau của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát qua chỉ số ICOAP và mối liên quan giữa chỉ số ICOAP với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tổng điểm đau trung bình là  $47,1 \pm$

$22,67$ . Điểm đau cấp là  $59,34 \pm 21,29$ , điểm đau liên tục là  $31,86 \pm 29,81$ . Điểm đau cấp cao gần gấp đôi so với điểm đau liên tục. Hầu hết các bệnh nhân đều xuất hiện cơn đau cấp sau các dấu hiệu báo trước như đi lại vận động, nhiều hơn (trung bình 3,3 điểm) những cơn đau cấp không có dấu hiệu báo trước (1,27 điểm). Bên cạnh đó, những ảnh hưởng của cơn đau khớp gối với giấc ngủ, chất lượng cuộc sống và mức độ khó chịu, nản chí của bệnh nhân cũng được phản ánh trong chỉ số ICOAP. Đau trong THK gối do nguyên nhân thần kinh và cơ học. Trong giai đoạn đầu của THK gối đau chủ yếu là do cảm thụ thần kinh tuy nhiên theo thời gian sụn khớp tổn thương ngày càng nặng nề dẫn đến tình trạng bào mòn, bong sụn khớp kèm theo giảm chất lượng dịch khớp, khô khớp làm lộ các đầu mấu thần kinh ở lớp sâu dần, dần tổn thương các sợi thần kinh này. Ngoài ra việc mọc nhiều gai xương làm cho các gai xương này chọc vào màng xương, cân cơ và dây chằng gây kích thích các dây thần kinh gây đau. Lâm sàng bệnh nhân biểu hiện bằng những cơn đau cấp, đau tăng lên khi đi lại vận động hoặc có thể đau mà không có dấu hiệu báo trước kèm theo đó là những cơn đau âm ỉ liên tục. Tuy nhiên dù là nguyên nhân gì, những thay đổi nhận cảm thần kinh đều liên quan chặt chẽ với mức độ đau, mất ngủ ở những bệnh nhân THK gối.

Nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi có điểm ICOAP trung bình lớn hơn nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi. Sự lão hóa là nguyên nhân chính của thoái hóa khớp ở những người trên 60 tuổi. Cùng với sự thay đổi tuổi tác, sự thích ứng của sụn khớp với các tác nhân tác động lên khớp ngày càng giảm, dẫn đến sự hủy hoại sụn khớp. Trong giai đoạn đầu của THK gối đau chủ yếu là do cảm thụ thần kinh tuy nhiên theo thời gian sụn khớp tổn



thương ngày càng nặng nề dẫn đến tình trạng bào mòn, bong sụn khớp kèm theo giảm chất lượng dịch khớp, khô khớp làm lộ các đầu mút thần kinh ở lớp sâu dần dần tổn thương các sợi thần kinh này. Tỷ lệ mắc bệnh THK gối cũng tăng dần theo tuổi.

Nghiên cứu mối liên hệ giữa chỉ số ICOAP và BMI, phân độ trên Xquang cho thấy không có sự khác biệt điểm ICOAP trung bình giữa các nhóm. Sụn không có neuron cảm giác đau nên mất sụn không gây đau. Do đó đau trong THK là từ các cấu trúc bên ngoài. Các neuron thần kinh phân bố trong các cấu trúc của khớp gối như màng hoạt dịch, bao khớp, dây chằng, cơ và xương dưới sụn. Hầu hết đều không thể nhìn thấy được trên phim Xquang, nên những thay đổi nghiêm trọng trên Xquang của bệnh nhân THK không tương quan với mức độ đau [1].

## V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát tình trạng đau của 59 bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát qua chỉ số ICOAP, chúng tôi thu được kết quả sau:

- Thang điểm ICOAP đáng tin cậy và hợp lệ với hệ số Cronbach's alpha cao: Phiên bản tiếng Việt của chỉ số ICOAP có hệ số Cronbach's alpha chung cho cả bộ câu hỏi là 0,918. Hệ số Cronbach's alpha của bộ câu hỏi đau cấp và đau liên tục lần lượt là 0,846 và 0,943. Tổng điểm đau trung bình là  $43,92 \pm 17,97$ . Điểm đau cấp là  $57,64 \pm 16,43$ , điểm đau liên tục là  $27,42 \pm 27,01$ .

- Điểm ICOAP trung bình cao hơn ở nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi ( $p < 0,05$ ) và không có sự khác biệt giữa các nhóm phân loại BMI và trên phân độ Xquang ( $p > 0,05$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Felson D.T. và Neogi T. (2018).** Osteoarthritis. Harrison's Principles of

Internal Medicine. 20, McGraw-Hill Education, New York, NY, 2624-2628.

2. **Hawker G.A., Davis A.M., French M.R. và cộng sự (2008).** Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure – an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*, **16**(4), 409–414.
3. **Lane N.E., Brandt K., Hawker G. và cộng sự. (2011).** OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **19**(5), 478–482.
4. **Hawker G.A., Davis A.M., French M.R. và cộng sự (2008).** Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure – an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*, **16**(4), 409–414.
5. **Glynn L.G., Mustafa A., Casey M. và cộng sự (2018).** Platelet-rich plasma (PRP) therapy for knee arthritis: a feasibility study in primary care. *Pilot and Feasibility Studies*, **4**(1), 93.
6. **Icoap\_users\_guide\_07072010.** Accessed: OARSI. 25/06/2020.
7. **Phạm Hoài Thu (2017).** Nghiên cứu kết quả điều trị bệnh thoái hóa khớp gối bằng liệu pháp mô mỡ tự thân. Luận án tiến sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội, 98-101
8. **Bùi Hải Bình (2016).** Nghiên cứu điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân. Luận án tiến sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội, 99-101
9. **Mehta S.P., Sankar A., Venkataramanan V. và cộng sự (2016).** Cross-cultural validation of the ICOAP and physical function short forms of the HOOS and KOOS in a multi-country study of patients with hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **24**(12), 2077–2081.

## MỐI TƯƠNG QUAN VÀ MỨC ĐỘ THỐNG NHẤT GIỮA SIÊU ÂM VÀ X QUANG TRONG ĐÁNH GIÁ THOÁI HÓA KHỚP GỐI

Nguyễn Đình Khoa\*, Trần Ngọc Hữu Đức\*

### TÓM TẮT

Siêu âm được sử dụng phổ biến trong đánh giá bệnh lý cơ xương khớp, tuy nhiên giá trị của siêu âm trong chẩn đoán thoái hóa khớp trên thực hành lâm sàng còn chưa rõ ràng. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định mối tương quan và mức độ thống nhất về đặc điểm hình ảnh học giữa siêu âm và X quang trong thoái hóa khớp gối. **Đối tượng và Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang trên những bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên, được chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 8/2018 đến tháng 8/2019. Các bệnh nhân được làm siêu âm bằng máy GE LOGIQ V3 và chụp X quang khớp gối. Bề dày lớp sụn phủ lõm cầu đùi và gai xương là các đặc điểm chính được khảo sát trên siêu âm và được so sánh với các đặc điểm tương ứng trên phim X quang. **Kết quả:** Nghiên cứu khảo sát 290 khớp gối ở 145 bệnh nhân, với tuổi trung bình là  $61,7 \pm 9,3$  và nữ chiếm 83,4%. Có mối tương quan thuận giữa bề phân độ dày lớp sụn khảo sát trên siêu âm và bề dày khe khớp trên X quang ( $r_s = 0,3$ ;  $p < 0,01$ ). Tương tự, có mối tương quan thuận giữa phân độ gai xương phát hiện trên siêu âm và X quang ( $r_s = 0,69$ ;  $p < 0,01$  đối với khe khớp trong và  $r_s = 0,47$ ;  $p < 0,01$  đối với khe khớp ngoài). X quang và siêu âm đều phát hiện thấy gai xương ở 129 (44,5%) khớp gối. Siêu âm phát hiện 44 (34,1%) vị trí có gai

xương mà X quang không phát hiện được, trong khi đó chỉ có 17 (13,2%) khớp gối có gai xương trên X quang nhưng lại không phát hiện được trên siêu âm. **Kết luận:** Siêu âm có giá trị trong đánh giá các tổn thương của thoái hóa khớp gối khi so sánh với X quang và là một công cụ tốt để phát hiện các tổn thương sớm của thoái hóa khớp gối như tổn thương sụn và các gai xương kích thước nhỏ.

**Từ khóa:** Thoái hóa khớp gối, siêu âm, X quang

### SUMMARY

#### CORRELATION AND AGREEMENT BETWEEN ULTRASONOGRAPHY AND RADIOGRAPHY IN EVALUATION OF KNEE OSTEOARTHRITIS

Ultrasonography (US) is increasingly used for assessment of various musculoskeletal conditions. However, the value of this tool in diagnosis of osteoarthritis (OA) in clinical practice remains unclear. **Objectives:** To determine the degree of correlation and agreement between the US and conventional radiography in the assessment of knee OA. **Methods:** A cross sectional study was carried out on patients aged 40 years or older, clinically diagnosed with knee OA, at the outpatient Rheumatology Clinic, Cho Ray Hospital from August 2018 to August 2019. All subjects underwent knee radiography and US examination using the GE LOGIQ V3. Ultrasonographic features were then compared with those of radiography. **Results:** 145 patients (83.4 % female) with mean age of 61.7 years were recruited and a total of 290 knee joints were evaluated. There was a positive correlation

\*Khoa Nội Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Chợ Rẫy  
 Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Hữu Đức  
 Email: huuduc1984@gmail.com  
 Ngày nhận bài: 9.6.2020  
 Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020  
 Ngày duyệt bài: 22.6.2020

between the US medial cartilage thickness and the radiographic medial joint space width ( $r_s = 0.3$ ,  $p < 0.01$ ), and between US and radiographic osteophyte grades ( $r_s = 0.69$ ,  $p < 0.01$  for medial joint space and  $r_s = 0.47$ ,  $p < 0.01$  for lateral joint space). Osteophytes were found both on US and X ray in 129 (44.5%) knees. There were 44 (34.1%) sites, where osteophytes were detected on the US but not on radiography, while there were only 17 (13.2%) knees with osteophytes observed on X ray but not on US. **Conclusions:** These results support the validity of US in the assessment of knee OA damages in comparison to conventional radiography. Moreover, US appears to be more sensitive than X-ray in detecting early changes of knee OA such as cartilage damage and mild osteophytes.

**Keywords:** osteoarthritis, ultrasonography, radiography

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp (THK), đặc biệt là khớp gối, là bệnh lý thường gặp, ngày càng phổ biến và là một trong các nguyên nhân gây tàn phế. Trong THK, tổn thương bệnh học sớm và cơ bản nhất là tổn thương sụn khớp. Hiện tại việc chẩn đoán cũng như phân độ, [0] THK gối lâu nay vẫn chỉ dựa các dấu hiệu tổn thương trên X quang là chủ yếu, vốn không cho phép đánh giá trực tiếp các tổn thương sụn. Do đó, vai trò của một công cụ chẩn đoán hình ảnh có thể đánh giá tốt các tổn thương của thoái hóa khớp, nhất là các biến đổi của sụn khớp là hết sức cần thiết. Trong thập kỷ qua, siêu âm ngày càng được sử dụng nhiều trong lĩnh vực cơ xương khớp, trong đó có THK. Đối với khớp gối, siêu âm cho phép quan sát phần lớn cấu trúc sụn lồi cầu đùi, bao hoạt dịch, bao khớp, dây chằng, và gân cơ quanh khớp. Hơn nữa, siêu âm là một thăm dò không xâm lấn, giá thành hợp lý và bác sĩ lâm sàng có thể thực hiện trực

tiếp được. Do đó siêu âm có thể là một công cụ rất tốt để đánh giá các tổn thương của THK gối. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu so sánh siêu âm và X quang quy ước trong đánh giá tổn thương của thoái hóa khớp gối.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**3.1. Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên, khám tại phòng khám Nội Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 8 năm 2018 đến hết tháng 8 năm 2019. Bệnh nhân được chẩn đoán THK gối dựa theo tiêu chuẩn lâm sàng của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) 1991, đồng ý tham gia nghiên cứu. Những bệnh nhân không đứng được hoặc có các bệnh khớp viêm được loại ra khỏi nghiên cứu.

### 3.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Các bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đánh giá về lâm sàng, chụp X quang và siêu âm khớp gối.

X quang khớp gối được chụp ở theo tư thế Lyon Schuss. Phân độ gai xương và hẹp khe khớp theo Tổ chức Nghiên cứu Thoái hóa khớp Thế giới (OARSI). Có gai xương và hẹp khe khớp được định nghĩa là phân độ hẹp khe khớp và gai xương theo OARSI từ độ 1 trở lên.

Siêu âm khớp gối được thực hiện trên máy GE LOGIQ V3, đầu dò thẳng, tần số 10–12 MHz. Kỹ thuật siêu âm được thực hiện theo hướng dẫn của Liên đoàn chống thấp Châu Âu (EULAR) 2017 [8]. Mặt cắt được sử dụng để đánh giá sụn khớp gối là mặt cắt qua rỗng rọc xương đùi (Hình 1A). Mặt cắt được sử dụng để đánh giá gai xương là mặt cắt dọc bên ngoài và bên trong khớp gối (Hình 1B, 1C).

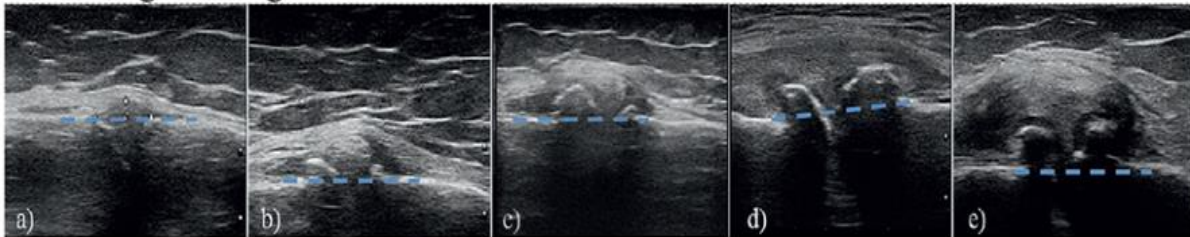


**Hình 1. Các mặt cắt siêu âm sử dụng trong nghiên cứu**

Gai xương và tổn thương sụn trên siêu âm được phân độ theo tác giả Serban [8] (Hình 2). Phân độ gai xương (Hình 2, hàng trên): a) độ 0: không có gai xương; b) độ I: gai xương <2 mm; c) độ II: gai xương 2,1–4 mm; d) độ III: gai xương 4,1–6mm; e) độ IV: gai xương > 6 mm. Phân độ màng sụn khớp (Hình 2,

hàng dưới): a) độ 0: sụn bình thường; b) độ I: bờ sụn khớp không đều; c) độ IIA: mỏng sụn < 50%; d) độ IIB: mỏng sụn > 50%; e) độ III: mất sụn hoàn toàn. Mỏng sụn được định nghĩa là phân độ tổn thương sụn từ độ I trở lên.

#### Phân độ gai xương



#### Phân độ mỏng sụn khớp



**Hình 2. Phân độ gai xương và mỏng sụn khớp trên siêu âm, theo Serban (2016) [8]**

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thu nhận tổng cộng 145 bệnh nhân với 290 khớp gối được khảo sát. Bệnh nhân có tuổi trung bình  $61,7 \pm 9,3$  tuổi, trẻ nhất là 40 tuổi và lớn nhất là 86 tuổi. Nữ giới chiếm 83,4%. Bệnh nhân trong nghiên cứu

có chỉ số khối cơ thể trung vị là 24,30 [21,75; 26,60] kg/m<sup>2</sup>, với tỷ lệ béo phì và thừa cân là 62,8%. Trong nghiên cứu có 120 (41,4%) số khớp gối được khảo sát có tràn dịch khớp trên siêu âm, với bề dày lớp dịch đo được là 0 [0; 5,9] mm.

**Bảng 3.1. Đặc điểm X quang và siêu âm khớp gối**

| <b>X quang (n = 290)</b>         | <b>n (%)</b> | <b>Siêu âm (n = 290)</b>         | <b>n (%)</b> |
|----------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|
| Gai xương                        | 146 (50,3)   | Gai xương                        | 173 (59,7)   |
| Gai khe đùi chày trong           | 128 (44,1)   | Gai khe đùi chày trong           | 160 (55,2)   |
| Phân độ gai xương đùi chày trong |              | Phân độ gai xương đùi chày trong |              |
| Độ 0                             | 162 (55,9)   | Độ 0                             | 130 (44,8)   |
| Độ I                             | 7 (2,4)      | Độ I                             | 17 (5,9)     |
| Độ II                            | 55 (19)      | Độ II                            | 69 (23,8)    |
| Độ III                           | 66 (22,8)    | Độ III                           | 58 (20)      |
|                                  |              | Độ IV                            | 16 (5,5)     |
| Gai khe đùi chày ngoài           | 68 (23,4)    | Gai khe đùi chày ngoài           | 113 (39)     |
| Phân độ gai xương đùi chày ngoài |              | Phân độ gai xương đùi chày ngoài |              |
| Độ 0                             | 222 (76,6)   | Độ 0                             | 177 (61)     |
| Độ I                             | 4 (1,4)      | Độ I                             | 29 (10)      |
| Độ II                            | 32 (11)      | Độ II                            | 69 (23,8)    |
| Độ III                           | 32 (11)      | Độ III                           | 12 (4,1)     |
|                                  |              | Độ IV                            | 3 (1)        |
| Hẹp khe khớp                     | 221 (76,2)   | Mỏng sụn                         | 253 (87,2)   |
| Phân độ hẹp khe khớp             |              | Phân độ mỏng sụn                 |              |
| Độ 0                             | 69 (23,8)    | Độ 0                             | 37 (12,8)    |
| Độ I                             | 111 (38,3)   | Độ I                             | 77 (26,6)    |
| Độ II                            | 60 (20,7)    | Độ Iia                           | 85 (29,3)    |
| Độ III                           | 50 (17,2)    | Độ Iib                           | 35 (12,1)    |
|                                  |              | Độ III                           | 56 (19,3)    |

**Nhận xét:** Gai xương trên X quang gặp trong hơn 50% khe đùi chày trong và gần 25% khe đùi chày ngoài của tổng số khớp gối được khảo sát. Phân độ gai xương thường gặp là độ II và độ III. Hẹp khe khớp gặp ở hơn  $\frac{3}{4}$  số trường hợp. Phân độ hẹp khe khớp thường gặp nhất là độ I. Siêu âm giúp phát hiện gai xương ở gần 60% đối với khe đùi chày trong và gần 40% đối với khe đùi chày ngoài của tổng số khớp gối được khảo sát. Mỏng sụn gặp trong gần 90% số khớp gối.

**Bảng 3.2. Mối tương quan giữa tổn thương sụn trên siêu âm và hẹp khe khớp trên X quang**

| <b>Phân độ hẹp khe khớp trên X quang</b> | <b>Phân độ tổn thương sụn trên siêu âm</b>             |                 |                   |                   |                   |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                          | <b>0 (n=37)</b>                                        | <b>I (n=77)</b> | <b>Ila (n=85)</b> | <b>Iib (n=35)</b> | <b>III (n=56)</b> |
| 0 (n = 69)                               | 10                                                     | 19              | 24                | 9                 | 7                 |
| I (n = 111)                              | 21                                                     | 34              | 36                | 13                | 7                 |
| II (n = 60)                              | 6                                                      | 15              | 18                | 7                 | 14                |
| III (n = 50)                             | 0                                                      | 9               | 7                 | 6                 | 28                |
|                                          | $r_s = 0,3$ ( $p < 0,01$ ) (hệ số tương quan Spearman) |                 |                   |                   |                   |

**Nhận xét:** Có mối tương quan thuận giữa phân độ hẹp khe khớp trên X quang và phân độ mỏng sụn trên siêu âm với  $r_s = 0,3$  ( $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.3. Mối tương quan giữa phân độ gai xương trên siêu âm và trên X quang**

| Phân độ gai xương khe khớp trong           |         |   |    |     | Phân độ gai xương khe khớp ngoài |         |   |    |     |
|--------------------------------------------|---------|---|----|-----|----------------------------------|---------|---|----|-----|
| Siêu âm                                    | X quang |   |    |     | Siêu âm                          | X quang |   |    |     |
|                                            | 0       | I | II | III |                                  | 0       | I | II | III |
| 0 (n=130)                                  | 121     | 2 | 6  | 1   | 0 (n=177)                        | 160     | 2 | 7  | 8   |
| I (n=17)                                   | 11      | 1 | 5  | 0   | I (n=29)                         | 20      | 0 | 7  | 2   |
| II (n=69)                                  | 23      | 3 | 32 | 11  | II (n=69)                        | 36      | 2 | 14 | 17  |
| III (n=58)                                 | 6       | 1 | 11 | 40  | III (n=12)                       | 5       | 0 | 3  | 4   |
| IV (n=16)                                  | 1       | 0 | 1  | 14  | IV (n=3)                         | 1       | 0 | 1  | 1   |
| Tổng                                       | 162     | 7 | 55 | 66  | Tổng                             | 222     | 4 | 32 | 32  |
| r <sub>s</sub> = 0,77 (p<0,01)             |         |   |    |     | r <sub>s</sub> = 0,43 (p<0,01)   |         |   |    |     |
| r <sub>s</sub> : hệ số tương quan Spearman |         |   |    |     |                                  |         |   |    |     |

**Nhận xét:** Có mối tương quan thuận mức độ vừa đến cao có ý nghĩa giữa phân độ gai xương trên siêu âm và trên X quang với  $r_s = 0,77$  ( $p < 0,01$ ) ở khe đùi chày trong và  $r_s = 0,43$  ( $p < 0,01$ ) với khe đùi chày ngoài.

**Bảng 3.4. Mức độ thống nhất giữa X quang (XQ) và siêu âm (SA)**

|                                   | Không mỏng sụn trên SA  | Mỏng sụn trên SA  |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| <b>Không hẹp khe khớp trên XQ</b> | 10                      | 59                |
| <b>Hẹp khe khớp trên XQ</b>       | 27                      | 194               |
| Kappa = 0,03; p = 0,62            |                         |                   |
|                                   | Không gai xương trên SA | Gai xương trên SA |
| <b>Không gai xương trên XQ</b>    | 100                     | 44                |
| <b>Gai xương trên XQ</b>          | 17                      | 129               |
| Kappa = 0,58; p < 0,01            |                         |                   |

**Nhận xét:** Có sự thống nhất giữa X quang và siêu âm trong việc phát hiện gai xương với hệ số Kappa = 0,58;  $p < 0,01$ . Không có sự thống nhất trong việc đánh giá mỏng sụn trên siêu âm và hẹp khe khớp trên X quang. Có 59 trường hợp không hẹp khe khớp trên X quang nhưng có mỏng sụn trên siêu âm.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, bệnh nhân có độ tuổi trung bình là  $61,7 \pm 9,3$  tuổi, nữ giới chiếm 83,4%. Có xấp xỉ 2/3 dân số nghiên cứu có chỉ số khối cơ thể ở mức thừa cân hoặc béo

phì. Các đặc điểm này phù hợp với các đặc điểm dịch tễ học của THK gối như đã mô tả trong y văn.

Hơn 50% bệnh nhân có phân độ gai xương trên X quang là độ 0 (Bảng 1). Tỷ lệ

này thay đổi tùy theo các tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau. Chẳng hạn, Lê Quang Nhứt nhận thấy đa phần bệnh nhân bị THK gối độ 2 [0], do tác giả này khảo sát những bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên, chẩn đoán THK gối theo tiêu chuẩn X quang, trong khi chúng tôi đánh giá những bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên dựa theo tiêu chuẩn lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ có hẹp khe khớp trên X quang lên đến 76,2% cao hơn tỷ lệ gai xương trên X quang (Bảng 1). Điều này gợi ý dấu hiệu hẹp khe khớp dường như nhạy hơn dấu hiệu gai xương trong chẩn đoán THK. Trong y văn ghi nhận THKG thường gặp ở khoang trong hơn là khoang ngoài khe khớp, điều này cũng phù hợp với nhận xét về ưu thế gai xương ở khoang trong như kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng chủ yếu khảo sát hẹp khe khớp trong.

Trên siêu âm, tỷ lệ có gai xương là 59,7% số khớp gối (Bảng 1). Điều này cho thấy siêu âm không kém hơn X quang trong việc phát hiện gai xương. Siêu âm giúp đánh giá tốt bề mặt xương ở các khớp nông như khớp gối, do đó khả năng phát hiện gai xương cao. Một nghiên cứu trước đây của Lê Thị Liễu cho thấy tỷ lệ phát hiện gai xương trên siêu âm của THKG là 53,8% [0] cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Điều thú vị là dù chỉ có xấp xỉ  $\frac{1}{2}$  số khớp gối được khảo sát có gai xương trên X quang, nhưng có đến gần 90% số khớp gối được khảo sát có mỏng sụn khớp. Phân độ mỏng sụn thường gặp nhất là độ 2 (Bảng 1), tương tự như kết quả ghi nhận trong các nghiên cứu của Serban [8] và Okano.

Trong nghiên cứu này, phân độ hẹp khe khớp trên X quang có mối tương quan thuận với phân độ mỏng sụn trên siêu âm với  $r_s$  là 0,3 (Bảng 2). Đồng thời, phân độ gai xương trên X quang cũng tương quan thuận với phân độ gai xương trên siêu âm với  $r_s$  là 0,77 và 0,43 lần lượt ở khe khớp trong và khe khớp ngoài (Bảng 3). Mối tương quan giữa siêu âm và X quang cũng được quan sát thấy trong các nghiên cứu trước đây như nghiên cứu của Okano và Serban [8].

Mặc dù có sự thống nhất giữa siêu âm và X quang trong việc phát hiện gai xương, nhưng lại không thống nhất giữa việc phát hiện hẹp khe khớp trên X quang và mỏng sụn trên siêu âm. Có 59 trường hợp không hẹp khe khớp trên X quang nhưng có mỏng sụn trên siêu âm, và có 44 trường hợp không có gai xương trên X quang nhưng lại có gai xương trên siêu âm. Điều này cho thấy nếu chỉ sử dụng một công cụ là X quang có thể bỏ sót những trường hợp có tổn thương sụn sớm. Điều tương tự cũng được quan sát thấy trong các nghiên cứu trước đây. Chẳng hạn, Okano nhận thấy có 46 trường hợp X quang bình thường nhưng siêu âm phát hiện thấy có gai xương.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy siêu âm không kém hơn X quang trong việc phát hiện gai xương. Tỷ lệ phát hiện mỏng sụn khớp trên siêu âm cũng cao hơn tỷ lệ hẹp khe khớp trên X quang. Phân độ gai xương và mỏng sụn trên siêu âm có tương quan với phân độ gai xương và hẹp khe khớp trên phim X quang. Hiện tượng mỏng sụn trên siêu âm không thống nhất với hẹp khe khớp trên X quang.

Điều này cho thấy siêu âm là một công cụ tốt trong chẩn đoán và đánh giá THK gối trên lâm sàng. Siêu âm được thực hiện bởi các bác sĩ lâm sàng sẽ giúp đánh giá THK gối một cách toàn diện hơn chỉ dựa vào lâm sàng và phim X quang quy ước.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Thị Liễu, Nguyễn Mai Hồng (2009)**, "Nghiên cứu vai trò siêu âm trong chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp gối". Tạp chí Nội khoa, 4/2009, pp. 96-101.
2. **Lê Quang Nhựt, Nguyễn Minh Đức, Cao Thanh Ngọc, Lê Anh Thư (2012)**, "Khảo sát thoái hóa khớp gối ở bệnh nhân cao tuổi tại khoa nội cơ xương khớp Bệnh viện Chợ Rẫy". Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 16 (1), pp. 1-5.
3. **Altman R., Asch E., Bloch D., et al. (1986)**, "Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association". Arthritis Rheum, 29 (8), pp. 1039-49.
4. **Altman R. D., Gold G. E. (2007)**, "Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised". Osteoarthritis Cartilage, 15 Suppl A, pp. A1-56.
5. **Kellgren J. H., Lawrence J. S. (1957)**, "Radiological assessment of osteo-arthritis". Ann Rheum Dis, 16 (4), pp. 494-502.
6. **Moller I., Janta I., Backhaus M., et al. (2017)**, "The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology". Ann Rheum Dis, 76 (12), pp. 1974-1979.
7. **Okano T., Filippucci E., Di Carlo M., et al. (2016)**, "Ultrasonographic evaluation of joint damage in knee osteoarthritis: feature-specific comparisons with conventional radiography". Rheumatology (Oxford), 55 (11), pp. 2040-2049.
8. **Serban O., Porojan M., Deac M., Cozma F., Solomon C., et al. (2016)**, "Pain in bilateral knee osteoarthritis - correlations between clinical examination, radiological, and ultrasonographical findings". Med Ultrason, 18 (3), pp. 318-25.



## NỒNG ĐỘ LEPTIN HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT MẮC HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

Nguyễn Thị Thanh Mai\*, Đào Hùng Hạnh\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** So sánh nồng độ leptin huyết tương trong 3 nhóm: bệnh nhân thoái hóa khớp gối (THKG) có hội chứng chuyển hóa (HCCH), THKG không có HCCH và nhóm chứng. Xác định điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH.

**Đối tượng và phương pháp:** nhóm bệnh có 164 bệnh nhân THKG nguyên phát và nhóm chứng có 78 người khỏe mạnh, định lượng nồng độ leptin huyết tương bằng phương pháp ELISA.

**Kết quả:** trung vị, khoảng tứ phân vị nồng độ leptin huyết tương ở bệnh nhân THKG là 9,5 (5,8 - 14,3) ng/mL, cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng là 0,5 (0,3 - 0,7) ng/mL ( $p < 0,001$ ). Nồng độ leptin có xu hướng giảm dần trong ba nhóm: THKG mắc HCCH, THKG không mắc HCCH và nhóm chứng ( $p < 0,001$ ). Điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH trong nhóm nam THKG là 5,5 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,892, trong nhóm nữ là 8,7 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,643 ( $p < 0,01$ ).

**Kết luận:** Tăng nồng độ leptin huyết tương ở nhóm THKG mắc HCCH. Điểm cắt nồng độ leptin huyết tương có giá trị dự báo nguy cơ mắc HCCH ở người THKG.

**Từ khóa:** Thoái hóa khớp gối, hội chứng chuyển hóa, nồng độ leptin huyết tương.

### SUMMARY

#### PLASMA LEPTIN LEVELS IN PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

**Objectives:** to compare plasma leptin levels in 3 groups: knee osteoarthritis (KOA) with metabolic syndrome (MetS), KOA without MetS and controls. **Subjects and methods:** 164 patients with primary knee osteoarthritis according to the criteria of ACR 1991 and 78 healthy people were included and plasma leptin levels were measured by ELISA. **Results:** medium (Q1 - Q3) plasma leptin levels were 9.5 (5.8 - 14.3) ng/mL, significantly higher than controls 0.5 (0.3 - 0.7) ng/mL ( $p < 0.001$ ). Leptin levels tended to decrease gradually in 3 groups: KOA with Mets, KOA without MetS and controls ( $p < 0.001$ ). The cut-off point of leptin levels predicted for MetS was 5.5 ng/mL (in men KOA) with AUC 0.892, it was 8.7 ng/mL (in women KOA) with AUC 0.643 ( $p < 0.01$ ). **Conclusions:** increased plasma leptin levels in primary KOA patients with MetS. The cut-off point of plasma leptin levels have a forecast value that predicts a patient with KOA may suffer from MetS.

**Keywords:** Knee osteoarthritis, metabolic syndrome, plasma leptin levels.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp (THK) là bệnh rất phổ biến, ảnh hưởng đến khoảng 15% dân số. Trước đây THK được cho là hậu quả hao mòn cơ học trong tiến trình lão hóa thông

\*Bệnh viện Bạch Mai.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Mai  
Email: maibmh@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

thường. Hiện nay, người ta nhận thấy cơ chế bệnh sinh của THK phức tạp hơn, là sự tương tác giữa các yếu tố cơ sinh học và viêm mạn tính cấp độ thấp. Hội chứng chuyển hóa (HCCH) gồm các đặc trưng: béo phì, kháng insulin, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp (THA), trong đó béo phì là yếu tố quan trọng nhất. Tỷ lệ HCCH ở nhóm mắc THK là 59%, cao hơn nhóm không mắc là 23%. Béo phì gây THKG thông qua cơ chế tăng tải trọng cơ học và viêm mạn tính cấp độ thấp, trong đó nổi bật nhất là leptin - một adipocytokine có nguồn gốc chủ yếu từ mô mỡ trắng, đồng thời là một cytokine gây viêm có vai trò chủ đạo duy trì viêm loét sụn, suy thoái chất nền [1]. Leptin có vai trò chuyển hóa năng lượng (tác dụng trung ương); gây viêm và miễn dịch... (tác dụng ngoại vi). Kháng leptin là tác động của leptin gây giảm ăn, giảm cân bị thất bại ở những người thừa cân béo phì khi nồng độ leptin tăng. Ở người béo phì, nồng độ leptin tăng tương quan với khối mỡ nhưng không giảm được cân nặng, khi đó leptin có tác dụng của cytokine gây viêm mạn tính cấp độ thấp. Leptin tác động kép trên cả quá trình đồng hóa và dị hóa sụn, vẫn còn tranh cãi leptin gây thoái hóa hay sửa chữa sụn. Leptin kích thích cốt hóa nội sụn, tăng sinh tạo cốt bào, tổng hợp collagen, khoáng hóa xương. Trên hệ cơ, nồng độ leptin cao là yếu tố tiên lượng suy giảm chức năng vận động một số cơ. Nồng độ leptin tăng trong HCCH, liên quan đến béo phì và kháng insulin. Nghiên cứu nồng độ leptin huyết tương ở bệnh nhân THKG là cần thiết, chúng tôi thực hiện

nghiên cứu này nhằm so sánh nồng độ leptin huyết tương trong 3 nhóm: bệnh nhân THKG có HCCH, THKG không có HCCH và nhóm chứng. Xác định điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

**2.1. Đối tượng:** Bệnh nhân khám ngoại trú tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu bệnh viện Bạch Mai từ 01/2014 đến 04/2019. Chẩn đoán THKG nguyên phát theo ACR 1991, đồng ý tham gia nghiên cứu. Loại trừ các BN mắc THKG thứ phát và các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một giá trị trung bình trong quần thể.

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \times \sigma^2}{d^2}$$

$d = 5\%$ ,  $\alpha = 0,05$ ,  $\sigma = 0,3$  [2] vậy  $n = 138,3$ . Chúng tôi chọn nhóm bệnh có 164 bệnh nhân THKG và nhóm chứng 78 người khỏe mạnh không mắc cả THK và HCCH.

- Lưu huyết tương ở nhiệt độ  $-80^{\circ}\text{C}$ . Xét nghiệm leptin bằng phương pháp ELISA, bộ kit Human Leptin ELISA của hãng Sigma, tại labo sinh lý bệnh Học viện Quân Y.

**2.3. Xử lý số liệu:** Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. So sánh hai trung vị của hai biến định lượng phân phối không chuẩn bằng test Mann Whitney U. Đánh giá năng lực chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào đường cong ROC. So sánh có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

#### 3.1. Nồng độ leptin huyết tương ở bệnh nhân THK gối

**Bảng 3.1. So sánh đặc điểm nhóm bệnh và nhóm chứng**

| Tiêu chí                 | Nhóm bệnh  | Nhóm chứng | p       |
|--------------------------|------------|------------|---------|
| Giới nữ                  | 86,0%      | 85,9%      | > 0,05  |
| Tuổi (năm)               | 57,7 ± 8,1 | 37,2 ± 9,8 | < 0,001 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,4 ± 3,5 | 20,8 ± 1,4 | < 0,001 |
| Tỉ lệ HCCH               | 51,8%      | 0%         | < 0,001 |

**Nhận xét:** Nhóm bệnh tương đồng với nhóm chứng về tỉ lệ giới, nhưng khác biệt về tuổi, BMI và tỉ lệ mắc HCCH. Tỉ lệ HCCH trong nhóm bệnh là 51,8%, nhóm chứng được lựa chọn khỏe mạnh nên không có ai mắc HCCH.

**Bảng 3.2. Nồng độ leptin theo giới trong nhóm bệnh**

| Tiêu chí (n = 164) |                  | Tổng (n = 164) | Nam (n = 23) | Nữ (n = 141) | p       |
|--------------------|------------------|----------------|--------------|--------------|---------|
| Leptin (ng/mL)     | Trung vị         | 9,5            | 4,0          | 10,6         | < 0,001 |
|                    | Q1 - Q3          | 5,8 - 14,3     | 0,9 - 10,4   | 6,3 - 14,9   |         |
|                    | $\bar{X} \pm SD$ | 11,5 ± 10,0    | 5,7 ± 5,9    | 12,4 ± 10,3  |         |
|                    | Min - Max        | 0,07 - 75,8    | 0,07 - 23,0  | 0,07 - 75,8  |         |

**Nhận xét:** Nhóm bệnh, giá trị trung vị nồng độ leptin ở nhóm nữ cao hơn nhóm nam với p < 0,001

**Bảng 3.3. Nồng độ leptin của nhóm chứng**

| Tiêu chí       |                  | Tổng (n = 78) | Nam (n = 11) | Nữ (n = 67) | p       |
|----------------|------------------|---------------|--------------|-------------|---------|
| Leptin (ng/mL) | Trung vị         | 0,5           | 0,1          | 0,5         | < 0,001 |
|                | Q1 - Q3          | 0,3 - 0,7     | 0,03 - 0,2   | 0,4 - 0,8   |         |
|                | $\bar{X} \pm SD$ | 0,5 ± 0,4     | 0,1 ± 0,2    | 0,6 ± 0,3   |         |
|                | Min - Max        | 0,003 - 2,4   | 0,003 - 0,5  | 0,05 - 2,4  |         |

**Nhận xét:** Nhóm chứng, giá trị trung vị nồng độ leptin ở nhóm nữ cao hơn nhóm nam với p < 0,001

**Bảng 3.4. So sánh nồng độ leptin giữa THKG mắc HCCH, THKG không mắc HCCH và nhóm chứng**

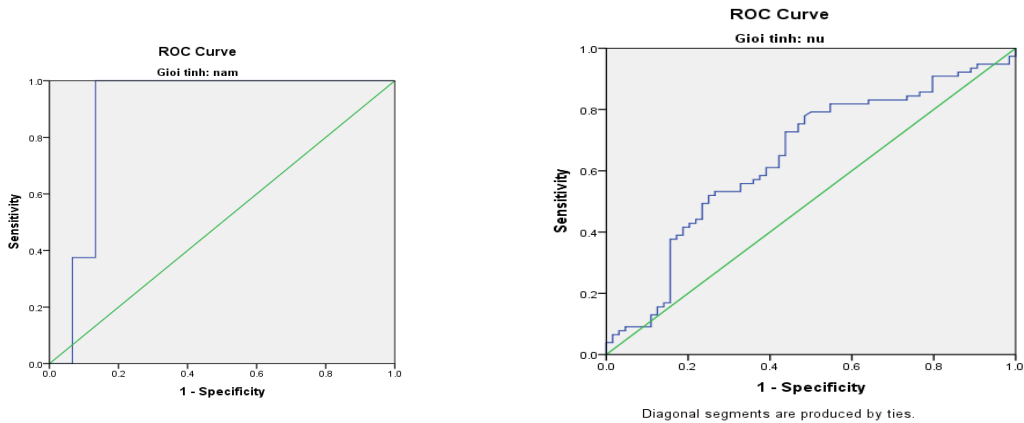
| Tiêu chí       |                    | THKG mắc HCCH (n = 85) | THKG không HCCH (n = 79) | Nhóm chứng (n = 78) | p       |
|----------------|--------------------|------------------------|--------------------------|---------------------|---------|
| Leptin (ng/mL) | Trung vị (Q1 - Q3) | 11,6 (8,7 - 15,7)      | 7,7 (3,9 - 11,4)         | 0,5 (0,3 - 0,7)     | < 0,001 |

**Nhận xét:** Nồng độ leptin có xu hướng giảm dần trong ba nhóm: THKG mắc HCCH, THKG không mắc HCCH và nhóm chứng với p < 0,001.

### 3.2. Điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH

**Bảng 3.5. Điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH ở người THKG**

| Leptin       | Điểm cắt | AUC   | 95% CI        | p      | Độ nhạy | Độ đặc hiệu |
|--------------|----------|-------|---------------|--------|---------|-------------|
| Nam (n = 23) | 5,5      | 0,892 | 0,744 - 1,000 | < 0,01 | 1,000   | 0,867       |
| Nữ (n = 141) | 8,7      | 0,643 | 0,550 - 0,736 | < 0,01 | 0,779   | 0,516       |



**Nhận xét:** nam có nồng độ leptin huyết tương 5,5 ng/mL và nữ có nồng độ leptin huyết tương 8,7 ng/mL lần lượt là các giá trị điểm cắt có giá trị dự báo mắc HCCH ở người THKG ( $p < 0,01$ ).

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung

Nhóm bệnh là các bệnh nhân THKG. Nhóm chứng là người khỏe mạnh không bị THK, BMI trong giới hạn bình thường, không mắc HCCH. Vì những điều kiện khắt khe này nên chúng tôi phải chọn nhóm chứng ở các đối tượng trẻ tuổi đi kiểm tra sức khỏe, không có bất kỳ biểu hiện gì bất thường về cơ xương khớp. Chúng tôi lựa chọn 2 nhóm tương đồng về tỉ lệ giới (tỉ lệ nữ lần lượt là 86,0% và 85,9%). Đây là nghiên cứu về leptin ở người lớn, sau khi trưởng thành nồng độ leptin không bị ảnh hưởng bởi tuổi, chủng tộc, nhưng bị ảnh hưởng bởi giới - phụ nữ có nồng độ leptin cao hơn nam giới do đáp ứng với estrogen. [3]. Do đó, nhóm chứng và nhóm bệnh tương đồng về giới, còn tuổi nhóm chứng thấp hơn nhóm bệnh là điều chấp nhận được.

### 4.2. Nồng độ leptin huyết tương ở bệnh nhân THK gỏi

#### 4.2.1. So sánh nồng độ leptin huyết tương giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Trong nhóm bệnh, nồng độ leptin có giá trị trong phạm vi rộng, từ 0,07 ng/mL đến 75,8 ng/mL, trung vị 9,5 ng/mL; khoảng tứ phân vị 5,8 - 14,3 ng/mL; trung bình  $11,5 \pm 10,0$  ng/mL (Bảng 3.2). Nghiên cứu của Zheng S. và cs [4] trên 205 bệnh nhân THKG người Trung Quốc có BMI tương tự và có leptin trung bình tương tự nghiên cứu của chúng tôi là  $10,65 \pm 13,10$  ng/mL. Kết quả xét nghiệm leptin của chúng tôi thấp hơn đa số các kết quả đã được công bố, có lẽ do sự khác biệt về mức độ béo phì, BMI trung bình trong các nghiên cứu này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, mà nồng độ leptin tăng tương quan với độ béo phì.

Nồng độ leptin trong nhóm bệnh và nhóm chứng trong hai bảng 3.2 và bảng 3.3 thấy leptin ở nhóm nữ đều cao hơn nhóm nam, điều này phù hợp với tất cả các nghiên cứu là nồng độ leptin khác biệt theo giới, nữ cao hơn nam, do đáp ứng với estrogen và do thành phần cấu trúc cơ thể tỉ lệ mỡ ở nữ cao hơn nam giới.

Bảng 3.4, nồng độ leptin cao nhất ở nhóm THK mắc HCCH, cao hơn nhóm THK không mắc HCCH, thấp nhất ở nhóm chứng khỏe mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Điều này cho thấy leptin có vai trò trung gian trong mối quan hệ giữa leptin với HCCH và leptin với THK. Năm 2003, Dumond H. và cs [1] là người đầu tiên phát hiện leptin đóng vai trò then chốt trong sinh lý bệnh THK vì nó điều chỉnh chức năng tế bào sụn và chuyển hóa xương. Leptin có kích thước nhỏ nên khuếch tán được qua màng hoạt dịch, nồng độ leptin dịch khớp tương quan với BMI. Leptin kích thích tổng hợp proteoglycan làm tăng tổng hợp sụn, góp phần hình thành gai xương theo cách gián tiếp kích thích yếu tố tăng trưởng hoặc trực tiếp gây calci hóa nội sụn. Năm 2009, Griffin T.M. và cs [5] thấy béo phì phải thông qua chất trung gian leptin mới gây ra THK, không có leptin, béo phì đơn độc không đủ gây ra viêm hệ thống, không thay đổi hình thái xương dưới sụn và không hình thành THKG. Năm 2012, Karvonen-Gutierrez C.A. và cs thấy ở phụ nữ béo phì, cứ tăng 5 ng/mL leptin làm tăng 1,28 lần OR mắc THKG được chẩn đoán dựa trên XQ. Ngược lại, ở nhóm nam, nồng độ leptin có liên quan nghịch với xuất hiện THKG được chẩn đoán dựa trên XQ. Như vậy, các yếu tố chuyển hóa tác động đến THKG độc lập với béo phì, khác nhau giữa nam và nữ. Tăng leptin có liên quan đến tăng tỉ lệ THKG ở phụ nữ và

nồng độ leptin có liên quan đến lượng mỡ dưới da (xu hướng phân bố mỡ ưu thế ở phụ nữ). Nồng độ leptin tương quan với HCCH và là yếu tố nguy cơ quan trọng với THKG ở nhóm nữ. Năm 2017, Manoy P. và cs thấy nồng độ leptin, insulin tăng nhóm nữ THKG có HCCH so với nhóm THK không có HCCH, tương tự với kết quả của chúng tôi.

#### 4.2.2. Điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH

Chúng tôi tiến hành đánh giá giá trị của xét nghiệm định lượng nồng độ leptin huyết tương trong chẩn đoán HCCH ở bệnh nhân THKG nguyên phát thông qua phân tích đường cong ROC, bảng 3.5. Trong nhóm bệnh nhân nam THKG, điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH là 5,5 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,892; độ nhạy là 100%; độ đặc hiệu là 86,7% và  $p < 0,01$ . Trong nhóm bệnh nhân nữ THKG, điểm cắt nồng độ leptin dự báo mắc HCCH là 8,7 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,643; độ nhạy là 77,9%; độ đặc hiệu là 51,6% và  $p < 0,01$ .

Kết quả này chỉ ra rằng, nếu bệnh nhân THKG, có tăng vòng eo, nhưng chưa đủ tiêu chuẩn mắc HCCH (theo IDF) chúng ta nên định lượng nồng độ leptin huyết tương để dự báo nguy cơ người này có mắc HCCH hay không. Nếu có thì cần tích cực điều chỉnh lối sống để không trở thành HCCH thực sự. Leptin dự đoán xuất hiện HCCH độc lập với bệnh béo phì. Leptin tăng trong HCCH, tương quan với số lượng các thành phần của HCCH và với vòng eo. Nghiên cứu InCHIANTI thấy nồng độ leptin liên quan với HCCH ở cả nhóm bệnh nhân béo phì và không béo phì. Lee và cs thấy tương quan thuận giữa leptin và vòng eo; giữa leptin và số lượng các thành phần HCCH. Yun và cs thấy tăng leptin khi số lượng các thành phần

HCCH tăng, một cách độc lập với BMI, giảm leptin có tác dụng bảo vệ, dù cân nặng có giảm hoặc không. Năm 2011, Yadav A. và cs thấy leptin tương quan thuận với các chỉ số vòng eo, BMI, HOMA-IR, triglyceride và tương quan nghịch với HDL-C. Năm 2012, Chiu F.H. và cs [119] thấy ở người Đài Loan trưởng thành, nồng độ leptin thay đổi liên quan đến số lượng các thành phần HCCH, ở cả hai giới. Năm 2012, Martins M.C. và cs thấy tương quan thuận giữa leptin và béo phì, insulin, HOMA-IR, tương quan yếu với các thành phần còn lại của HCCH.

## V. KẾT LUẬN

Giá trị trung vị, khoảng tứ phân vị (Q1 - Q3) của nồng độ leptin huyết tương ở nhóm bệnh là 9,5 (5,8 - 14,3) ng/mL cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng là 0,5 (0,3 - 0,7) ng/mL với  $p < 0,001$ . Nồng độ leptin cao nhất ở nhóm THKG mắc HCCH và thấp nhất nhóm chứng là người khỏe mạnh ( $p < 0,001$ ). Điểm cắt nồng độ leptin có giá trị dự báo mắc HCCH trong nhóm nam THKG là 5,5 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,892, trong nhóm nữ là 8,7 ng/mL với diện tích dưới đường cong là 0,643 ( $p < 0,01$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dumond H., Presle N., Terlain B., et al. (2003).** Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 48(11):3118-3129.
2. **Ruhl C.E., Everhart J.E. (2001).** Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *The American journal of clinical nutrition*. 74(3):295-301.
3. **Mantzoros C. Physiology of leptin (2017)** [https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-leptin?search=leptin&source=search\\_result&selectedTitle=1~89&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H37639751](https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-leptin?search=leptin&source=search_result&selectedTitle=1~89&usage_type=default&display_rank=1#H37639751).
4. **Zheng S., Xu J., Xu S., et al. (2016).** Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 45(3):224-229.
5. **Griffin T.M., Huebner J.L., Kraus V.B., et al. (2009).** Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 60(10):2935-2944.

## NỒNG ĐỘ CÁC INTERLEUKIN 1 $\beta$ , 4, 6, 8 TRONG HUYẾT THANH VÀ DỊCH KHỚP Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI TẠI KHOA KHỚP, BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Nguyễn Thị Thanh Hương\*, Nguyễn Thị Phụng\*,  
Nguyễn Ngọc Châu\*, Nguyễn Huy Thông\*, Bùi Công Sỹ\*

### TÓM TẮT

Thoái hóa khớp ngày càng trở thành gánh nặng với nền y tế. Nghiên cứu nhằm khảo sát nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) trong huyết thanh và dịch khớp cũng như mối liên quan với một số đặc điểm của bệnh nhân thoái hóa khớp gối có tràn dịch. Kết quả: Sự khác biệt về nồng độ IL-1  $\beta$ , 4, 8 trong huyết thanh và dịch khớp. Nồng độ IL-6 dịch khớp cao hơn huyết thanh có ý nghĩa thống kê. IL-6 dịch khớp ở nhóm bệnh nhân thừa cân, béo phì cao hơn so với nhóm không thừa cân, có tương quan thuận với VAS ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ). Nồng độ IL-4 dịch khớp ở nhóm tổn thương Xquang giai đoạn 2 cao hơn ở giai đoạn 3 ( $5,08 \pm 7,86$  pg/ml so với  $1,53 \pm 0,57$  pg/ml).

**Từ khóa:** Thoái hóa khớp, Interleukin, dịch khớp.

### SUMMARY

**INVESTIGATE THE  
CONCENTRATION OF INTERLEUKIN  
(1 $\beta$ , 4, 6, 8) IN SERUM AND SYNOVIAL  
FLUID OF KNEE OSTEOARTHRITIS  
PATIENT AT RHEUMATOLOGIST  
DEPARTMENT OF 103 MILITARY  
HOSPITAL**

\*Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Hương  
Email: thanhhuong0993@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 20.6.2020

Osteoarthritis is becoming a burden to the health sector. The study aimed to investigate the concentration of Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) in serum and synovial fluid as well as in relation to some characteristics of osteoarthritis patients with effusion. Results: Differences in concentration of IL-1 $\beta$ , 4, 8 in serum and synovial fluid. IL-6 concentration of synovial fluid was significantly higher than serum. IL-6 synovial fluid in the overweight and obese group was higher than the non-overweight group, positively correlated with VAS ( $r = 0.37$ ;  $p < 0.05$ ). IL-4 concentration of synovial fluid in the lesion X-ray group was higher than in stage 3 ( $5.08 \pm 7.86$  pg / ml compared to  $1.53 \pm 0.57$  pg / ml).

**Keywords:** Osteoarthritis, Interleukin, synovial fluid.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hoá khớp là một trong những bệnh lý mạn tính phổ biến trên thế giới. Tại Việt Nam, thoái hóa khớp chiếm 57,4% số bệnh nhân điều trị nội viện [1]. Biến đổi sớm nhất của thoái hóa khớp là ở sụn khớp, sau đó ở bề mặt khớp và hình thành các gai xương gây biến dạng, hạn chế vận động khớp và tàn phế. Thoái hóa khớp có thể gây nên những cơn đau mạn tính và rối loạn lo âu, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [2]. Mặc dù thoái hóa khớp được coi như một bệnh lý khớp không viêm tuy nhiên đã có những dữ liệu đáng kể cho thấy

vai trò của các dấu ấn sinh học (cytokine gây viêm) có nguồn gốc từ màng hoạt dịch và tế bào sụn đến tổn thương phá hủy sụn trong cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra vai trò quan trọng trong sinh bệnh học thoái hóa khớp gối của các cytokine này: Trong khi Interleukin – 4 tác động giảm trực tiếp bài tiết các cytokine khác, đồng thời tác động giảm bài tiết các chất trung gian gây viêm khác như PGE2, COX-2, PLA2... thì Interleukin – 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) đóng vai trò như một yếu tố thúc đẩy sự phá hủy sụn, Interleukin – 6 làm giảm sản xuất collagen và tăng sản xuất enzym từ nhóm MMP gây ra những biến đổi trong lớp xương dưới sụn. Vai trò của Interleukin – 8 trong sinh bệnh học thoái hóa khớp gối chưa rõ ràng, tuy nhiên có thể được áp dụng như một dấu hiệu cảnh báo trong quá trình điều trị hoặc kiểm soát sự ổn định của thoái hóa khớp gối [3, 4, 5]. Ở Việt Nam đã có những công trình nghiên cứu bước đầu đánh giá vai trò của các cytokine trong cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp gối, ảnh hưởng đến sự mất cân bằng giữa bảo vệ và phá hủy sụn khớp. Tuy nhiên, chưa có công trình nào đi sâu nghiên cứu nồng độ các Interleukin - 1 $\beta$ , 4, 6, 8 ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Nghiên cứu nhằm: Khảo sát nồng độ các Interleukin - 1 $\beta$ , 4, 6, 8 trong huyết thanh và dịch khớp đồng thời tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ các Interleukin này trong huyết thanh, dịch khớp với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

36 bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa khớp gối đang điều trị tại khoa Khớp - Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8/2018 đến tháng 8/2019.

#### Tiêu chuẩn lựa chọn

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) năm 1991.

#### Tiêu chuẩn loại trừ

- Thoái hóa khớp thứ phát: Viêm khớp dạng thấp, gút mạn tính...
- Mắc các bệnh nội tiết, gan, thận mạn tính, bệnh tâm thần, bệnh ngoại khoa, viêm cấp tính, nhiễm trùng, bệnh ác tính...
- Sử dụng thuốc kháng Interleukin, Corticoid và các thuốc chống viêm giảm đau non-steroid khác trong vòng 1 tháng.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, phân tích.

Chọn mẫu: 36 bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa khớp gối đang điều trị tại khoa Khớp - Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8/2018 đến tháng 8/2019.

Chỉ tiêu đánh giá kết quả: Chiều cao, cân nặng, chỉ số khối BMI; Thời điểm mắc bệnh; Số, vị trí khớp gối đau; Mức độ đau theo thang điểm VAS; Tổn thương khớp gối trên phim Xquang, siêu âm khớp gối; Định lượng các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) trong huyết thanh và dịch khớp gối bằng Bộ kit xét nghiệm Human 13-Plex Human ProcartaPlex™ Panel 2, Platinum (được thực hiện tại Bộ môn – Khoa Miễn dịch, Học viện Quân Y).



### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

| Chỉ tiêu                  |            | Số lượng (n) | Tỷ lệ % | $\bar{X} \pm SD$  |
|---------------------------|------------|--------------|---------|-------------------|
| Tuổi                      | <60        | 8            | 22,2    | 66,53 $\pm$ 9,07  |
|                           | $\geq 60$  | 28           | 77,8    |                   |
| Giới                      | Nam        | 11           | 31      | 71,09 $\pm$ 10,21 |
|                           | Nữ         | 25           | 69      | 64,52 $\pm$ 7,93  |
| BMI                       | < 18,5     | 2            | 5,6     | 22,98 $\pm$ 3,02  |
|                           | 18,5 – 23  | 15           | 41,7    |                   |
|                           | $\geq 23$  | 19           | 52,8    |                   |
| Thời gian phát hiện bệnh* | Nam        |              |         | 34,76 $\pm$ 45,67 |
|                           | Nữ         |              |         | 32,73 $\pm$ 51,07 |
|                           | Trung bình |              |         | 34,14 $\pm$ 46,65 |

\*p> 0,05

**Nhận xét:** Độ tuổi của các đối tượng nghiên cứu chủ yếu trên 60 tuổi. Tuổi trung bình của cả nhóm đối tượng nghiên cứu là 66,53  $\pm$  9,07. Nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn so với nam giới (69%). BMI của nhóm đối tượng nghiên cứu là 22,98 kg/m<sup>2</sup>. Có 19 bệnh nhân (52,8%) thừa cân (BMI  $\geq$  23). Sự khác biệt về thời gian phát hiện bệnh của hai giới không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**Bảng 3.2. Đánh giá mức độ đau khớp theo chỉ số VAS**

| Chỉ tiêu                         | Đối tượng NC       | Mức đau (VAS)   | p      |
|----------------------------------|--------------------|-----------------|--------|
| Số khớp gối đau                  | 1 (n = 14; 38,9%)  | 3,47 $\pm$ 0,72 | < 0,05 |
|                                  | 2 (n = 22; 61,1%)  | 4,18 $\pm$ 0,87 |        |
| Nhóm tuổi                        | < 60 (n = 8)       | 3,86 $\pm$ 0,90 | > 0,05 |
|                                  | $\geq 60$ (n = 28) | 3,91 $\pm$ 0,89 |        |
| Giới                             | Nam (n = 11)       | 3,67 $\pm$ 0,90 | > 0,05 |
|                                  | Nữ (n = 25)        | 4,00 $\pm$ 0,91 |        |
| Giai đoạn tổn thương trên Xquang | 1 (n=1; 2,8%)      | 3,8 $\pm$ 0,00  | > 0,05 |
|                                  | 2 (n=25; 69,4%)    | 3,89 $\pm$ 0,86 |        |
|                                  | 3 (n=10; 27,8%)    | 3,94 $\pm$ 1,02 |        |
|                                  | 4 (n=0; 0%)        |                 |        |

**Nhận xét:** Chủ yếu bệnh nhân đau ở cả 2 khớp gối. Không có sự khác biệt về mức đau theo VAS giữa các nhóm tuổi, giới. Tổn thương khớp độ 2 trên X-quang chiếm tỷ lệ cao nhất (69,4%), không có sự khác biệt về mức đau giữa các nhóm bệnh nhân theo giai đoạn X-quang.

#### 2. Nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) của các đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.3. So sánh nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) trong huyết thanh với dịch khớp**

| Cytokine (pg/ml)                     | Huyết thanh     | Dịch khớp           | p      |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------|--------|
| <b>IL-1<math>\beta</math></b> (n=35) | 1,34 $\pm$ 5,31 | 0,76 $\pm$ 2,44     | >0,05  |
| <b>IL-4</b> (n=36)                   | 1,82 $\pm$ 2,63 | 3,98 $\pm$ 6,73     | > 0,05 |
| <b>IL-6</b> (n=36)                   | 4,43 $\pm$ 3,97 | 609,54 $\pm$ 929,26 | < 0,01 |
| <b>IL-8</b> (n=35)                   | 19,2 $\pm$ 44,5 | 82,63 $\pm$ 234,78  | <0,05  |

**Nhận xét:** Nồng độ IL-6, 8 trong dịch khớp của đối tượng nghiên cứu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trong huyết thanh ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về nồng độ IL-1 $\beta$ , 4 trong dịch khớp và huyết thanh ở đối tượng nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.4. Nồng độ các Interleukin (4, 6) theo giới, nhóm tuổi**

| Nồng độ | Giới tính            |                     | Nhóm tuổi            |                     |
|---------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|         | Nam                  | Nữ                  | < 60                 | $\geq 60$           |
| IL6 HT  | 4,00 $\pm$ 1,11      | 3,67 $\pm$ 0,00     | 3,67                 | 3,81 $\pm$ 0,72     |
| IL6 DK  | 693,18 $\pm$ 1373,67 | 572,74 $\pm$ 684,43 | 855,89 $\pm$ 1374,33 | 539,15 $\pm$ 778,82 |
| IL4 HT  | 1,18 $\pm$ 0,00      | 2,10 $\pm$ 3,13     | 1,18 $\pm$ 0,00      | 2,00 $\pm$ 2,97     |
| IL4 DK  | 3,51 $\pm$ 6,57      | 4,19 $\pm$ 6,92     | 7,40 $\pm$ 8,96      | 3,01 $\pm$ 5,78     |
| p       | > 0,05               |                     | > 0,05               |                     |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt giữa nồng độ IL-4, 6 HT và IL-4, 6 DK ở bệnh nhân nam so với bệnh nhân nữ, cũng như ở 2 nhóm tuổi ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.5. Nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 8) theo nhóm tuổi**

| Nồng độ<br>Nhóm tuổi | IL-1 $\beta$                        |                 | IL-8                                |                    |
|----------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|--------------------|
|                      | Huyết thanh                         | Dịch khớp       | Huyết thanh                         | Dịch khớp          |
| $\leq 60$ (n1 = 11)  | 3,24 $\pm$ 9,27                     | 1,13 $\pm$ 2,57 | 10,16 $\pm$ 15,27                   | 43,06 $\pm$ 33,92  |
| 61-70 (n2 = 14)      | 0,63 $\pm$ 1,23                     | 0,9 $\pm$ 3,16  | 23,75 $\pm$ 58,37                   | 133,5 $\pm$ 368,72 |
| >70 (n3 = 10)        | 0,26 $\pm$ 0,64                     | 0,15 $\pm$ 0,33 | 24,6 $\pm$ 46,23                    | 54,96 $\pm$ 61,59  |
| p                    | p1-2>0,05<br>p2-3>0,05<br>p1-3>0,05 |                 | p1-2<0,05<br>p2-3>0,05<br>p1-3>0,05 |                    |

**Nhận xét:** Nồng độ IL-1 $\beta$  trung bình trong huyết thanh và dịch khớp ở 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nồng độ IL-8 trung bình trong dịch khớp là ở nhóm bệnh nhân từ 60 tuổi trở xuống là 43,06  $\pm$  33,92 pg/ml, cao hơn đáng kể so với nồng độ trung bình của cytokine này trong huyết thanh, với 10,16  $\pm$  15,27 pg/ml ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.6. Nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) ở các giai đoạn tổn thương trên X-quang**

| Giai đoạn<br>XQ<br>Cytonkin             |             | Độ 1               | Độ 2                | Độ 3                | p                                |
|-----------------------------------------|-------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|
| <b>IL-4</b>                             | Huyết thanh | 1,18 $\pm$ 0,00    | 2,09 $\pm$ 3,13     | 1,18 $\pm$ 0,00     | p <sub>2-3</sub> > 0,05          |
|                                         | Dịch khớp   | 1,18 $\pm$ 0,00    | 5,08 $\pm$ 7,86     | 1,53 $\pm$ 0,57     | <b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,05</b> |
|                                         | p           | >0,05              | >0,05               | >0,05               |                                  |
| <b>IL-6</b>                             | Huyết thanh | 3,67 $\pm$ 0,00    | 3,82 $\pm$ 0,73     | 3,67 $\pm$ 0,00     | p <sub>2-3</sub> > 0,05          |
|                                         | Dịch khớp   | 49,67 $\pm$ 0,00   | 679,45 $\pm$ 989,77 | 490,74 $\pm$ 825,64 | p <sub>2-3</sub> > 0,05          |
|                                         | p           | >0,05              | >0,05               | >0,05               |                                  |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b><br>(n=35) | HT          | 1,64 $\pm$ 6,15    |                     | 0,5 $\pm$ 0,89      |                                  |
|                                         | Dịch khớp   | 0,96 $\pm$ 2,81    |                     | 0,16 $\pm$ 0,35     |                                  |
|                                         | p           | >0,05              |                     | >0,05               |                                  |
| <b>IL-8</b><br>(n=35)                   | HT          | 11,51 $\pm$ 23,38  |                     | 43,44 $\pm$ 76,54   |                                  |
|                                         | Dịch khớp   | 88,53 $\pm$ 271,51 |                     | 65,51 $\pm$ 58,95   |                                  |
|                                         | p           | >0,05              |                     | >0,05               |                                  |

**Nhận xét:** Nồng độ IL-6 DK ở bệnh nhân tổn thương X-quang độ 2 cao nhất nhưng không có sự khác biệt về nồng độ IL-6 DK giữa các mức độ. Nồng độ IL-4 DK ở nhóm bệnh nhân tổn thương X-quang độ 2 cao hơn độ 3 có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Sự khác biệt giữa nồng độ IL-1 $\beta$ , 8 trung bình trong cả dịch khớp và huyết thanh ở các giai đoạn tổn thương trên Xquang đều không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

**Bảng 3.7. Nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) ở các nhóm bệnh theo BMI**

| Cytokine (pg/ml)                        |             | BMI (kg/m <sup>2</sup> )     |                             | p                |
|-----------------------------------------|-------------|------------------------------|-----------------------------|------------------|
|                                         |             | Không thừa cân<br>(BMI < 23) | Thừa cân<br>(BMI $\geq$ 23) |                  |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b><br>(n=35) | Huyết thanh | 0,31 $\pm$ 0,69              | 0,78 $\pm$ 2,96             | >0,05            |
|                                         | Dịch khớp   | 2,22 $\pm$ 7,15              | 0,73 $\pm$ 1,98             | >0,05            |
| <b>IL-4</b><br>(n=36)                   | Huyết thanh | 1,18 $\pm$ 0,00              | 2,39 $\pm$ 3,57             | > 0,05           |
|                                         | Dịch khớp   | 2,27 $\pm$ 3,33              | 5,52 $\pm$ 8,54             | > 0,05           |
| <b>IL-6</b><br>(n=36)                   | Huyết thanh | 3,67 $\pm$ 0,00              | 3,87 $\pm$ 0,84             | > 0,05           |
|                                         | Dịch khớp   | 286,24 $\pm$ 376,96          | 898,81 $\pm$ 1168,63        | <b>&lt; 0,05</b> |
| <b>IL-8</b><br>(n=35)                   | Huyết thanh | 25,91 $\pm$ 59,78            | 14,51 $\pm$ 26,46           | >0,05            |
|                                         | Dịch khớp   | 129,18 $\pm$ 343,98          | 43,43 $\pm$ 44,42           | >0,05            |

**Nhận xét:** Nồng độ IL-6 trong dịch khớp ở các bệnh nhân thừa cân (BMI  $\geq$  23 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không thừa cân (p < 0,05). Không có sự khác biệt về nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 8) trong huyết thanh cũng như dịch khớp và nồng độ IL-6 huyết thanh ở hai nhóm bệnh nhân không thừa cân và thừa cân (p>0,05).

**Bảng 3.8. Mối tương quan giữa nồng độ IL-4, 6 DK, IL-4, 6 HT với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng**

| Chỉ số                | IL-4<br>DK | p      | IL-4<br>HT | p      | IL-6<br>DK | p     | IL-6<br>HT | p     |
|-----------------------|------------|--------|------------|--------|------------|-------|------------|-------|
|                       | r          |        | r          |        | r          |       | r          |       |
| VAS                   | 0,29       | > 0,05 | 0,31       |        | 0,37       | <0,05 | - 0,08     | >0,05 |
| BMI                   | 0,22       | > 0,05 | 0,23       | > 0,05 | 0,27       | >0,05 | 0,26       | >0,05 |
| Tuổi                  | -0,33      | > 0,05 | 0,03       | > 0,05 | -0,08      | >0,05 | 0,09       | >0,05 |
| Thời gian<br>mắc bệnh | 0,10       | > 0,05 | -0,13      | > 0,05 | -0,15      | >0,05 | -0,12      | >0,05 |
| Bạch cầu              | 0,10       | > 0,05 | 0,10       | > 0,05 | 0,26       | >0,05 | 0,05       | >0,05 |

**Nhận xét:** Có sự tương quan thuận, mức độ trung bình giữa nồng độ IL-6 DK với mức đau theo VAS ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.9. Tương quan giữa các cytokine IL-4, 6**

| Cytokine | IL-6 HT |        | IL-6 DK     |                  | IL-4 HT |        |
|----------|---------|--------|-------------|------------------|---------|--------|
|          | r       | p      | r           | p                | r       | p      |
| IL-6 HT  |         |        |             |                  |         |        |
| IL-6 DK  | -0,11   | > 0,05 |             |                  |         |        |
| IL-4 HT  | -0,04   | > 0,05 | 0,16        | > 0,05           |         |        |
| IL-4 DK  | -0,04   | > 0,05 | <b>0,66</b> | <b>&lt; 0,01</b> | -0,07   | > 0,05 |

**Nhận xét:** Có mối tương quan thuận, mức độ cao giữa nồng độ IL-6 DK với nồng độ IL-4 DK ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 36 bệnh nhân, trong đó có 25 nữ và 11 nam. BMI trung bình là 22,98 kg/m<sup>2</sup>, trong đó 19 bệnh nhân (52,8%) thừa cân với BMI trên 23. Tỷ lệ thừa cân trong nhóm nghiên cứu cao có thể do điều kiện kinh tế nâng cao dẫn tới chế độ dư thừa năng lượng, thói quen ăn đồ ăn nhanh và uống nước ngọt, cũng như cuộc sống ít vận động, điều này cũng là yếu tố thuận lợi của thoái hóa khớp [3],[4]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Châu (2012), 78/101 bệnh nhân là nữ

(77,2%), BMI trung bình là 22,1 kg/m<sup>2</sup> [2].

##### 2. Nhận xét về nồng độ các cytokine của đối tượng nghiên cứu

##### 2.1. Liên quan giữa các cytokine nghiên cứu với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của thoái hóa khớp gối

Nồng độ IL-4 HT trong nghiên cứu là 1,82 pg/ml. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Giulio Kleiner và cộng sự (2013) là dưới 11 pg/ml [6]. Nhóm người khỏe mạnh trong nghiên cứu của Thomas Mabey (2016) có giá trị IL-4 HT trung bình là 2,1 pg/ml, trong khi ở nhóm bệnh nhân viêm khớp, nồng độ IL-4 HT là 4,1 pg/ml [7].

Nồng độ IL-6 HT là  $4,43 \pm 3,97$  pg/ml. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Mirka và cs (2018), với giá trị trung vị của IL-6 HT trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối là 3,1 pg/ml, trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,67 pg/ml [8].

Nồng độ trung bình của IL-1 $\beta$  trong huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi là  $1,34 \pm 5,31$  pg/ml; thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Châu là  $175,2 \pm 335,5$  pg/ml trong dịch khớp ( $p < 0,05$ ) [2]. Nồng độ IL-1 $\beta$  trung bình trong dịch khớp trong nghiên cứu của chúng tôi là  $0,76 \pm 2,44$  pg/ml thấp hơn không đáng kể so với kết quả của T. Mabey năm 2016 là  $1,9 \pm 3,0$  pg/ml [7].

Nồng độ IL-8 trung bình trong huyết thanh và dịch khớp lần lượt là  $19,2 \pm 44,5$  pg/ml và  $82,63 \pm 234,78$  pg/ml. Nồng độ trung bình của IL-8 trong huyết thanh thấp hơn trong dịch khớp, tuy nhiên sự thấp hơn không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nồng độ IL-8 trong dịch khớp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với  $405,1 \pm 694,9$  pg/ml trong nghiên cứu về T.A. Nees ( $p < 0,05$ ) [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có mối quan hệ giữa giới tính và nồng độ các cytokine này.

Không có mối tương quan giữa nồng độ IL-1 $\beta$ , IL-8 trong huyết thanh và trong dịch khớp.

Không có mối liên quan về nồng độ các cytokin (IL-1 $\beta$ , 4, 6, 8) HT với giới tính, tuổi, BMI.

Giá trị nồng độ IL-6 DK trong nghiên cứu là  $609,54 \pm 929,26$  pg/ml. Kết quả này cao hơn so với giá trị người bình thường, thậm trí

cao hơn so với nhóm bệnh nhân viêm khớp trong nghiên cứu của Mirka (median=119,8 pg/ml) [8]. Đồng thời, độ IL-6 DK của nhóm bệnh nhân thừa cân cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân không thừa cân. Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Mirka và cs (2018) khi tiến hành nghiên cứu nồng độ IL-6 DK của bệnh nhân viêm khớp có biểu hiện của thừa cân, béo phì [8].

## 2.2. Mối liên quan và tương quan giữa các cytokine nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-6 DK cao hơn nồng độ IL-6 HT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (median). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Mirka và cộng sự (2018) ( $119,8$  pg/ml và  $3,1$  pg/ml) [8]. Điều đó cho thấy trong thoái hóa khớp, phản ứng viêm tại chỗ diễn ra mạnh tương ứng với nồng độ IL-6 DK tăng cao. Có mối tương quan thuận, mức độ cao giữa nồng độ IL-6 DK với nồng độ IL-4 DK ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ).

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) huyết thanh và dịch khớp của 36 bệnh nhân thoái hóa khớp gối có tràn dịch, chúng tôi có những kết luận như sau:

### 1. Nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) trong huyết thanh và dịch khớp của bệnh nhân thoái hóa khớp gối có tràn dịch

Nồng độ trung bình của IL-1 $\beta$  trong huyết thanh và dịch khớp lần lượt là  $1,34 \pm 5,31$  pg/ml và  $0,76 \pm 2,44$  pg/ml. Nồng độ IL-8 trung bình trong huyết thanh và dịch khớp lần lượt là  $19,2 \pm 44,5$  pg/ml và  $82,63 \pm 234,78$  pg/ml.

Nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nằm trong giới hạn bình thường. Nồng độ IL-6 dịch khớp tăng cao ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối, cao hơn nồng độ IL-6 huyết thanh có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), với giá trị lần lượt là 192,50 pg/ml so với 3,67 pg/ml (median).

Nồng độ IL-4 huyết thanh và dịch khớp của bệnh nhân thoái hóa khớp gối đều trong giới hạn thường. Nồng độ IL-6, IL-4 dịch khớp có tương quan thuận, mức độ cao ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ) ở các bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

## **2. Mối liên quan giữa nồng độ các Interleukin (1 $\beta$ , 4, 6, 8) huyết thanh và dịch khớp với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân thoái hóa khớp gối có tràn dịch**

Không có mối liên quan giữa nồng độ các Interleukin trong huyết thanh; nồng độ IL-1 $\beta$ , 4, 8 dịch khớp với giới tính, tuổi và BMI ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Nồng độ IL-6 dịch khớp ở nhóm bệnh nhân thừa cân, béo phì cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không thừa cân ( $p < 0,05$ ) ( $898,81 \pm 1168,63$  pg/ml so với  $286,24 \pm 376,96$  pg/ml), có tương quan thuận, mức độ trung bình với mức đau theo VAS ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ). Nồng độ IL-4 dịch khớp ở nhóm tổn thương X-quang giai đoạn 2 cao hơn nhóm tổn thương X-quang giai đoạn 3 có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) ( $5,08 \pm 7,86$  pg/ml so với  $1,53 \pm 0,57$  pg/ml).

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Lê Thị Huệ.** “Khảo sát mô hình bệnh tật tại Khoa nội cơ xương khớp Bệnh viện Thống Nhất năm 2012 - 2013”. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, Phụ bản của Số 3 Tập 17/ 2013, tr. 263-269, 2013.
2. **Nguyễn Ngọc Châu.** “Nghiên cứu nồng độ IL-1, TNF- $\alpha$  và mật độ khoáng xương ở bệnh nhân thoái hóa khớp”. Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y, 2012.
3. **Nguyễn Phú Kháng và CS.** “Thoái hóa khớp”. Bệnh học nội khoa tập II, NXB Quân đội nhân dân, tr. 53 - 59, 2008.
4. **Nguyễn Thị Ngọc Lan.** “Thoái hóa khớp”. Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, NXB Giáo dục Việt Nam, tr. 138 - 152, 2012.
5. **Mabey T. (2015),** “Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis”. World Journal of Orthopedics, 2015 January 18; 6(1), pp.95-105, 2015.
6. **Giulio Kleiner et al. (2013).** “Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects”. Hindawi Publishing Corporation, February 2013, 2013.
7. **Thomas Mabeya et al. (2016)** “Plasma and synovial fluid inflammatory cytokine profiles in primary knee osteoarthritis”. Biomarkers, Apr 2016, 2016.
8. **Mirka Laavola et al. (2018),** “IL-6 in Osteoarthritis: Effects of Pine Stilbenoids”. Molecules Article, 2018.
9. **T. A. Nees et al (2019),** “Synovial Cytokines Significantly Correlate with Osteoarthritis-Related Knee Pain and Disability: Inflammatory Mediators of Potential Clinical Relevance”, J. Clin. Med. 2019, 8, 1343.

# ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP TIÊM MD-KNEE NỘI KHỚP GỐI TRÊN 30 BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Vĩnh Ngọc\*, Trương Thị Hải\*\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp tiêm MD-Knee nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến cứu, theo dõi dọc theo thời gian, có đối chứng trên 60 bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Mỹ (ACR-1991). Nhóm nghiên cứu, gồm 30 bệnh nhân, được tiêm nội khớp gối 2 ống MD-Knee/lần/tuần x 5 tuần liên tiếp. Nhóm chứng, gồm 30 bệnh nhân, được tiêm nội khớp 1 ống GO-ON/tuần trong 5 tuần liên tiếp. Hai nhóm được đánh giá bằng thang điểm đau VAS, đo góc vận động, chỉ số Lequesne, WOMAC, ghi nhận các tác dụng phụ trước điều trị (T0), sau điều trị 2 tuần (T2), 4 tuần (T4), 8 tuần (T8), 12 tuần (T12). **Kết quả:** Hiệu quả giảm đau và cải thiện chức năng vận động của nhóm MD Knee trên chỉ số đau VAS, góc vận động khớp gối, thang điểm Lequesne, WOMAC trở nên rõ rệt bắt đầu từ tuần thứ 4 và tiếp tục cho đến tuần 12. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm tiêm GO-ON ( $p > 0.05$ ). Tỷ lệ cải thiện 30% chỉ số đau VAS là 86.7%. Chỉ số đau trung bình giảm 85.2%. Tỷ lệ cải thiện 50% thang điểm WOMAC

là 86.7%. Thang điểm WOMAC tổng giảm 81.2%. Chỉ số Lequesne trung bình giảm 91.1%. Tỷ lệ cải thiện rõ rệt góc vận động là 43.3%. Tác dụng phụ: căng tức tại chỗ tiêm (13.3%). Tỷ lệ bệnh nhân hài lòng và rất hài lòng là 93.3%. **Kết luận:** Liệu pháp tiêm nội khớp MD-Knee có tác dụng giảm đau, cải thiện vận động trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát.

**Từ khóa:** MD-Knee, VAS, góc vận động, Lequesne, WOMAC. Thoái hóa khớp gối nguyên phát, tiêm nội khớp, liệu pháp collagen.

## SUMMARY

### EVALUATE THE EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS OF INTRA- ARTICULAR MD-KNEE INJECTION THERAPY ON 30 PATIENTS WITH PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS IN BACH MAI HOSPITAL

**Objects and methods:** Prospective randomized longitudinal clinical trial on 60 patients with primary knee osteoarthritis, diagnosed by ACR-1991 criteria. The first group of 30 patients treated by intraarticular injection two flacons of MD-Knee/time/week x 5 consecutive weeks. The second group of 30 patients, treated by intraarticular injection one flacon of GO-ON/time/week x 5 consecutive weeks. The two groups of patients were assessed by using VAS, measure of knee motion angle, Lequesne scale, WOMAC, recording the side effects before (T0) and after treatment T2 (2 weeks), T4 (4 weeks), T8 (8 weeks), T12 (12 weeks). **Results:** The effectiveness of pain

\*Bệnh viện Bạch Mai.

\*\*Đại học Y Hà Nội.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vĩnh Ngọc

Email: drngocbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 20.6.2020

improvement and motor function of MD Knee group on VAS, Lequesne and WOMAC scales was noticeable from 4 weeks after injection and continued for up to 12 weeks. The difference was not statistically significant compared to the group using GO-ON ( $p > 0.05$ ). The best treatment effect is after 3 months: The 30% improvement rate on VAS scale is 86.7%. The average VAS score decreased by 85.2%. The 50% improvement rate on WOMAC scale is 86.7%. The overall WOMAC score averages decreased by 81.2%. The average Lequesne score decreased by 91.1%. The percentage of obvious improvement in knee range of movement is 43.3%. Side effects: local tension (13.3%). The percentage of patients who were very satisfied and satisfied with the treatment was 93.3%. **Conclusion:** Intra-articular MD-Knee injection therapy relieve pain, improve motor function in the treatment of primary osteoarthritis.

**Key words:** Primary knee osteoarthritis, collagen therapy, intraarticular injection, MD-Knee

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức y tế thế giới WHO (2013), thoái hóa khớp chiếm tỷ lệ 10-15% dân số trên 60 tuổi, gây tàn phế cho khoảng 10 triệu phụ nữ và 6,5 triệu nam giới hàng năm trên thế giới [5]. Tại Việt Nam, tỷ lệ thoái hóa khớp gối ước tính 56.5% trong tổng số tất cả các bệnh nhân THK điều trị nội trú tại bệnh viện Bạch Mai Hospital [1]. Tuy nhiên điều trị hiện nay còn rất hạn chế và chưa kiểm soát THK gối được tốt. Từ năm 2010 liệu pháp tiêm collagen đã được sử dụng để điều trị các bệnh thoái hóa bộ máy vận động. Nestorova R (2012), Boshnakov D (2013), Reshkova V (2016-2017) đã chứng minh rằng, tiêm nội khớp MD-Knee kết hợp với MD-Muscle cạnh khớp trong điều trị THK

có tác dụng giảm đau, cải thiện chức năng vận động và chất lượng sống người bệnh [6], [3], [7]. Vào năm 2016, Martin Martin đã chứng tỏ tác dụng tương tự của MD-Knee và hyaluronate trên bệnh nhân THK gối [4]. Ở Việt Nam, vẫn chưa có nghiên cứu hiệu quả của collagen trong điều trị THK gối nguyên phát. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này để đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ liệu pháp tiêm MD-Knee nội khớp trong điều trị THK gối nguyên phát tại Khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 60 bệnh nhân bị thoái hóa khớp gối nguyên phát, được chẩn đoán theo tiêu chí ACR 1991, được điều trị tại Khoa Thấp khớp của Bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 10 năm 2018 đến tháng 10 năm 2019. Bệnh nhân có điểm VAS từ 4 cm trở lên, ở giai đoạn 2 và 3 theo Kellgren và phân loại Lawrence, không tràn dịch màng hoạt dịch. Tiêu chí loại trừ: nhiễm vi khuẩn, bệnh mạn tính nặng, dùng NSAID trong vòng 7 ngày hoặc tiêm corticosteroid nội khớp trong vòng 1 tháng, tiêm HA trong vòng 6 tháng. Các bệnh nhân được chia thành 2 nhóm. Nhóm này, bao gồm 30 bệnh nhân được tiêm MD-khớp tiêm 4ml / lần / tuần trong 5 tuần liên tiếp, mỗi lần tiêm cách nhau 1 tuần. Nhóm đối chứng gồm 30 bệnh nhân được tiêm nội khớp bằng axit hyaluronic (GO-ON) với 2,5ml / lần / tuần trong 5 tuần liên tiếp, cách nhau 1 tuần.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến cứu, theo dõi dọc theo thời gian, so sánh trước sau. Đánh giá chỉ số VAS, đo góc vận động, chỉ số Lequesne, WOMAC, tác dụng phụ trước điều trị (T0) và sau điều trị 2 tuần (T2), 4 tuần (T4), 8 tuần (T8), 12 tuần (T12).



*Xử lý số liệu* theo phần mềm SPSS 20.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân

Bệnh nhân MD-Knee có tuổi trung bình  $59,07 \pm 10,9$ , 53,3% ở nhóm tuổi 40-59, tỷ lệ nữ 86,7%, tỷ lệ lao động thủ công 56,7%, tỷ lệ béo phì 63,3%. Thời gian trung bình của THK ở nhóm MD-Knee là  $5,8 \pm 5,5$  năm, tỷ lệ thời gian mắc bệnh từ 1-5 năm là 36,7%. Không có sự khác biệt về tuổi tác, giới tính, nghề nghiệp và chỉ số khối cơ thể (BMI) giữa hai nhóm tiền MD-knee và GO-ON ( $p > 0,05$ ).

#### 3.2. Kết quả điều trị MD-Knee tiền nội khớp

##### 3.2.1. Kết quả điều trị theo thang điểm VAS

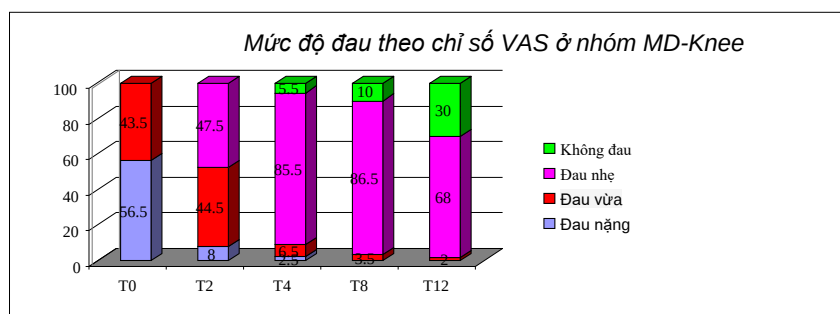
Nhóm MD-knee có điểm VAS cải thiện

30% sau 2 tuần là 16,7% và sau 12 tuần là 86,7%. Sự cải thiện này là một sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm GO-ON ( $p > 0,05$ ). Không có mối tương quan giữa các yếu tố nhân khẩu học, triệu chứng lâm sàng với tỷ lệ cải thiện 30% điểm VAS tại thời điểm 12 tuần sau khi điều trị ( $p > 0,05$ ). Sự cải thiện điểm VAS trung bình của bệnh nhân bị thoái hóa khớp gối giai đoạn 2 và 3 trên X-quang đều bắt đầu có ý nghĩa từ tuần thứ 2, và tiếp tục trong những tuần tiếp theo. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 giai đoạn ( $p > 0,05$ ). Tỷ lệ đau dữ dội và đau vừa ở nhóm MD-knee tại thời điểm T0 lần lượt là 56,5% và 43,5%, sau 2 tuần giảm xuống 8% và 44,5%, giảm xuống 0% và 2% trong tuần 12. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm GO-ON ( $p > 0,05$ ).

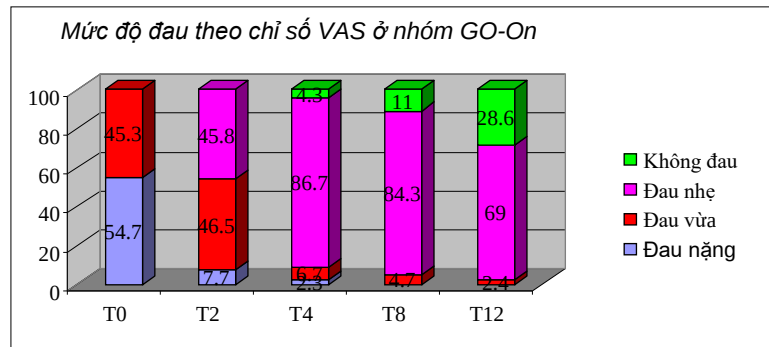
**Bảng 3.1. Tỷ lệ cải thiện 30% chỉ số đau VAS so với thời điểm T0**

| Thời gian           | T2    |      | T4    |      | T8    |      | T12   |      | P         |
|---------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-----------|
|                     | n     | %    | n     | %    | n     | %    | n     | %    | ><br>0,05 |
| Nhóm MD-Knee (n=30) | 5     | 16,7 | 14    | 46,7 | 19    | 63,3 | 26    | 86,7 |           |
| Nhóm GO-ON (n=30)   | 7     | 23,3 | 12    | 40   | 21    | 70   | 25    | 83,3 |           |
| p*                  | >0,05 |      | >0,05 |      | >0,05 |      | >0,05 |      |           |

p (MD-Knee vs GO-ON). p\* (T2, T4, T8, T12 vs T0).



**Biểu đồ 1: Tỷ lệ cải thiện mức độ đau theo chỉ số VAS ở nhóm MD-Knee**

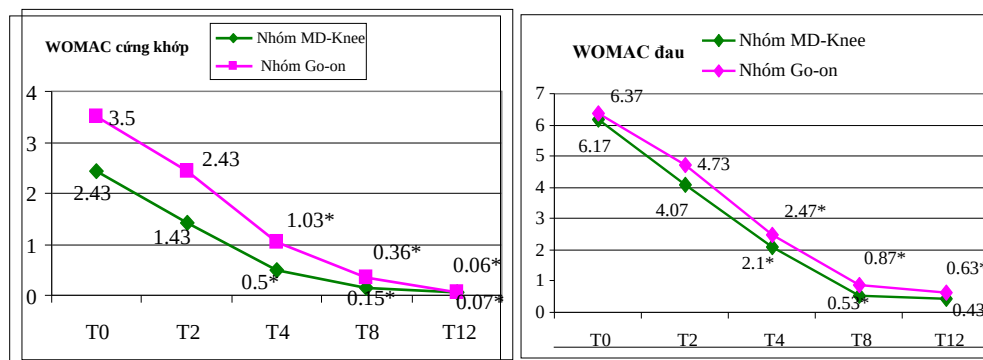


**Biểu đồ 2: Tỷ lệ cải thiện mức độ đau theo chỉ số VAS ở nhóm GO-ON**

### 3.2.2. Kết quả điều trị theo thang điểm WOMAC

Điểm WOMAC chung trung bình tại T0 là  $32,87 \pm 3,19$ , đến thời điểm T12 giảm xuống còn  $5,20 \pm 4,48$  (giảm 81,2%). Các triệu chứng đau, cứng khớp, di chuyển trên thang WOMAC bắt đầu giảm từ T4 kéo dài đến T12. Tỷ lệ đau ở mức độ nghiêm trọng và trung bình ở nhóm MD-knee tại thời điểm T0 là 56,5% và 43,5%, sau 2 tuần, nó đã giảm xuống 8% và 44,5%, xuống 0% và 2% sau 12 tuần. Không có sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê so với nhóm GO-ON ( $p > 0,05$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Trong 2 phân nhóm với giai đoạn 2, 3 theo phân loại của Kellgren và Lawrence của bệnh nhân MD Knee và GO ON, thang điểm WOMAC (đau, cứng khớp, vận động khớp và tổng WOMAC) bắt đầu cải thiện rõ rệt từ tuần thứ 4, kéo dài đến tuần thứ 12. Sự cải thiện 50% điểm số chung của WOMAC là giống nhau giữa 2 giai đoạn XQ và giữa 2 nhóm điều trị ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.3. Kết quả điều trị theo thang điểm WOMAC đau và WOMAC cứng khớp của nhóm MD-knee và GO-ON. p (T2, T4, T8, T12 so với T0). \*:  $p < 0,05$**

**Bảng 3.2. Tỷ lệ cải thiện 50% tổng WOMAC ở các giai đoạn XQ khác nhau của hai nhóm MD-knee và GO-ON.**

| Thời gian   | T2            |               | T4            |                | T8             |                | T12            |                | p     |
|-------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
|             | MD-Knee       | GO-ON         | MD-Knee       | GO-ON          | MD-Knee        | GO-ON          | MD-Knee        | GO-ON          |       |
| Giai đoạn 2 | 4/19<br>21,0% | 8/23<br>34,7% | 8/19<br>42,1% | 11/23<br>47,8% | 14/19<br>73,6% | 18/23<br>78,2% | 17/19<br>89,4% | 20/23<br>86,9% | >0,05 |
| Giai đoạn 3 | 2/11<br>18,1% | 2/7<br>28,5%  | 5/11<br>45,4% | 3/7<br>42,8%   | 8/11<br>72,7%  | 5/7<br>71,4%   | 9/11<br>81,8%  | 5/7<br>71,4%   |       |
| p*          | > 0,05        |               | > 0,05        |                | > 0,05         |                | > 0,05         |                |       |

p: (giai đoạn 2 so với giai đoạn 3). p\* (T2, T4, T8, T12 vs T0).

### 3.2.3. Kết quả điều trị theo thang điểm Lequesne

Tỷ lệ nghiêm trọng và rất nghiêm trọng ở nhóm MD-knee tại thời điểm T0 là 46,7% và 50%, sau 2 tuần, tỷ lệ này đã giảm xuống còn 6,7% và 20%, và giảm thêm trong những tuần tiếp theo. Sau tuần thứ 12, mức độ nghiêm trọng và rất nghiêm trọng là 0%. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.4. Kết quả điều trị theo đánh giá chức năng vận động khớp gối

Tốc độ cải thiện biên độ gấp đầu gối của nhóm MD-knee tại thời điểm T2 là 6,7% và tại thời điểm T12 là 43,3%. Không có mối tương quan giữa các yếu tố nhân khẩu học, triệu chứng lâm sàng với tốc độ cải thiện biên độ gấp đầu gối tại thời điểm 12 tuần sau điều trị ( $p > 0,05$ ). Tốc độ cải thiện ở hai nhóm MD-knee và GO-ON không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.5. Tỷ lệ bệnh nhân hài lòng sau điều trị sau 3 tháng:

Tỷ lệ bệnh nhân hài lòng và rất hài lòng ở nhóm MD-knee là 33,3% và 60% sau 3 tháng điều trị tương ứng. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm MD-knee và GO-ON ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.6. Phản ứng phụ:

Căng khớp ở khớp gối sau khi tiêm (3,3%).

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đánh giá hiệu quả theo thang điểm VAS

Trong nhóm MD-knee, mức độ đau được cải thiện rõ rệt sau 2 lần tiêm ( $p < 0,05$ ), với điểm VAS trung bình giảm xuống 3,77 so với khi bắt đầu nghiên cứu. Sự cải thiện thang đo VAS được duy trì, cho đến tuần 8, tuần 12. Điều này cho thấy tác dụng giảm đau kéo dài đến tuần thứ 12 trong nhóm MD-knee. Việc giảm đau diễn ra nhanh chóng, mạnh mẽ và kéo dài trong cả hai nhóm MD-knee và GO-ON. Martin Martin (2016) sử dụng MD Knee trong điều trị thoái hóa khớp gối cũng cho thấy sự cải thiện thang điểm đau VAS trung bình, trước điều trị là 7,5 và sau 3 tháng điều trị là 5,26. Nestorova R (2012) xem xét hiệu quả của việc tiêm MD-knee và MD-Matrix nội khớp trên 25 bệnh nhân bị thoái hóa khớp gối ngay cả ở giai đoạn muộn (giai đoạn 3,4) và cho thấy sự cải thiện rõ rệt về các chỉ số đau và vận động sau 2 tháng và 3 tháng.

### 4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị theo thang điểm WOMAC

Điểm số của WOMAC đau, cứng, di động và tổng đã được cải thiện trên nhóm MD Knee bắt đầu từ tuần thứ hai, rõ rệt từ tuần thứ 4, cho đến T12. Sự cải thiện tương tự như nhóm GO-ON.

#### 4.3. Đánh giá hiệu quả điều trị theo thang điểm Lequesne

Thang điểm Lequesne bắt đầu cải thiện ở tất cả các nhóm MD-knee và GO-ON từ tuần thứ 2, đáng kể từ tuần thứ 4 và liên tục cho đến tuần thứ 12 sau khi điều trị. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sự cải thiện thang điểm Lequesne quan sát thấy trên hai nhóm ở giai đoạn 2 và 3 XQ và kéo dài đến 12 tuần. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về nhóm GO ON tương tự như nghiên cứu của Martin Martin (2016), Nguyen Van Pho (2007).

#### V. KẾT LUẬN

Liệu pháp tiêm MD- Kneen nội khớp có tác dụng giảm đau, cải thiện chức năng vận động trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Ân, Nguyễn Vĩnh Ngọc, Nguyễn Thu Hiền (2002).** Đánh giá tình hình bệnh khớp tại Khoa Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1991-2000). Báo cáo khoa học Đại hội toàn quốc lần thứ 3, Hội thấp khớp học Việt Nam., 263-267.

2. **Nguyễn Văn Pho (2007).** Đánh giá hiệu quả của tiêm chất nhầy sodium-hyaluronate(Go-on) vào ổ khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa II.
3. **Boshnakov D.,** Applying and evaluating the efficiency collagen in guna MD in gonarthrosis. Clinical evaluation presented at XIX days of Bulgaria Orthopedics and Traumatology, Tryavna, 2012.
4. **Martin Martin L.S. et Al.,** A double blind randomized active controlled clinical trial on the intra -articular use of MD – Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis (“Joint”). BMC Musculoskeletal Disorders, 2016;17:94.
5. **Murphy L., Helmick C. G. (2012).** The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective: A population-based review of the fourth most common cause of hospitalization in U.S. adults. Orthop Nurs, 31 (2), 85-91.
6. **Nestorova R., Rashkov R., Reshkova V., Kapandjieva N.,** Analytical analysis and economy. Clinical evaluation presented at the 9th National Congress of Rheumatology, 2012.
7. **Reshkova V., Rashkov R., Nestorova R.,** Efficacy and safety evaluation of guna collagen MDs injections in knee osteoarthritis, 2016-2017.

## ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT CỦA LIỆU PHÁP TIÊM MD-COLLAGEN: NGHIÊN CỨU QUAN SÁT, MỘT TRUNG TÂM

Đặng Hồng Hoa\*, Nguyễn Trần Trung\*, Đặng Chí Hiếu\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng tiêm Guna collagen MD-Knee tại Bệnh viện Trung ương E và khảo sát tác dụng không mong muốn của liệu pháp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mô tả kết quả can thiệp điều trị 40 bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng tiêm Guna collagen MD-Knee. Các bệnh nhân được đánh giá mức độ đau bằng thang điểm VAS và chức năng hoạt động khớp bằng chỉ số Womac tại các thời điểm: ngay trước can thiệp (T0), sau 4 tuần (T1), 8 tuần (T2) và 12 tuần (T3). **Kết quả:** Sau 12 tuần điều trị: điểm VAS trung bình của bệnh nhân giảm từ 5.3 xuống 1.2. Trước can thiệp có 86.7% bệnh nhân đau mức độ vừa, sau tiêm MD-Knee 12 tuần có 55% bệnh nhân không đau, chỉ còn 8.3% bệnh nhân còn đau vừa. Chỉ số Womac đánh giá chức năng vận động khớp có thay đổi tốt lên rõ rệt trước và sau điều trị với  $p < 0.01$ . Trong quá trình theo dõi điều trị không thấy các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng. **Kết luận:** Điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng MD-Knee tại khớp đạt hiệu quả giảm đau, cải thiện chức năng vận động của khớp và chưa gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào trong quá trình điều trị.

**Từ khóa:** Thoái hóa khớp gối, tiêm khớp, Guna collagen.

### SUMMARY

#### EFFICIENCY OF COLLAGEN MD INJECTION THERAPY IN KNEE OSTEOARTHRITIS PRIMARY PATIENTS: OBSERVATIONAL STUDY, ONE CENTRE

**Objectives:** Assessing the level of improvement in pain and motor function in patients with knee osteoarthritis primary with Collagen MD-Knee injection therapy and examining the side effects of the treatment. **Subjects and Method:** Analyzed 40 patients (11 male and 29 female) aged between 41- 65, diagnosed with primary knee osteoarthritis according to ACR-1991 standard, VAS  $\leq 6$ , without knee joint effusion on ultrasound image, lesion of degenerative joint knee from I to III X-ray stages by Kellgren-Lawrence. All of them were injected the Guna collagen MD-Knee and were evaluated at the time of enrollment (T0), 4 week (T1), 8 week (T2), 12 week (T3) after the first injection by means of the pain score according to VAS scale, pain score and knee movement function according to Womac index. **Results:** After 12 week injection: VAS for pain was significantly reduced: pain score was 5.3 on average at T1, 1.2 points on average at T4 ( $p < 0.001$ ). Before treatment: 86.7% patients had moderate pain, after 12 weeks of treatment, 55% patients had no pain and 8.3% patients had moderate pain. Womac index of pain, movement,

\*Bệnh viện E

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Hồng Hoa.

Email: danghonghoa1964@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 27.6.2020

Ngày duyệt bài: 27.6.2020

stiffness all changed significantly at the times of evaluation, the difference between T0 and T3 was statistically significant with  $p < 0.01$ . During 12 weeks of follow-up, we had not found severe side effects by using MD-Knee, including pain after injection did not happen. **Conclusions:** The ability to relieve the pain symptoms and improve the range of movement of MD - Knee affirmed by this study. The efficacy continued after treatment discontinuation. No adverse events were registered during treatment.

**Key words:** knee osteoarthritis, injection, Guna collagen.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp gối (THKG) là bệnh thoái hóa loạn dưỡng của khớp, biểu hiện sớm nhất ở sụn khớp sau đó có biến đổi ở bề mặt khớp và hình thành các gai xương cuối cùng dẫn đến dính biến dạng khớp. Ngày nay, có nhiều phương pháp điều trị THKG nhằm làm giảm triệu chứng đau, làm chậm quá trình thoái hóa khớp... tuy nhiên, hiện chưa có biện pháp nào có thể chữa khỏi hoàn toàn bệnh lý này.

Collagen là thành phần chính (khoảng 80%) của mô liên kết và là loại protein có nhiều nhất ở các loài động vật có vú. Trong thành phần sụn, collagen chiếm 50% khối lượng, trong đó chủ yếu là collagen typ II. Nhiệm vụ của chúng làm giảm độ nén và phân tán đều lực tác động lên bề mặt sụn khớp, giữ cho khớp không bị biến dạng khi bị đè nén. Sự sụt giảm collagen trong sụn khớp làm cho ma-sát giữa các bề mặt khớp xương bị tăng lên, gây ra các biến dạng ở sụn và đầu xương duỗi sụn làm cho khớp bị thoái hóa [1]. MD-Knee là một thiết bị y tế chứa collagen, các phân tử collagen có cơ

chế hoạt động tại chỗ giúp hồi phục cả cấu trúc và chức năng của sụn khớp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá tác dụng của MD-Knee trong điều trị cải thiện mức độ đau, chức năng vận động của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát tại Bệnh viện E.*

2. *Khảo sát tác dụng không mong muốn của liệu pháp.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn: 40 bệnh nhân (11 nam và 29 nữ) được chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR-1991, VAS  $\leq 6$  điểm, không có tràn dịch khớp gối trên siêu âm, tổn thương thoái hóa khớp gối trên phim chụp XQ theo Kellgren-Lawrence từ giai đoạn I - III.

- Tiêu chuẩn loại trừ: thoái hóa khớp gối thứ phát sau các bệnh khớp viêm, bệnh gút, giả gút, bệnh ưa chảy máu, có bệnh tim mạch đang phải dùng thuốc chống đông, tăng huyết áp hoặc đái tháo đường chưa kiểm soát tốt, sau chấn thương hoặc phẫu thuật khớp gối, có tiền sử mắc bệnh ung thư.

### 2.2. Địa điểm và thời gian tiến hành nghiên cứu

- Địa điểm: Khoa Cơ Xương Khớp Bệnh viện E.

- Thời gian: từ tháng 6/2018 đến tháng 5/2019.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

**\*Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, can thiệp lâm sàng mở, so sánh trước và sau điều trị. Đối tượng nghiên cứu được thăm khám và hỏi bệnh tiến hành theo mẫu

bệnh án nghiên cứu thống nhất.

**\*Các nội dung nghiên cứu:**

- Chỉ tiêu đánh giá: Bệnh nhân được khám lâm sàng; Tính điểm đau theo thang điểm VAS, phân chia mức độ đau theo thang điểm VAS; Tính điểm đau và chức năng vận động khớp gối theo chỉ số WOMAC; Chụp XQ thường quy và siêu âm khớp gối hai bên; Xét nghiệm các chỉ số tế bào máu ngoại vi và hóa sinh máu cơ bản.

- Phương tiện nghiên cứu: sử dụng chế phẩm GUNA MD-Knee (Collagen có nguồn gốc từ lợn sữa của GUNA Laboratori - Italy) tiêm khớp gối theo liệu trình:

+ 02 tuần đầu: 2ml MD-Knee/lần x 2 lần/tuần.

+ 06 tuần tiếp theo: 2ml MD-Knee/1lần/tuần.

+ Tổng liều sử dụng 10 lọ GUNA MD-Knee/01 khớp/đợt điều trị 6 tuần.

+ Sử dụng Mobic 7,5mg/ngày nếu bệnh nhân có đau nhiều.

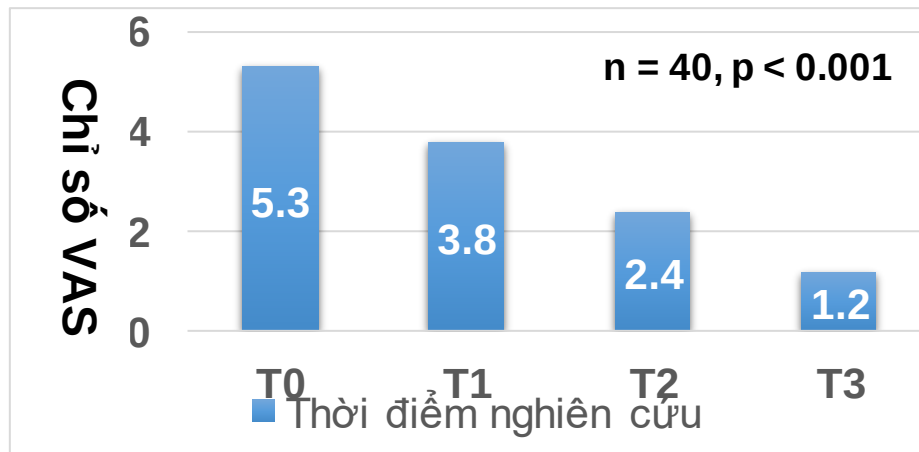
- Thời điểm đánh giá: T0: ngay trước lần tiêm MD-Knee đầu tiên, T1: sau 4 tuần điều trị, T2: sau 8 tuần điều trị, T3: sau 12 tuần điều trị.

- Phân tích số liệu theo phương pháp thống kê y sinh học với sự hỗ trợ của phần mềm SPSS 20.0, sự khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

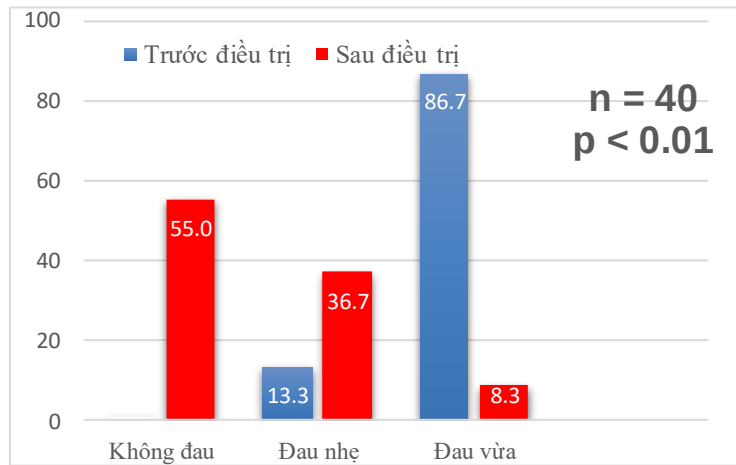
#### 3.1. Đánh giá tác dụng của MD-Knee trong điều trị cải thiện mức độ đau, chức năng vận động của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát tại Bệnh viện E.

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu:  $56,3 \pm 8,7$  năm, gồm 11 nam và 29 nữ, tổn thương XQ theo K-L: độ I: 7 BN (17.5%); độ II: 28 BN (70%); độ III: 5 BN (12.5%).



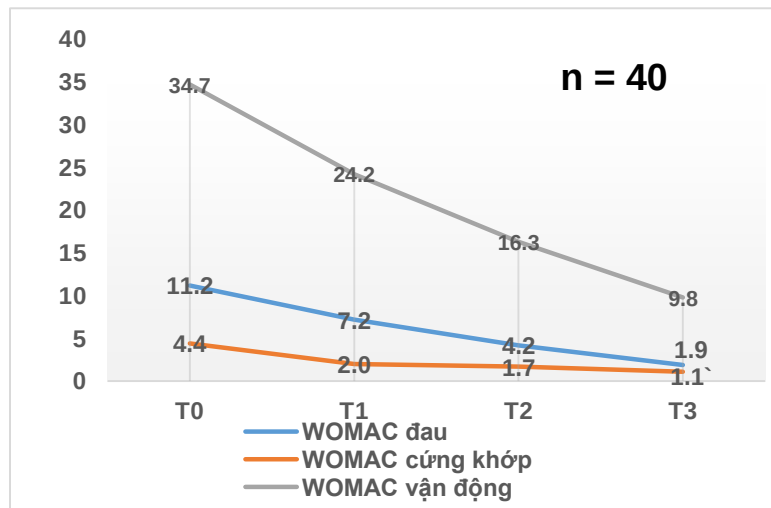
**Biểu đồ 1. Thay đổi điểm đau VAS tại các thời điểm nghiên cứu**

Sau 12 tuần điều trị, điểm đau VAS trung bình giảm rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.001$ .



**Biểu đồ 2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo mức độ đau trước và sau điều trị**

Tại thời điểm trước điều trị số bệnh nhân đau vừa chiếm 86.7%. Sau 12 tuần điều trị có 55% bệnh nhân không còn đau và 36.7% đau nhẹ, không có bệnh nhân nào còn ở mức đau vừa, sự khác biệt về mức độ đau giữa hai thời điểm trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.01$ .



**Biểu đồ 3. Hiệu quả điều trị theo chỉ số WOMAC**

Điểm WOMAC đau, vận động, cứng khớp đều thay đổi rõ rệt tại các thời điểm đánh giá, sự khác biệt giữa tuần 0 và tuần 12 có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.01$ .

## 2. Khảo sát các tác dụng không mong muốn của liệu pháp.

**Bảng 1. Các chỉ số huyết học và hóa sinh máu trước và sau điều trị**

| Chỉ số         | n = 40      |             | P      |
|----------------|-------------|-------------|--------|
|                | Trước ĐT    | Sau ĐT      |        |
| Hồng cầu (T/l) | 4.61 ± 0.32 | 4.70 ± 0.31 | > 0.05 |
| Bạch cầu (G/l) | 5.45 ± 0.65 | 5.38 ± 0.67 | > 0.05 |
| Ure (mmol/l)   | 5.32 ± 0.81 | 5.16 ± 0.80 | > 0.05 |



|                    |              |              |        |
|--------------------|--------------|--------------|--------|
| Creatinin (mmol/l) | 73.33 ± 9.94 | 74.13 ± 10.0 | > 0.05 |
| Glucose (mmol/l)   | 5.30 ± 0.34  | 5.21 ± 0.34  | > 0.05 |
| AST (U/l)          | 26.27 ± 5.87 | 24.47 ± 5.65 | > 0.05 |
| ALT (U/l)          | 24.23 ± 6.01 | 23.33 ± 5.32 | > 0.05 |

Không thấy sự biến đổi có ý nghĩa của các chỉ số huyết học và hóa sinh cơ bản tại thời điểm sau điều trị so với thời điểm trước điều trị.

Trong 12 tuần theo dõi chúng tôi cũng chưa phát hiện thấy những tác dụng không mong muốn do sử dụng MD-Knee gây ra, ngay cả dấu hiệu đau sau tiêm cũng không xảy ra.

#### IV. BÀN LUẬN

Cho đến nay, chỉ định tiêm nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối là một liệu pháp được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng [1]. Trên thực tế, đã có nhiều chế phẩm được sử dụng để tiêm nội khớp trong điều trị giảm đau, chống viêm hoặc nhằm thúc đẩy quá trình hồi phục sụn khớp bị thoái hóa như: tiêm corticosteroid, acid hyaluronic, khối huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) hoặc các chất khác bao gồm cả chiết xuất collagen. Gần đây, đã có một số công bố cung cấp các bằng chứng cho thấy điều trị bằng tiêm nội khớp collagen có nguồn gốc từ lợn sữa có thể cải thiện đáng kể các triệu chứng của thoái hóa khớp gối trên lâm sàng. Sự cải thiện này là do collagen có thể thúc đẩy sửa chữa phần sụn bị thoái hóa, chậm lại quá trình thoái hóa và tổn thương khớp do đó làm giảm viêm và đau khớp do thoái hóa. Điều này đã được Naraoka T và cộng sự (2013) chứng minh trên thực nghiệm khi tiêm Collagen typ I vào nội khớp gối đã được gây thoái hóa trên thực nghiệm của thỏ, kết quả thu được cho thấy chất sụn trong khớp được kích thích hồi phục và thúc đẩy quá trình làm lành của phần sụn bị tổn thương do thoái hóa [2].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã quan sát trên 40 bệnh nhân (11 nam và 29 nữ), được chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Mỹ 1991. Kết quả nghiên cứu cho thấy: độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $56,3 \pm 8,7$  năm, tổn thương XQ theo Kellgren và Lawrence: độ I: 7 BN (17.5%); độ II: 28 BN (70%); độ III: 5 BN (12.5%), các kết quả này phù hợp với các kết quả nghiên cứu của tác giả khác đã công bố như Nguyễn Văn Pho (2007) [6], Hoàng Đoàn Trang (2017) [7].

Đánh giá tại các thời điểm nghiên cứu sau khi tiêm MD - Knee cho thấy thang điểm VAS đánh giá mức độ đau dựa trên cảm giác chủ quan của bệnh nhân có sự thay đổi rõ rệt. Tại thời điểm bắt đầu tiến hành nghiên cứu, điểm VAS trung bình là 5.3, sau 1 tháng điều trị giảm xuống còn 3.8 và tiếp tục giảm cho đến tuần thứ 12 còn 1.2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.01$  (biểu đồ 1).

Tương ứng với sự thay đổi điểm số VAS tại các thời điểm đánh giá, tỷ lệ các đối tượng nghiên cứu phân bố theo các mức độ đau của nhóm nghiên cứu đã có cải thiện rõ rệt. Tại thời điểm trước điều trị (T0), số bệnh nhân đau vừa chiếm 86.7%. Sau 12 tuần điều trị (T3), đã có 55% bệnh nhân không còn đau và 36.7% còn đau nhẹ, không có bệnh nhân

nào còn ở mức đau vừa, sự khác biệt về mức độ đau giữa hai thời điểm trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.01$  (biểu đồ 2).

Thang điểm WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis index) là thang điểm được sử dụng rộng rãi trên thế giới, thực hiện bởi các chuyên gia y tế để đánh giá tình trạng thoái hóa khớp háng và khớp gối, bao gồm 3 phần: đau, cứng khớp, chức năng vận động. Trong nghiên cứu này, điểm Womac vận động, Womac đau và Womac cứng khớp đều giảm so với trước điều trị. Cụ thể, sau 4 tuần điều trị hiệu số điểm Womac vận động giảm 10.5 điểm, womac đau giảm 5 điểm, Womac cứng khớp giảm 2.4 điểm. Tại thời điểm T3 (đánh giá sau 12 tuần điều trị) hiệu số trước và sau điều trị của các chỉ số womac vận động giảm 24.9 điểm, Womac đau giảm 9.3 điểm, Womac cứng khớp giảm 3.3 điểm (biểu đồ 3).

Một số nghiên cứu công bố gần đây cũng cho thấy hiệu quả của liệu pháp tiêm nội khớp MD - Knee trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát. Nestorova R. (2012) đánh giá sự thay đổi về các triệu chứng trên lâm sàng và trên siêu âm của liệu pháp bổ sung MD - Knee trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát, tác giả đã tiêm MD - Knee cho 25 bệnh nhân ở độ tuổi từ 62 -79, kết quả cho thấy điểm VAS khi nghỉ ngơi và khi vận động hoặc khi đứng lâu của các bệnh nhân nghiên cứu đều giảm rõ rệt qua mỗi lần thăm khám [3]. Martin L.S. (2016) nghiên cứu 30 bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn II-III theo phân loại Kellgren-Lawrence được tiêm MD - Knee so sánh với

30 bệnh nhân có tiêu chuẩn lựa chọn tương đương được tiêm Sodium Hyaluronate, đánh giá kết quả điều trị sau 3 tháng và sau 6 tháng. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về mức độ cải thiện đau cũng như mức độ cải thiện chất lượng cuộc sống ở cả hai nhóm nghiên cứu. Kết quả từ nghiên cứu cho thấy MD - Knee có tác dụng điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát trên lâm sàng tương đương với acid hyaluronuic là một sản phẩm có cơ chế tác động khác và đã được chứng minh lâm sàng cũng như được sử dụng rộng rãi ở nhiều quốc gia [4].

Theo dõi sau 12 tuần điều trị chúng tôi không phát hiện các tác dụng không mong muốn do sử dụng MD - Knee. Các dấu hiệu có thể gặp ngay sau khi tiêm nội khớp bằng các chế phẩm khác như đau tại vị trí tiêm, sưng ngứa sau tiêm, dấu hiệu không dung nạp sản phẩm... đều không xuất hiện. Các chỉ số về huyết học và hóa sinh cơ bản được khảo sát tại thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu không có sự thay đổi có ý nghĩa (bảng 1) cho thấy tính an toàn của sản phẩm. Nhận xét này của chúng tôi cũng phù hợp với nhận xét của các tác giả khác đã công bố [3][4][5].

## V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 40 bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát được điều trị bằng MD-Knee (GUNA MD-Knee) tiêm nội khớp tại Bệnh viện E, chúng tôi nhận thấy:

1. MD-Knee có tác dụng giảm đau và cải thiện rõ rệt chức năng vận động của bệnh nhân, sự khác biệt có ý nghĩa có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.01$ .

2. Sản phẩm dễ dung nạp đối với bệnh nhân và chưa phát hiện thấy tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình theo dõi. Để khẳng định được hiệu quả của liệu pháp này cần tiến hành thêm nhiều nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân đông hơn ở nhiều trung tâm khác nhau.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Milani L (2010).** A new and refined injectable treatment for musculoskeletal disorders. Bioscaffold properties of collagen and its clinical use. *Physiological Regulating Medicine*; 3-15.
2. **Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S (2013).** Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 15(1):R32.
3. **Nestorova1 R.; Rashkov R.; Reshkova V.; Kapandjieva N. (2012).** Efficiency of Collagen injections of Guna MD in patients with gonarthrosis, assessed clinically and by ultrasounds. *Physiological Regulating Medicine - CECR* 2012.
4. **Luis Severino Martin, Umberto Massafra, Emanuele Bizzi and Alberto Migliore (2016).** A double blind randomized activecontrolled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis (“Joint”). *BMC Musculoskeletal Disord*; ISRCTN93862496.
5. **Divine JG, Shaffer MD (2011).** Use of viscosupplementation for knee osteoarthritis an update. *Curr Sports Med Rep.* 10:279–84.
6. **Nguyễn Văn Pho (2007).** Đánh giá hiệu quả của tiêm chất nhầy sodium-hyaluronate (Goon) vào ổ khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II.
7. **Hoàng Đoàn Trang (5/2017).** Tiêm nội khớp Acid Hyaluronic (Hyalgan) trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát. *Tạp chí Nội Khoa*; 83-87

## ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT SỬ DỤNG BỘ CÂU HỎI SF36

Trần Thị Thùy Linh<sup>1</sup>, Trần Huyền Trang<sup>2,3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** 1. Khảo sát chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát đến khám tại Trung tâm Y khoa số 1 Tôn Thất Tùng bệnh viện Đại Học Y Hà Nội sử dụng bộ câu hỏi SF36. 2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát. **Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 62 bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn ACR 1991, khám bệnh tại trung tâm Y Khoa Số 1 Tôn Thất Tùng Bệnh Viện Đại Học Y Hà Nội từ tháng 6 đến tháng 10 năm 2019. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng, đánh giá theo các chỉ tiêu nghiên cứu. **Kết quả:** Điểm sức khỏe thể chất trung bình là:  $35,84 \pm 19,96$  điểm. Điểm sức khỏe tinh thần trung bình là  $47,74 \pm 17,6$  điểm. Điểm chất lượng cuộc sống trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là  $41,79 \pm 18,12$ . Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có chất lượng cuộc sống ở mức trung bình với tỷ lệ là 64,5%. Có mối tương quan nghịch biến giữa tuổi, chỉ số BMI với chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối; mức độ tổn thương trên X quang và trên siêu âm cũng có mối liên quan tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân; không

có mối liên quan giữa giới tính, đặc điểm nghề nghiệp, phân bố nơi ở của các bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát với chất lượng cuộc sống tính theo thang điểm SF36. **Kết luận:** Chất lượng cuộc sống và nâng cao chất lượng cuộc sống là nội dung chính của chiến lược phát triển con người. Điều dưỡng là lực lượng đóng vai trò quan trọng trong việc chăm sóc bệnh nhân, việc điều dưỡng sử dụng các bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh nên được quan tâm và nhân rộng.

**Từ khóa:** Thoái hoá khớp gối, SF 36, chất lượng cuộc sống.

### SUMMARY

#### ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS USING SF 36 SCALE

**Objectives:** 1. To survey the quality of life in patients with primary knee osteoarthritis to examine at No.1 Medical Center Ton That Tung, Hanoi Medical University Hospital using the questionnaire SF36. 2. Find out some factors related to the quality of life in patients with primary knee osteoarthritis. **Subjects:** 62 patients diagnosed primary knee osteoarthritis according to ACR 1991 standard, examined at No.1 Medical Center Ton That Tung, Hanoi Medical University Hospital from June to October 2019. **Methods:** Cross-sectional description. Patients were clinically examined, performed paraclinical tests, evaluated according to the record. **Results:** The average physical health score was  $35.84 \pm 19.96$  points. The average mental health score was  $47.74 \pm 17.6$  points. The average mental health score was  $47.74 \pm 17.6$  points. The mean

<sup>1</sup>Điều dưỡng Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>3</sup>Trường Đại Học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Huyền Trang

Email: tranhuyentrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

quality of life score was  $41.79 \pm 18.12$ . The majority of patients in the study had an average quality of life of 64.5%. There is a negative correlation between age, BMI and quality of life in patients with primary knee osteoarthritis; lesions on radiography and on ultrasound are also related to the patient's quality of life; There was no correlation between sex, occupational characteristics, residential distribution of patients with primary knee osteoarthritis and quality of life. **Conclusion:** Quality of life and improvement of quality of life are the main content of human development strategy. It has become a leading target in all socio-economic development strategies, a concern in many countries around the world as well as in Vietnam. Nursing is a force that plays an important role in caring for patients, and nursing uses questionnaires to assess the patients's quality of life being concerned and increasingly being replicated.

**Keywords:** Primary knee osteoarthritis, SF 36, Quality of life.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp là bệnh khớp thường gặp, đặc trưng bởi tình trạng tổn thương toàn bộ các thành phần của một khớp như sụn, xương dưới sụn, dây chằng, màng hoạt dịch, cơ cạnh khớp, trong đó tổn thương sụn là chủ yếu [1]. Tổ chức y tế thế giới (WHO) ước tính khoảng 25% người già trên 65 tuổi bị đau khớp và tàn phế do mắc bệnh thoái hóa khớp [2]. Thoái hóa khớp gối là nguyên nhân thứ hai gây tàn tật trên toàn thế giới, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, làm tăng gánh nặng cho gia đình và xã hội [3]. Ở Việt Nam, theo thống kê tại bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm từ 1991 đến năm 2000 cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm bệnh khớp chiếm tỷ lệ cao nhất 45,04 %, trong đó thoái hóa khớp đứng hàng thứ ba trong nhóm bệnh khớp với tỷ lệ 4,66 %. Ở

bệnh nhân thoái hóa khớp gối luôn có triệu chứng đau, cứng khớp và hạn chế vận động gây nên những hậu quả xấu đến tâm lý người bệnh. Việc lượng giá những ảnh hưởng của bệnh tật lên cuộc sống hàng ngày của bệnh nhân có ý nghĩa quan trọng, góp phần cải thiện triệu chứng, ngăn ngừa phát triển bệnh từ đó giúp nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

**Mục tiêu 1:** Khảo sát chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát đến khám tại phòng khám số 1 bệnh viện Đại Học Y Hà Nội sử dụng bộ câu hỏi SF36.

**Mục tiêu 2:** Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 62 bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn ACR 1991, khám bệnh tại trung tâm Y Khoa Số 1 Tôn Thất Tùng, Bệnh Viện Đại Học Y Hà Nội từ tháng 6 đến tháng 10 năm 2019.

### 1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn ACR 1991.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

### 1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân bị thoái hóa khớp gối thứ phát

## 2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Phương pháp: mô tả cắt ngang

**2.2. Tiến hành nghiên cứu.** Mỗi đối tượng nghiên cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám và khai thác thông tin theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Hỏi bệnh và khai thác các triệu chứng lâm sàng.

- Khám bệnh nhân đánh giá mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS, SF 36

- SF 36 bao gồm 36 câu hỏi và được dùng để đo chất lượng cuộc sống bệnh nhân ở 8 lĩnh vực khác nhau: các hoạt động thể chất, các hạn chế do vấn đề về thể chất gây ra, sự đau đớn, nhận thức của bệnh nhân về sức khỏe, các hoạt động xã hội trong điều kiện bị bệnh, những ảnh hưởng của bệnh đến vấn đề tình cảm, và sức khỏe tâm thần xung quanh bệnh nhân. 8 lĩnh vực chia làm 2 khía cạnh lớn [4].

+ Sức khỏe thể chất: Chức năng vận động, giới hạn hoạt động do thể chất, mức độ đau của cơ thể, sức khỏe tổng thể,

+ Sức khỏe tinh thần: Sức sống, năng lượng, chức năng giao tiếp xã hội, giới hạn hoạt động do cảm xúc, chức năng cảm xúc.

+ Phân loại chất lượng cuộc sống bệnh nhân dựa vào thang điểm:

| Điểm CLCS theo | Đánh giá |
|----------------|----------|
|----------------|----------|

| SF36      | CLCS       |
|-----------|------------|
| $\leq 30$ | Thấp       |
| 30 – 80   | Trung bình |
| $> 80$    | Cao        |

- Chụp XQ khớp gối thẳng nghiêng đánh giá mức độ thoái hóa theo thang điểm Kellgren và Lawrence 1987

- Siêu âm khớp gối hai bên: Đánh giá dịch khớp, gai xương.

### 2.3. Xử lý số liệu

- Xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê thường dùng trong y học.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu 62 bệnh nhân, được chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991, nữ giới chiếm đa số với tỷ lệ 91.8 %. Các đặc điểm khác của nhóm nghiên cứu được thể hiện ở bảng 1:

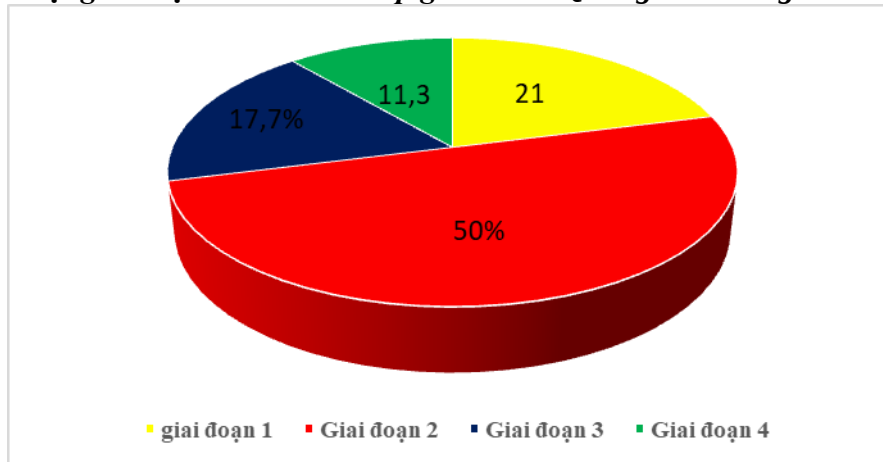
**Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu**

| Thông số                                   | Kết quả                                                                                         |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tuổi trung bình (năm)                      | 57,71 $\pm$ 10,26 (35 - 82 tuổi)                                                                |
| Giới                                       | Nữ: 82,3%<br>Nam: 16,1%                                                                         |
| BMI                                        | Thừa cân: 24,2 %, Béo phì: 19,4 %                                                               |
| Thời gian mắc bệnh (năm)                   | Trung bình: 3,39 $\pm$ 1,79 năm<br>1 < 5 năm: 83,9 %<br>5- 10 năm: 11,3 %<br>Trên 10 năm: 4,8 % |
| Điểm VAS khớp gối trung bình (điểm)        | 5,73 $\pm$ 1,29                                                                                 |
| Tỷ lệ bệnh nhân có cứng khớp buổi sáng (%) | 69,4%                                                                                           |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 57 tuổi, bệnh nhân có tuổi thấp nhất 35 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 82 tuổi. Nữ giới chiếm đa số trong nghiên cứu, với tỷ lệ 82,3 %. Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì chiếm lần lượt là 24,2% và 19,4%. Thời gian mắc bệnh trung bình là 3 năm, tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh dưới 5 năm chiếm đa số.

## 2. Đặc điểm tổn thương thoái hoá khớp gối trên X Quang, siêu âm

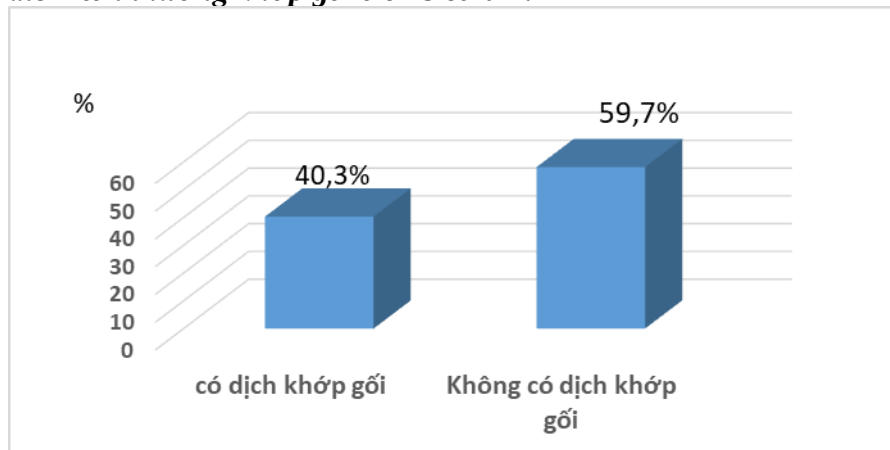
### 2.1. Phân loại giai đoạn thoái hóa khớp gối trên X Quang theo Kellgren và Lawrence.



**Biểu đồ 1. Phân loại giai đoạn thoái hóa khớp gối theo K & L**

**Nhận xét:** Số lượng bệnh nhân có thoái hóa khớp giai đoạn 2 theo phân loại Xquang của K & L chiếm tỷ lệ cao nhất 50%.

### 2.2. Đặc điểm tổn thương khớp gối trên siêu âm.



**Biểu đồ 2: Đặc điểm dịch khớp gối trên siêu âm.**

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân có dịch khớp gối phát hiện được trên siêu âm chiếm 40,3%.

## 3. Chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát tính theo thang điểm SF36

### 3.1. Đặc điểm chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF - 36

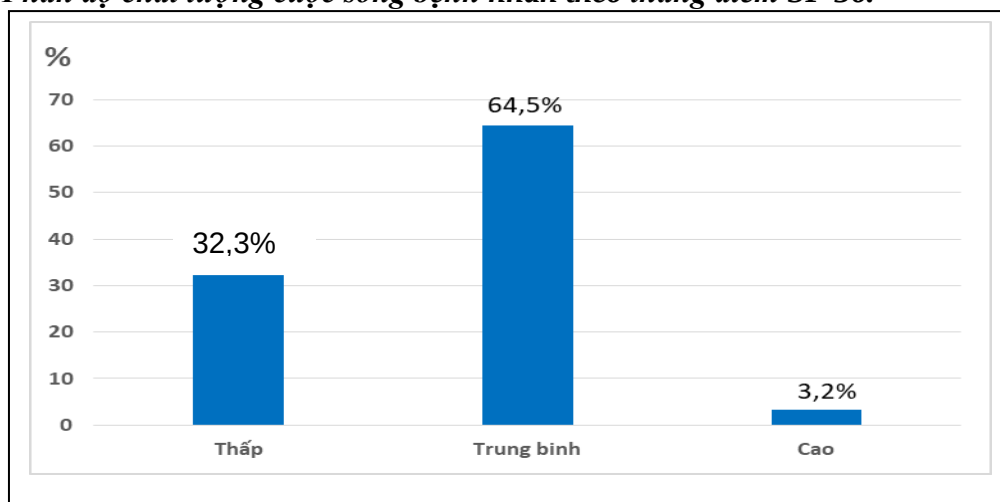
**Bảng 2: Đặc điểm chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF-36**

|                   | Thang điểm SF-36         | $\bar{X} \pm SD$ (Điểm) |                   |
|-------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|
| Sức khỏe thể chất | Hoạt động thể lực        | 38,15 $\pm$ 18,58       | 35,84 $\pm$ 19,96 |
|                   | Chức năng vận động       | 27,82 $\pm$ 42          |                   |
|                   | Cảm giác đau             | 43,87 $\pm$ 17,13       |                   |
|                   | Hoạt động sức khỏe chung | 33,55 $\pm$ 15,24       |                   |

|                           |                          |                      |               |
|---------------------------|--------------------------|----------------------|---------------|
| <b>Sức khỏe tinh thần</b> | Sức sống                 | 47,90 ± 13,51        | 47,74 ± 17,60 |
|                           | Hoạt động xã hội         | 52,82 ± 18,3         |               |
|                           | Chức năng cảm xúc        | 33,71 ± 37,61        |               |
|                           | Sức khỏe tâm lý          | 56,51 ± 12,34        |               |
|                           | <b>Tổng điểm SF - 36</b> | <b>41,79 ± 18,12</b> |               |

**Nhận xét:** Điểm chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối tính theo thang điểm SF 36 trung bình là 41,79 ± 18,12 điểm

### 3.2. Phân độ chất lượng cuộc sống bệnh nhân theo thang điểm SF 36.

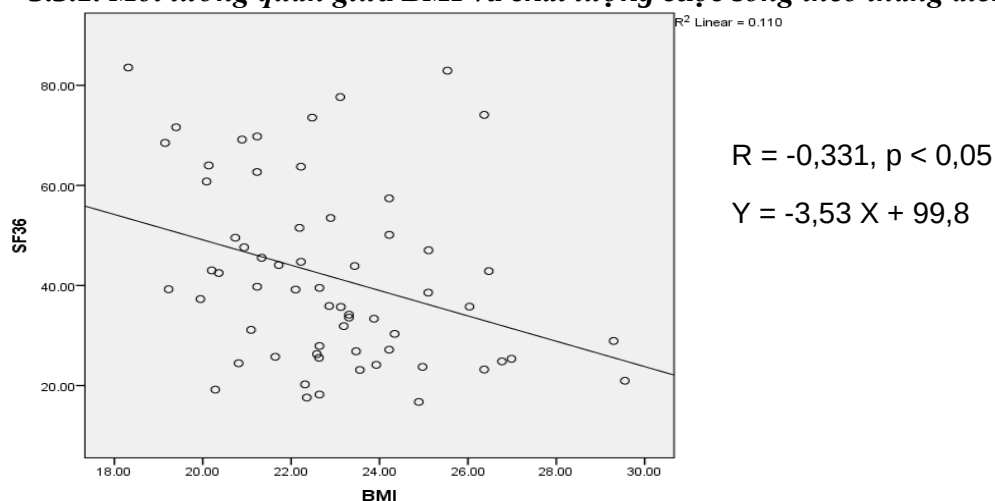


**Biểu đồ 3: Phân bố mức độ chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF 36**

**Nhận xét:** Số bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát có chất lượng cuộc sống ở mức trung bình và thấp chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 64,5% và 32,3%.

### 3.3. Một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống tính theo thang điểm SF 36.

#### 3.3.1. Mối tương quan giữa BMI và chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF36.

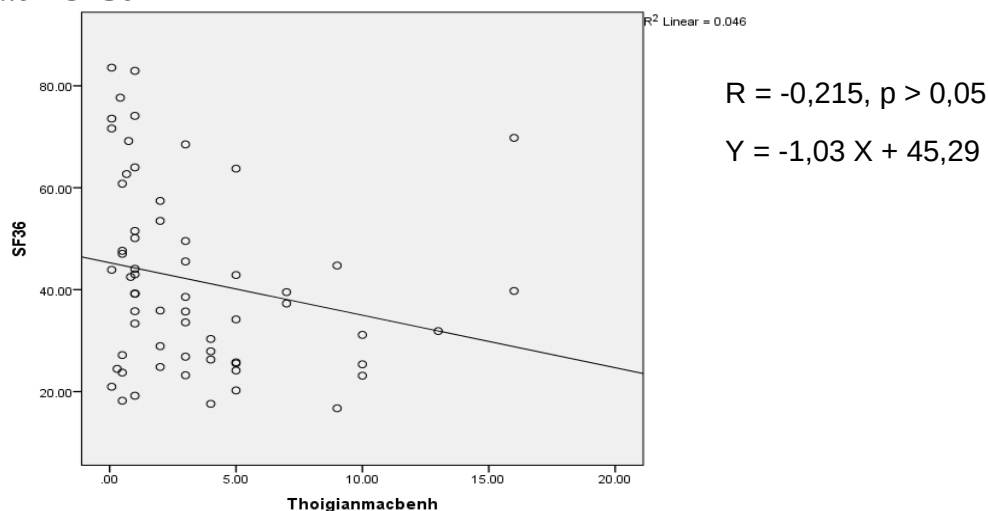


**Biểu đồ 4: Mối tương quan giữa BMI và chất lượng cuộc sống.**



**Nhận xét:** Có mối tương quan yếu, nghịch biến giữa chỉ số BMI và chất lượng cuộc sống tính theo thang điểm SF 36,  $r = -0,331$ ,  $p < 0,05$ .

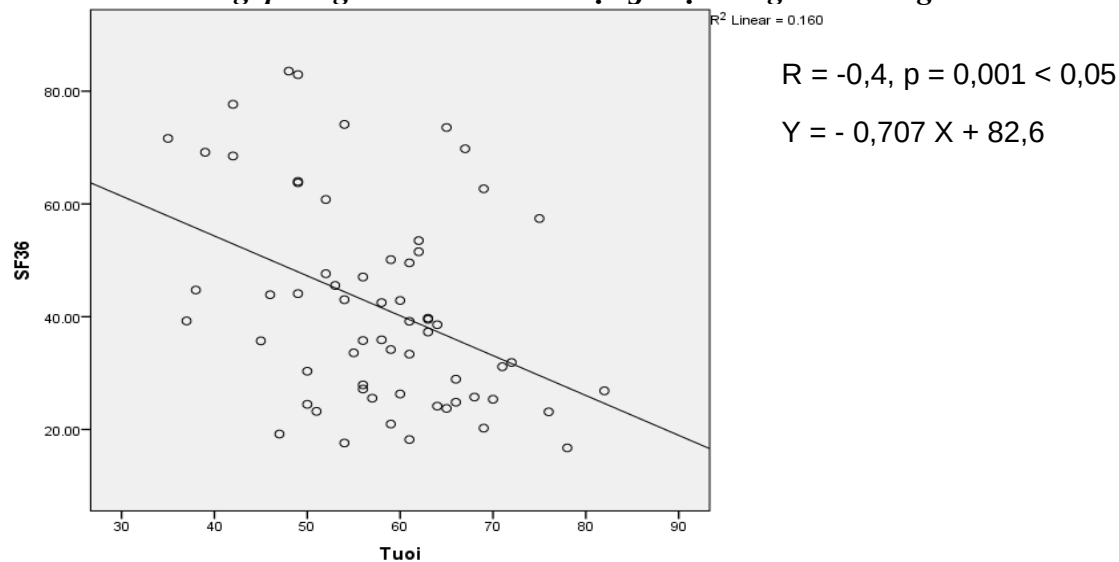
### 3.3.2. Mối tương quan giữa thời gian mắc bệnh và chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF36



### **Biểu đồ 5: Mối tương quan giữa thời gian mắc bệnh và chất lượng cuộc sống**

**Nhận xét:** Không có mối tương quan giữa thời gian mắc bệnh và chất lượng cuộc sống tính theo thang điểm SF36,  $r = -0,215$ ,  $p > 0,05$ .

### 3.3.3. Mối tương quan giữa tuổi và chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF 36



### **Biểu đồ 6: Mối tương quan giữa tuổi và chất lượng cuộc sống tính theo thang điểm SF36**

**Nhận xét:** Có mối tương quan yếu, nghịch biến giữa tuổi và chất lượng cuộc sống tính theo thang điểm SF 36,  $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ .

### 3.3.4. Mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống với 1 số đặc điểm nhân khẩu học

**Bảng 2: Mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống với một số đặc điểm nhân khẩu học**

| SF36<br>Đặc điểm |               | Thấp     |           | Trung bình |           | Cao      |           | p     |
|------------------|---------------|----------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|-------|
|                  |               | Số lượng | Tỷ lệ (%) | Số lượng   | Tỷ lệ (%) | Số lượng | Tỷ lệ (%) |       |
| Giới             | Nam           | 3        | 30        | 7          | 70        | 0        | 0         | 0,678 |
|                  | Nữ            | 17       | 32,7      | 33         | 63,5      | 2        | 3,8       |       |
| Nghề nghiệp      | Lao động nặng | 2        | 22,2      | 7          | 77,8      | 0        | 0         | 0,784 |
|                  | Lao động nhẹ  | 18       | 34        | 33         | 62,3      | 2        | 3,7       |       |
| Nơi ở            | Nông thôn     | 9        | 31        | 19         | 63,3      | 2        | 6,7       | 0,526 |
|                  | Thành thị     | 11       | 34,4      | 21         | 65,6      | 0        | 0         |       |

**Nhận xét:** Không có mối liên quan giữa giới tính, đặc điểm nghề nghiệp, phân bố nơi ở của các bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát với chất lượng cuộc sống tính theo thang điểm SF36.

### 3.3.5. Mối liên quan giữa giai đoạn trên Xquang, dịch khớp gối trên siêu âm với chất lượng cuộc sống

**Bảng 3: Mối liên quan giữa giai đoạn tổn thương khớp gối trên Xquang, siêu âm với chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF36**

| SF36<br>Đặc điểm |                | Thấp     |           | Trung bình |           | Cao      |           | p     |
|------------------|----------------|----------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|-------|
|                  |                | Số lượng | Tỷ lệ (%) | Số lượng   | Tỷ lệ (%) | Số lượng | Tỷ lệ (%) |       |
| Xquang           | Giai đoạn 1, 2 | 9        | 20,5      | 33         | 75        | 2        | 4,5       | 0,008 |
|                  | Giai đoạn 3,4  | 11       | 61,1      | 7          | 38,9      | 0        | 0         |       |
| Siêu âm          | Không có dịch  | 6        | 16,7      | 28         | 77,7      | 2        | 5,6       | 0,003 |
|                  | Có dịch        | 14       | 56        | 12         | 44        | 0        | 0         |       |

**Nhận xét:** Bệnh nhân có tổn thương thoái hóa khớp gối giai đoạn 3,4 trên Xquang có chất lượng cuộc sống thấp hơn bệnh nhân ở giai đoạn 1, 2. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Bệnh nhân có dịch khớp gối trên siêu âm có chất lượng cuộc sống thấp hơn so với bệnh nhân không có dịch khớp gối trên siêu âm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

## IV. BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là  $57,71 \pm 10,26$  tuổi. Nữ giới chiếm đa số với tỷ lệ 82,3%. Thời gian mắc bệnh trung bình là

3,39 ± 1,79 năm. Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh nằm trong khoảng từ 1 đến 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 83,9%. Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì chiếm 43,6% (Bảng 1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước. Cùng với yếu tố tuổi tác và nghề nghiệp, thừa cân béo phì đã được coi là yếu tố nguy cơ tiềm tàng cho thoái hóa khớp, nhất là thoái hóa khớp gối. Các nghiên cứu của nhiều tác giả đều nhận thấy vai trò của chỉ số khối lượng cơ thể ảnh hưởng đến thoái hóa khớp, đặc biệt là khớp gối. Thừa cân béo phì đang là một vấn đề của thế kỷ 21, là yếu tố nguy cơ của rất nhiều bệnh mạn tính không lây. Điểm VAS trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,73 ± 1,29. Đa phần bệnh nhân đến khám khi đau ở mức độ trung bình, với tỷ lệ là 50%. Tỷ lệ bệnh nhân có dấu hiệu cứng khớp buổi sáng chiếm 69,4%. Đánh giá tổn thương khớp gối trên siêu âm và X quang, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh Xquang khớp gối ở giai đoạn 2 chiếm tỷ lệ cao nhất 50% và có 40,3% bệnh nhân phát hiện có dịch khớp gối trên siêu âm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đó [5],[6].

## **2. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát sử dụng bộ câu hỏi SF 36**

Chất lượng cuộc sống là một hiện tượng đa chiều được sử dụng để miêu tả nhận thức, sự hài lòng cá nhân và phản ánh các khía cạnh khác nhau của cuộc sống như khả năng hoạt động, tâm lý, cảm xúc cũng như các mối quan hệ xã hội [4]. Chất lượng cuộc

sống trung bình của bệnh nhân thoái hóa khớp gối theo thang điểm SF-36 trong nghiên cứu của chúng tôi là 41,79 ± 18,12 (điểm). Trong đó điểm sức khỏe thể chất là 35,84 ± 19,96; điểm sức khỏe tinh thần là 47,74 ± 17,6. Điểm sức khỏe tinh thần cao hơn sức khỏe thể chất. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Castro và cộng sự tiến hành năm 2015, nghiên cứu trên 80 bệnh nhân thoái hóa khớp gối, điểm sức khỏe thể chất là 36,3 ± 9,1; điểm sức khỏe tinh thần là 53,2 ± 8,7 [7]. Tỷ lệ bệnh nhân có chất lượng cuộc sống ở mức độ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất 64,5%. Số lượng bệnh nhân có chất lượng cuộc sống thấp chiếm tỷ lệ khá cao 32,3%. Đây là một kết quả đáng báo động ở bệnh nhân thoái hóa khớp, cho thấy bệnh nhân thoái hóa khớp gối cần phải được quan tâm, hỗ trợ toàn diện từ phía gia đình và xã hội nhiều hơn để cải thiện chất lượng cuộc sống, nâng cao hiệu quả điều trị và chăm sóc toàn diện cho bệnh nhân.

## **3. Một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.**

Đánh giá mối tương quan giữa chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát với giới tính, đặc điểm nghề nghiệp, phân bố nơi ở của bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy không có mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống với các yếu tố này. Khảo sát mối liên quan giữa chỉ số BMI với chất lượng cuộc sống bệnh nhân, thấy có mối tương quan nghịch biến giữa chỉ số BMI với chất lượng cuộc sống của bệnh nhân với  $r = -0,331$ ,  $p < 0,05$ . Như vậy, bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát có chỉ số BMI

càng cao thì chất lượng cuộc sống càng kém. Tương tự khi đánh giá mối liên quan giữa mức độ tổn thương khớp gối trên Xquang và siêu âm chúng tôi cũng nhận thấy bệnh nhân tổn thương khớp gối càng nặng trên X quang và siêu âm thì chất lượng cuộc sống càng thấp.

## V. KẾT LUẬN

### 1. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối sử dụng bộ câu hỏi SF 36:

Điểm sức khỏe thể chất trung bình là:  $35,84 \pm 19,96$  điểm

Điểm sức khỏe tinh thần trung bình là  $47,74 \pm 17,6$  điểm.

Điểm chất lượng cuộc sống trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là  $41,79 \pm 18,12$ ; phần lớn bệnh nhân có chất lượng cuộc sống ở mức trung bình với tỷ lệ là 64,5%.

### 2. Một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát:

Đánh giá mối tương quan giữa chất lượng cuộc sống bệnh nhân sử dụng bộ câu hỏi SF 36 và một số yếu tố về lâm sàng và cận lâm sàng, chúng tôi nhận thấy: Có mối tương quan nghịch biến giữa tuổi, chỉ số BMI với chất lượng cuộc sống bệnh nhân thoái hóa khớp gối; mức độ tổn thương trên X quang và trên siêu âm cũng có mối liên quan tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân; không có mối liên quan giữa giới tính, đặc điểm

nghề nghiệp, phân bố nơi ở của các bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát với chất lượng cuộc sống tính theo thang điểm SF36.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hochberg, M.C., et al.(2012), American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. **64**(4): p. 465-74.
2. Neogi, T.(2013), The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, **21**(9): p. 1145-53.
3. Hunter, D.J., J.J. McDougall, and F.J. Keefe (2008), The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am*. **34**(3): p. 623-43.
4. Carr AJ, Higginson IJ, Robinson PG. (2005). Quality of life. *Eur J Public Health*. **15**(6), 668.
5. Neogi, T. and Y. Zhang (2013) , Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. **39**(1): p. 1-19.
6. Michael, J.W., K.U. Schlüter-Brust, and P. Eysel (2010), The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.*. **107**(9): p. 152-62.
7. Kawano M.M., Araújo I.L.A., Castro M.C., et al. (2015). Assessment of quality of life in patients with knee osteoarthritis. *Acta Ortop Bras*, **23**(6), 307–310.

## THỰC TRẠNG RỐI LOẠN GIẤC NGỦ CỦA BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT

Đặng Thị Thắm<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Phương Thủy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tìm hiểu đặc điểm giấc ngủ của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang gồm 34 bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991 tại Khoa Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 02/2020. **Kết quả và kết luận:** Tỷ lệ rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát theo thang điểm PSQI là 91,4%, với điểm PSQI trung bình là  $11,5 \pm 3,7$ . Thời gian ngủ, hiệu suất giấc ngủ, mức độ khó ngủ và điểm PSQI của nhóm bệnh nhân có rối loạn giấc ngủ khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có rối loạn giấc ngủ ( $p < 0,05$ ). Nhóm bệnh nhân có rối loạn giấc ngủ có mức độ đau khớp cao hơn khi đánh giá theo thang điểm VAS và giai đoạn của thoái hóa khớp gối cũng nặng hơn so với nhóm bệnh nhân không có rối loạn giấc ngủ ( $p < 0,05$ ). Mức độ đau khớp gối càng nhiều thì mức độ rối loạn giấc ngủ càng nặng ( $r = 0,644$ ,  $p < 0,01$ ). Chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF-36 càng thấp thì mức độ rối loạn giấc ngủ càng cao ( $r = -0,642$ ,  $p < 0,001$ ).

**Từ khóa:** Thoái hóa khớp gối nguyên phát, rối loạn giấc ngủ, chất lượng cuộc sống, PSQI.

### SUMMARY

#### EVALUATE THE SLEEP CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS

**Objectives:** To evaluate the sleep characteristics of patients with primary knee osteoarthritis (OA). **Subjects and methods:** A prospective, cross-sectional study of 34 patients diagnosed with primary knee OA according to the 1991 ACR criteria at the Rheumatology Department of Bach Mai Hospital from October 2019 to February 2020. **Results and conclusions:** The incidence of sleep disorder on the PSQI scale in patients with primary knee OA was 91.4%, with an average PSQI score of  $11.5 \pm 3.7$ . Sleep duration, sleep efficiency, the degree of sleeping difficulty, and the PSQI score of patients with sleep disorders were statistically significantly different from patients without sleep disorder ( $p < 0.05$ ). The sleep disorder group had a higher level of joint pain on the VAS scale, and the knee OA stage was also worse than the non-sleep disorder group ( $p < 0.05$ ). The greater the degree of knee pain, the worse the sleep disorder ( $r = 0.644$ ,  $p < 0.01$ ). The lower the quality of life on the SF-36 scale, the higher the level of sleep disorder ( $r = -0.642$ ,  $p < 0.001$ ).

**Keywords:** Primary knee osteoarthritis, sleep disorder, quality of life, PSQI.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp (THK) là tình trạng biến đổi sinh học xảy ra mạn tính ở sụn khớp, làm vi cấu trúc sụn bị hư hỏng dần, không hồi phục kèm theo tổn thương của mô xương dưới sụn, màng hoạt dịch, bao khớp và dây

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thủy  
Email: phuongthuybm@yahoo.com.

Ngày nhận bài: 27.5.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

chăng quanh khớp. Đây là bệnh thường gặp nhất trong các bệnh lý cơ xương khớp, trong đó thoái hóa khớp gối chiếm hơn một nửa và ngày càng gia tăng nhanh chóng. THK gối đặc trưng bởi tình trạng mất sụn khớp, mọc thêm các gai xương ở bờ rìa của sụn khớp, hẹp khe khớp và hạn chế chức năng vận động của khớp. THK gối cũng là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây đau và tàn phế. Tuy không ảnh hưởng đến tính mạng người bệnh nhưng THK gối cũng ảnh hưởng nhiều đến giấc ngủ, làm người bệnh phải đi khám tại các cơ sở y tế. Giấc ngủ có vai trò quan trọng với sức khỏe của mỗi người, đặc biệt với những người lớn tuổi. Giấc ngủ tác động lên nhận thức, sức khỏe thể chất và tinh thần. Rối loạn giấc ngủ (RLGN) là tình trạng khó đi vào giấc ngủ cũng như duy trì giấc ngủ, hay bị thức giấc, thời gian ngủ ngắn và gặp ở khoảng 50% những người lớn tuổi. Ở những người khỏe mạnh, RLGN làm tăng cảm giác đau và tăng nguy cơ tàn phế ở những bệnh nhân có tình trạng đau mạn tính. THK gối và RLGN thường đi kèm với nhau, trong đó trên 50% các bệnh nhân THK gối có biểu hiện RLGN. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy, có mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng RLGN và mức độ đau khớp ở các bệnh nhân THK gối. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Tìm hiểu đặc điểm giấc ngủ của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 2/2020, gồm 34 bệnh nhân được chẩn đoán xác định THK gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có rối loạn nhận thức và tâm thần.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang. Tất cả các bệnh nhân THK gối đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cần thiết. Số liệu thu thập được ghi theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Các biến số nghiên cứu gồm:

- Nhóm biến số về RLGN: Điểm PSQI, mức độ khó ngủ, thời gian ngủ, hiệu suất giấc ngủ, số lần trung bình tỉnh giấc giữa đêm, số lần sử dụng thuốc ngủ, mức độ ảnh hưởng đến hoạt động ban ngày, chất lượng giấc ngủ.

- Nhóm biến số các yếu tố có liên quan đến RLGN: Tuổi, giới, nghề nghiệp, trình độ học vấn, thời gian mắc bệnh, các chỉ số đánh giá chức năng vận động của khớp WOMAC, đánh giá mức độ đau khớp theo thang điểm VAS, thời gian cứng khớp buổi sáng.

- Các thuốc điều trị bệnh THK gối (liều lượng và thời gian dùng thuốc): Thuốc chống viêm giảm đau không steroid, thuốc chống thoái hóa khớp (glucosamine, chondroitin, diacerein), các thuốc tiêm tại khớp (glucocorticoid, acid hyaluronic, huyết tương giàu tiểu cầu), liệu pháp tế bào gốc, thay khớp gối.

- Đánh giá chất lượng cuộc sống (CLCS) theo bộ câu hỏi SF-36.

- Bệnh nhân được đánh giá RLGN theo thang điểm PSQI bởi bác sĩ chuyên khoa Tâm thần tại Viện Sức khỏe tâm thần, Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả điểm PSQI  $\geq 5$  điểm là có rối loạn giấc ngủ.

- **Xử lý số liệu:** Bằng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê thường dùng trong y học.

### III. KẾT QUẢ

#### 3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 3.1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 34)**

| Các chỉ số                  |             | n                             | %    |
|-----------------------------|-------------|-------------------------------|------|
| Tuổi (năm) $\bar{X} \pm SD$ |             | $64 \pm 9,6$ ( $49 \div 90$ ) |      |
| Giới (Nữ)                   |             | 29                            | 85,3 |
| BMI                         | < 18,5      | 2                             | 5,9  |
|                             | 18,5 – 24,9 | 14                            | 41,2 |
|                             | 25 – 29,9   | 6                             | 17,6 |
|                             | > 30        | 12                            | 35,3 |

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình là  $64 \pm 9,6$  tuổi và gặp chủ yếu ở nữ giới (85,3%). Có 52,9% bệnh nhân bị thừa cân và béo phì ( $BMI \geq 25$ ).

#### 3.2. Đặc điểm của thoái hóa khớp gối

**Bảng 3.2: Đặc điểm của THK gối ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 34)**

| Các đặc điểm  |                         | n               | %    |
|---------------|-------------------------|-----------------|------|
| VAS           | $\bar{X} \pm SD$ (cm)   | $5,94 \pm 1,58$ |      |
|               | Nhẹ                     | 7               | 20,5 |
|               | Trung bình              | 12              | 35,3 |
|               | Nặng                    | 15              | 44,1 |
| WOMAC         | $\bar{X} \pm SD$        | $44,6 \pm 19,7$ |      |
| Giai đoạn     | 1                       | 2 / 27          | 7,4  |
|               | 2                       | 2 / 27          | 7,4  |
|               | 3                       | 8 / 27          | 29,6 |
|               | 4                       | 15 / 27         | 55,8 |
| Điều trị      | NSAIDs                  | 4               | 11,4 |
|               | SYSADOA                 | 10              | 28,6 |
|               | Tiêm corticoid nội khớp | 9               | 25,7 |
|               | Tiêm acid hyaluronic    | 5               | 14,3 |
|               | Không điều trị          | 16              | 47,1 |
| Bệnh kèm theo | Tăng huyết áp           | 10              | 29,4 |
|               | ĐTĐ typ 2               | 3               | 8,8  |

**Nhận xét:** Điểm VAS trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là  $5,94 \pm 1,58$ , trong đó bệnh nhân đau khớp ở mức độ trung bình và nặng chiếm tỷ lệ 79,4%. Điểm WOMAC trung bình là  $44,6 \pm 19,7$ ; THK gối giai đoạn 3 và 4 chiếm tỷ lệ cao (85,1%).

**Bảng 3.3: CLCS của bệnh nhân THK gối đánh giá theo thang điểm SF-36**

| Phân loại SF 36 | n (%)            | X ± SD             |
|-----------------|------------------|--------------------|
| Rất thấp        | 18 (52,9%)       | 14,8 ± 7,4         |
| Thấp            | 12 (35,3%)       | 32,4 ± 5,2         |
| Trung bình      | 4 (11,8%)        | 60,5 ± 9,7         |
| Cao             | 0 (0%)           | 0                  |
| <b>Tổng</b>     | <b>34 (100%)</b> | <b>25,9 ± 16,6</b> |

**Nhận xét:** CLCS trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 25,9±16,6; trong đó CLCS thấp và rất thấp chiếm tỷ lệ 88,2%.

### 3.3 Đặc điểm rối loạn giấc ngủ của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát

**Bảng 3.4: Đặc điểm rối loạn giấc ngủ của bệnh nhân THK gối nguyên phát (n=34)**

| Đặc điểm                                     | Có RLGN<br>(n = 32) | Không RLGN<br>(n = 2) | P            |
|----------------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|
| Điểm thời gian ngủ                           | 2,62 ± 0,6          | 1 ± 0                 | <b>0,01</b>  |
| Điểm hiệu quả giấc ngủ                       | 1,94 ± 1,1          | 0,5 ± 0,7             | <b>0,000</b> |
| Điểm số lần trung bình tỉnh giấc giữa đêm    | 1,53 ± 0,67         | 1 ± 0                 | 0,081        |
| Điểm mức độ khó ngủ                          | 2,34 ± 0,86         | 0,5 ± 0,7             | <b>0,006</b> |
| Điểm mức độ ảnh hưởng đến hoạt động ban ngày | 0,78 ± 1            | 0                     | 0,316        |
| Điểm mức độ hài lòng về giấc ngủ             | 2,16 ± 0,8          | 1 ± 1,4               | 0,66         |
| Điểm số lần phải sử dụng thuốc ngủ           | 0,25 ± 0,8          | 0                     | 0,67         |
| Điểm PSQI                                    | 11,5 ± 3,7          | 4 ± 0                 | <b>0,008</b> |

**Nhận xét:** Tỷ lệ rối loạn giấc ngủ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 94,1%. Thời gian ngủ, hiệu suất giấc ngủ, mức độ khó ngủ và điểm PSQI của nhóm bệnh nhân có RLGN khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có RLGN ( $p < 0,05$ ).

### 3.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến mức độ rối loạn giấc ngủ của bệnh nhân thoái hóa khớp gối

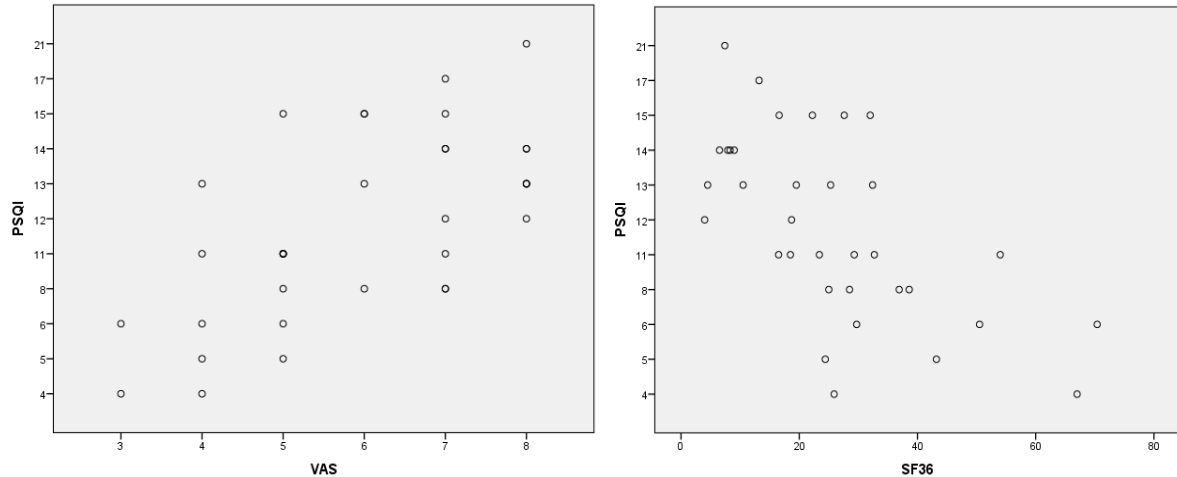
**Bảng 3.5: Một số yếu tố ảnh hưởng đến RLGN của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 34)**

| Đặc điểm               | Có RLGN<br>(n = 32) | Không RLGN<br>(n = 2) | P            |
|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|
| <b>Tuổi</b>            | 63 ± 9,5            | 71 ± 10,6             | >0,05        |
| <b>BMI</b>             | 23,1 ± 3,1          | 22,9 ± 9,5            | >0,05        |
| <b>Giai đoạn bệnh</b>  | 3,44 ± 0,82         | 2 ± 1,41              | <b>0,03</b>  |
| <b>VAS (cm) X ± SD</b> | 6,09 ± 1,49         | 3,5 ± 0,7,7           | <b>0,021</b> |
| <b>WOMAC, X ± SD</b>   | 45 ± 19,9           | 31 ± 12,7             | >0,05        |
| <b>Phân loại SF 36</b> | 46,45 ± 29          | 24,6 ± 15,4           | >0,05        |



**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân có RLGN có mức độ đau khớp cao hơn khi đánh giá theo thang điểm VAS và giai đoạn THK gối cũng nặng hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN ( $p < 0,05$ ).

**Biểu đồ 3.1: Tương quan tuyến tính giữa mức độ RLGN theo PSQI với mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS và CLCS theo SF-36**



$$r = 0,644; \text{PSQI} = 1,651 \cdot \text{VAS} + 1,28 \quad r = -0,642; \text{PSQI} = -0,156 \cdot \text{SF-36} + 15,128$$

**Biểu đồ 3.1: Tương quan tuyến tính giữa mức độ RLGN theo PSQI với mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS và CLCS theo SF-36**

**Nhận xét:** Có mối tương quan thuận giữa mức độ RLGN theo thang điểm PSQI với mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS ( $r = 0,644$ ;  $p < 0,01$ ). Có mối tương quan nghịch giữa mức độ RLGN theo thang điểm PSQI với CLCS theo SF-36 ( $r = -0,642$ ;  $p < 0,001$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Tình trạng rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát đánh giá theo thang điểm PSQI

Các đặc điểm nhân khẩu học có ảnh hưởng nhiều đến rối loạn giấc ngủ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân nữ giới, lao động chân tay và thừa cân béo phì chiếm một tỷ lệ cao. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung bình là  $64 \pm 9,6$  tuổi. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Shin Hye Park [1] cho thấy 95% các bệnh nhân THK gối là phụ nữ với tuổi trung bình là 71 tuổi. Theo nghiên cứu của Juchen [2], người già có mức độ RLGN cao hơn so

với người trẻ và phụ nữ bị RLGN nhiều hơn so với nam giới.

Thoái hóa khớp gối là một bệnh phổ biến ảnh hưởng đến sức khỏe của người cao tuổi, gây ra tình trạng đau mạn tính, đặc biệt đau về đêm kéo dài dai dẳng. Bệnh gây ảnh hưởng lớn đến giấc ngủ buổi tối và mệt mỏi vào ban ngày, có thể dẫn đến trầm cảm và là một trong những nguyên nhân hàng đầu làm người bệnh tàn phế. Mức độ đau vùng khớp gối về đêm tăng theo mức độ nặng của THK gối và ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng giấc ngủ của người bệnh, đặc biệt khi khởi đầu và duy trì giấc ngủ. Trong nghiên cứu, các bệnh nhân có mức độ đau khớp gối khi đánh giá theo thang điểm VAS trung bình là

5,94 ± 1,58 điểm, trong đó bệnh nhân đau khớp gối mức độ trung bình và nặng chiếm tỷ lệ 79,4% và điểm WOMAC trung bình là 44,6 ± 19,7. Thoái hóa khớp gối giai đoạn 3 và 4 chiếm tỷ lệ cao (67,6%). Tình trạng đau khớp nói chung làm tăng nguy cơ bị trầm cảm, dẫn đến mất ngủ và ngược lại, RLGN cũng làm tăng cảm giác đau toàn thân thông qua bộ phận nhận cảm giác đau của hệ thống thần kinh trung ương. Theo nghiên cứu của Eiji Sasaki [3], mức độ RLGN có liên quan mật thiết với mức độ đau khớp gối về đêm, giai đoạn nặng của bệnh THK gối và mức độ giảm CLCS. Các bệnh nhân thoái hóa khớp gối có CLCS giảm sút do nhiều nguyên nhân như đau khớp, cứng khớp, hạn chế hoạt động thể lực, giảm hoạt động xã hội, giảm chức năng cảm xúc, sức khỏe tâm lý và sức sống dẫn đến giảm sút cả sức khỏe thể chất và sức khỏe tinh thần. RLGN là một trong những nguyên nhân gây suy giảm khả năng nhận thức, sức khỏe thể chất và tinh thần dẫn đến giảm CLCS của người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, CLCS trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 25,9 ± 16,6 khi đánh giá theo thang điểm SF36, trong đó 88,4% bệnh nhân có CLCS thấp và rất thấp. Có mối tương quan tỷ lệ nghịch giữa mức độ nặng của RLGN với mức độ giảm của CLCS ( $r = 0,642$ ,  $p < 0,001$ ). Trong nghiên cứu của Juchen cho thấy [2], những bệnh nhân có giai đoạn bệnh của THK gối càng nghiêm trọng sẽ có điểm PSQI càng cao và CLCS càng thấp.

Trong nghiên cứu, RLGN gặp ở 94,1% các bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Điểm PSQI trung bình của nhóm bệnh nhân có RLGN cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân

không có RLGN (11,5 ± 3,7 so với 4;  $p = 0,008$ ). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian ngủ, hiệu suất giấc ngủ và mức độ khó ngủ giữa bệnh nhân THK gối có và không có RLGN ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ RLGN trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả của các nghiên cứu khác trên thế giới: nghiên cứu của Cigdem Kuralay [4] là 81% và nghiên cứu của Juchen [2] là 70,3%.

#### **4.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến mức độ rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát**

Trong THK gối, 31% các bệnh nhân khó đi vào giấc ngủ, 81% khó duy trì giấc ngủ và 77% có các vấn đề về giấc ngủ [5]. Các RLGN cũng làm suy giảm chức năng vận động trong THK gối. RLGN và THK gối luôn đi kèm với nhau. Trong nghiên cứu, ở nhóm bệnh nhân có RLGN, mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS và giai đoạn bệnh của THK gối cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN ( $p < 0,05$ ) và có mối tương quan thuận giữa mức độ RLGN theo thang điểm PSQI với mức độ đau khớp gối ( $r = 0,644$ ;  $p < 0,001$ ). Mức độ RLGN theo thang điểm PSQI có mối tương quan nghịch với CLCS khi đánh giá theo SF-36 ( $r = -0,642$ ,  $p < 0,001$ ). Kết quả một số nghiên cứu theo dõi dọc cho thấy, RLGN là yếu tố nguy cơ gây trầm cảm và làm nặng thêm mức độ ảnh hưởng của đau khớp lên tình trạng trầm cảm. Các triệu chứng trầm cảm gặp nhiều nhất ở những bệnh nhân có RLGN và đau khớp nhiều. Do vậy, việc sử dụng các thuốc chống viêm giảm đau không steroid trong điều trị THK gối có tác dụng làm giảm đau khớp, sẽ giúp cải thiện tình trạng RLGN và các triệu chứng trầm cảm cho bệnh nhân.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về RLGN ở 34 bệnh nhân THK gối nguyên phát tại Khoa cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 2/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ RLGN ở bệnh nhân THK gối nguyên phát theo thang điểm PSQI là 91,4% với điểm PSQI trung bình là  $11,5 \pm 3,7$ . Thời gian ngủ, hiệu suất giấc ngủ, mức độ khó ngủ và điểm PSQI của nhóm bệnh nhân có RLGN khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có RLGN ( $p < 0,05$ ).

- Nhóm bệnh nhân có RLGN có mức độ đau khớp cao hơn khi đánh giá theo thang điểm VAS và giai đoạn của THK gối cũng nặng hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN ( $p < 0,05$ ).

- Mức độ đau khớp gối càng nhiều thì mức độ RLGN càng nặng ( $r = 0,644$ ,  $p < 0,001$ ).

- Chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF-36 càng thấp thì mức độ RLGN càng cao ( $r = -0,642$ ,  $p < 0,001$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shin Hye Park., Jeong Soo Kim. Và cộng sự. (2017). Depression and Perceived Quality

of Sleep in Older Adults with Knee Osteoarthritis. Korean Gerontol Nurs, **19(2)**, 145-153.

2. Ching - Ju Chen., Gretl McHugh, Malcolm Campbell. Và cộng sự. (2014). Subjective and Objective Sleep Quality in Individuals with Osteoarthritis in Taiwan. Musculoskeletal Care, **13(3)**, 148-159.
3. Sasaki E ., Tsuda E ., Yamamoto Y. và cộng sự. (2014). Nocturnal Knee Pain Increases With the Severity of Knee Osteoarthritis, Disturbing Patient Sleep Quality. Arthritis Care Res (Hoboken), **66(7)**, 1027-1032
4. Cigdem Kuralay., Emine Kiyak. (2018). Sleep Quality and Factors Affecting Patients with Knee Osteoarthritis. International Journal of Caring Sciences, **11 (2)**, 1141-1161.
5. S Wilcox ., G A Brene s., D Levine. và cộng sự. (2000). Factors Related to Sleep Disturbance in Older Adults Experiencing Knee Pain or Knee Pain With Radiographic Evidence of Knee Osteoarthritis. Journal of the American Geriatric Society, **48(10)**, 1241-1251.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA LIỆU PHÁP TIÊM COLLAGEN MD GUNA TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM ĐIỂM BẮM GÂN LỖI CẦU NGOÀI XƯƠNG CÁNH TAY

Trịnh Lê Khánh Linh\*, Nguyễn Vĩnh Ngọc\*  
Phùng Đức Tâm\*, Nguyễn Huy Bình\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị viêm điểm bám gân lõi cầu ngoài xương cánh tay bằng liệu pháp tiêm Collagen tại chỗ và khảo sát tác dụng không mong muốn của liệu pháp sau 12 tuần theo dõi. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp có đối chứng theo dõi trong 12 tuần trên 32 bệnh nhân viêm điểm bám gân lõi cầu ngoài xương cánh tay được chia làm 2 nhóm: 15 bệnh nhân được tiêm tại chỗ Collagen MD Shoulder mỗi tuần 1 mũi trong 5 tuần liên tiếp, 17 bệnh nhân được tiêm tại chỗ Depo - Medrol một lần duy nhất. **Kết quả:** Sau 12 tuần điều trị, có sự cải thiện thang điểm VAS và thang điểm PRTEE ở nhóm nghiên cứu: điểm VAS trung bình giảm từ 7.07 xuống 1.27 và điểm PRTEE trung bình giảm từ 61.96 xuống 22.06, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0.05$ ). Tác dụng không mong muốn của nhóm tiêm Collagen MD Shoulder có tỷ lệ đau tăng tại vị trí tiêm là 13.3% không có sự khác biệt so với 23.5% ở nhóm tiêm Depo-Medrol ( $p > 0.05$ ) và không gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở cả 2 nhóm bệnh nhân. **Kết luận:** Liệu pháp tiêm Collagen MD Shoulder có hiệu quả tốt hơn so với tiêm Depo-Medrol trong điều

trị viêm điểm bám gân lõi cầu ngoài xương cánh tay. Liệu pháp an toàn.

**Từ khóa:** Viêm điểm bám gân lõi cầu ngoài xương cánh tay, Collagen MD Shoulder.

### SUMMARY

#### EVALUATE THE RESULT OF COLLAGEN MD GUNA THERAPY IN TREATMENT OF LATERAL EPICONDYLITIS

**Objective:** To assess the effectiveness of Collagen injection in treatment of lateral epicondylitis and evaluate the side effects of this therapy after 12 weeks of follow-up. **Methods:** A randomized controlled interventional study were followed up to 12 weeks in 32 patients with lateral epicondylitis, divided into two groups: 15 patient received injection of Collagen MD Shoulder 1 dose per week for 5 consecutive weeks, 17 patients were given a single injection of Depo-Medrol. **Results:** After 12 weeks, there was an improvement in the VAS and PRTEE score in research group: the average VAS decreased from 7.07 to 1.27 and the average PRTEE score decreased from 61.96 to 22.06, significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ). Side effects of the research group was 13.3% of the patients increased pain in 24 hours, which is no difference compared to 23.5% in the Depo-Medrol injection group ( $p > 0.05$ ) and there was no serious complication in both groups. **Conclusion:** Collagen therapy is more effective

\*Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Lê Khánh Linh

Email: tringlekhanhlinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

than Depo – Medrol injection in treatment of lateral epicondylitis. This was a safe therapy.

**Key words:** Lateral epicondylitis, Collagen MD Shoulder.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay (lateral epicondylitis) còn được gọi là khuỷu tay của người chơi tennis (tennis elbow). Tổn thương cơ bản là viêm chỗ bám của gân duỗi cổ tay quay, đặc trưng bởi triệu chứng đau tại vùng lồi cầu ngoài xương cánh tay [1]. Bệnh gây nhiều khó chịu cho người bệnh, giảm khả năng vận động khớp khuỷu dẫn tới hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày và giảm khả năng lao động [2]. Bệnh thường diễn biến lành tính, tuy nhiên dễ tái phát, có thể dẫn tới biến chứng đứt gân, chèn ép thần kinh kén cận [1]. Điều trị bệnh bao gồm các biện pháp nghỉ ngơi, vật lý trị liệu phục hồi chức năng, dùng các thuốc giảm đau, chống viêm toàn thân và tại chỗ hoặc phẫu thuật khi các biện pháp trên không đáp ứng [3]. Các thuốc giảm đau, thuốc chống viêm không steroid có hiệu quả nhanh chóng nhưng do tác động toàn thân hay gây nhiều biến chứng như xuất huyết tiêu hóa, tăng huyết áp, tổn thương gan, thận... hoặc tiêm corticosteroid tại chỗ tuy là phương pháp phổ biến hiện nay có hiệu quả giảm đau nhanh nhưng thời gian tác dụng ngắn [4] và có thể gây teo mô mỡ dưới da, mất sắc tố quanh vị trí tiêm hoặc tổn thương đứt gân nếu dùng kéo dài [4]. Hiện nay, trên thế giới, tiêm collagen tại chỗ đang là xu hướng mới trong giải quyết viêm và tái cấu trúc cho bệnh lý cơ xương khớp cấp và mạn tính, bên cạnh đó ít ghi nhận tác dụng không mong muốn [5]. Collagen là thành phần cấu tạo nên tổ chức liên kết trong cơ thể, có mặt trong xương, gân, cơ, dây chằng, sụn, răng,

da, vì thế tiêm collagen vào mô tổn thương giúp bổ sung, tái tạo và khôi phục cấu trúc cũng như chức năng của mô đó. Trong nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam chủ yếu đánh giá hiệu quả của tiêm corticoid [6] và PRP [7] trong điều trị viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay, tính đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá một cách hệ thống điều trị bệnh này bằng liệu pháp collagen. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm hai mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay bằng liệu pháp tiêm collagen tại chỗ và khảo sát tác dụng không mong muốn của liệu pháp sau 12 tuần theo dõi.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 32 bệnh nhân từ 18 tuổi được chẩn đoán viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay dựa vào triệu chứng lâm sàng và hình ảnh siêu âm được chia làm 2 nhóm: Nhóm nghiên cứu gồm 15 bệnh nhân điều trị bằng tiêm Collagen MD Shoulder và nhóm chứng gồm 17 bệnh nhân điều trị bằng tiêm Depo-Medrol. 32 bệnh nhân được điều trị tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 6/2020. Loại trừ các trường hợp: Dị ứng với thuốc tiêm, nhiễm khuẩn tại vị trí tiêm, tiêm corticoid tại chỗ trong vòng 6 tuần trước khi tham gia nghiên cứu, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp có nhóm chứng, theo dõi dọc. Các bệnh nhân nhóm nghiên cứu được tiêm mỗi tuần 1 mũi trong 5 tuần liên tiếp, mỗi lần tiêm 2ml Collagen MD Shoulder vào điểm bám gân lồi cầu ngoài

xương cánh tay. Các bệnh nhân nhóm chứng được tiêm 0,5ml Depo-Medrol vào điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay một lần duy nhất. Thủ thuật được tiến hành bởi bác sỹ chuyên khoa Cơ xương khớp tại phòng tiêm khớp đạt tiêu chuẩn chuyên môn của bệnh viện Bạch Mai. Đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân dựa trên các thang điểm VAS và PRTEE tại các thời điểm trước điều trị (T0), sau điều trị 4 tuần (T4), sau

điều trị 8 tuần (T8), sau điều trị 12 tuần (T12). Tác dụng không mong muốn của liệu pháp được ghi nhận tại tất cả các thời điểm nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân chỉ sử dụng các thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAIDs) khi còn đau nhiều sau điều trị (VAS  $\geq 5$ ): Mobic 7,5mg x 01 viên/ngày.

**2.3 Xử lý số liệu:** Phần mềm IBM SPSS Statistics 20

### III. KẾT QUẢ

#### 3.1 Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu**

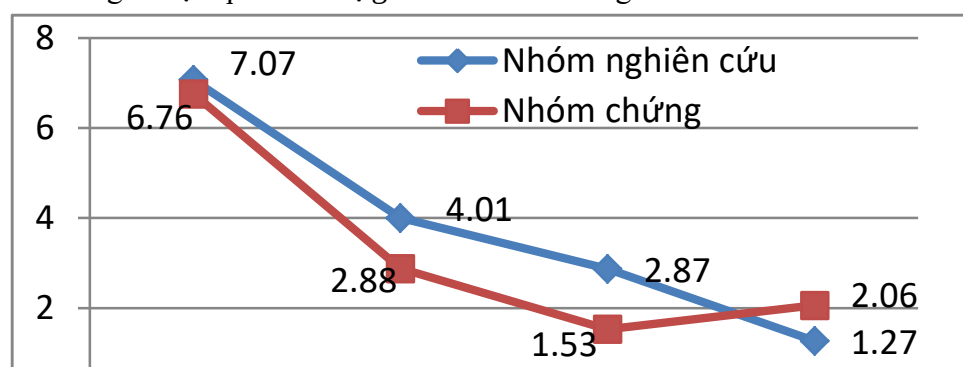
| Các thông số          | Nhóm nghiên cứu (n= 15) | Nhóm chứng (n=17) | p        |
|-----------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| Tuổi                  | 49.06 $\pm$ 8.67        | 49.00 $\pm$ 9.99  | p > 0.05 |
| Giới : n (%)          |                         |                   |          |
| Nam                   | 7 (46.7)                | 4 (23.5)          | p > 0.05 |
| Nữ                    | 8 (53.3)                | 13 (76.5)         |          |
| Bên tổn thương: n (%) |                         |                   |          |
| Bên thuận             | 13 (86.7)               | 11 (64.7)         | p > 0.05 |
| Bên không thuận       | 2 (13.3)                | 6 (35.3)          |          |

Không có sự khác biệt về tuổi, giới, đặc điểm của bên tổn thương giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với p > 0.05.

#### 3.2 Đánh giá kết quả điều trị viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài

**3.2.1 Đánh giá mức độ cải thiện cường độ đau theo thang điểm VAS (Visual Analogue Scale)**

##### 3.2.1.1 Đánh giá hiệu quả điều trị giảm đau theo thang điểm VAS



**Biểu đồ 1: Đánh giá hiệu quả điều trị giảm đau theo thang điểm VAS**

Tại thời điểm trước can thiệp, điểm VAS trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng tương ứng là 7.07/6.76, không có sự khác biệt với  $p > 0.05$ . Mức độ đau theo VAS trung bình của nhóm nghiên cứu giảm dần tại các thời điểm đánh giá T4/T8 tương ứng là 4.01/2.87, có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng với  $p < 0.05$ . Tuy nhiên theo dõi đến tuần T12 thì VAS của nhóm nghiên

cứu vẫn tiếp tục giảm xuống 1.27 còn VAS của nhóm chứng lại tăng lên 2.06 tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ .

3.2.1.2 Cải thiện phân loại mức độ đau theo thang điểm VAS

0 – 3: đau nhẹ

4 – 6 : đau vừa

7 – 10 : đau nặng

**Bảng 2 : Cải thiện mức độ đau theo thang điểm VAS**

|                 | Nhóm nghiên cứu (n = 15) |            |            |            | Nhóm chứng (n = 17) |            |            |            |
|-----------------|--------------------------|------------|------------|------------|---------------------|------------|------------|------------|
|                 | T0                       | T4         | T8         | T12        | T0                  | T4         | T8         | T12        |
| Đau nhẹ (%)     | 0                        | 27         | 80         | 100        | 0                   | 82         | 94         | 88         |
| Đau vừa (%)     | 33                       | 73         | 20         | 0          | 47                  | 18         | 6          | 12         |
| Đau nặng (%)    | 67                       | 0          | 0          | 0          | 53                  | 0          | 0          | 0          |
| <b>Tổng (%)</b> | <b>100</b>               | <b>100</b> | <b>100</b> | <b>100</b> | <b>100</b>          | <b>100</b> | <b>100</b> | <b>100</b> |

Tại thời điểm trước điều trị, các bệnh nhân có mức độ đau theo VAS chủ yếu ở mức độ vừa và nặng, không có bệnh nhân nào đau mức độ nhẹ. Có sự cải thiện phân loại mức độ đau ở cả 2 nhóm bệnh nhân sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần so với trước khi bắt đầu điều trị. Sau 12 tuần, ở nhóm nghiên cứu có 100% bệnh nhân đau mức độ nhẹ còn nhóm chứng có 88% đau mức độ nhẹ và 12% đau mức độ nặng. Cho thấy hiệu quả

điều trị giảm đau so với trước điều trị ở cả 2 nhóm.

**3.2.3 Đánh giá cải thiện chức năng vận động khuỷu tay theo thang điểm PRTEE (Patient Rated Tennis Elbow Evaluation)**

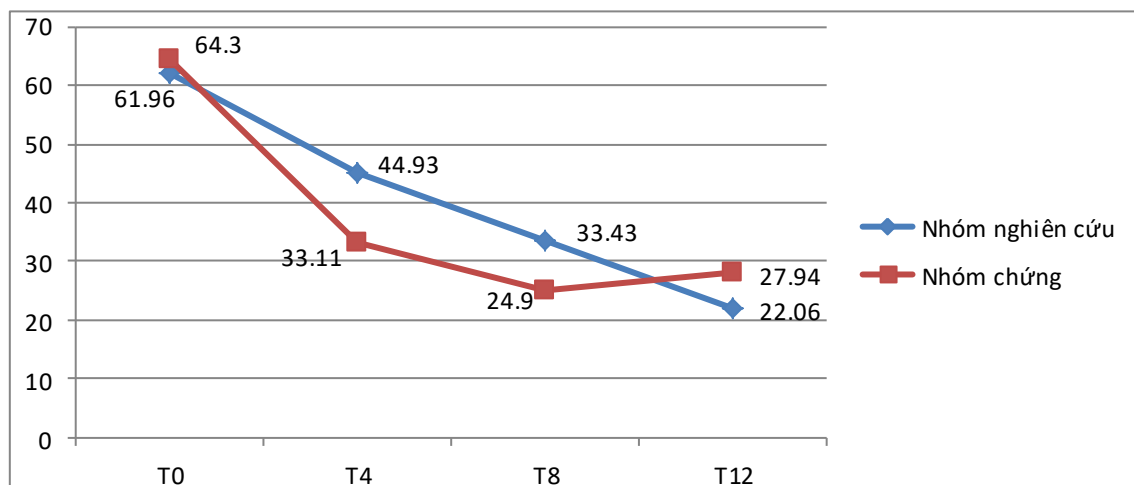
Mức độ đánh giá của thang điểm PRTEE:

≤25: Nhẹ

25-50: Trung bình

50-80: Nặng

≥80: Rất nặng



**Biểu đồ 2: Đánh giá kết quả điều trị theo thang điểm PRTEE**

Tại thời điểm trước khi bắt đầu điều trị, điểm PRTEE trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 61.96 và 64.3, không có sự khác biệt với  $p > 0.05$ . Sau các mốc thời gian theo dõi T4/T8 cho thấy sự giảm điểm PRTEE trung bình của nhóm nghiên cứu tương ứng là 44.93/33.43, có sự khác biệt so với nhóm chứng với  $p < 0.05$ . Sau 12 tuần điều trị thì nhóm nghiên cứu có điểm PRTEE trung bình vẫn tiếp tục giảm về 22.06, còn nhóm chứng tăng điểm PRTEE trung bình lên 27.94 và tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ( $p < 0.05$ )

### **3.3. Tác dụng không mong muốn của liệu pháp**

Ở nhóm nghiên cứu có 2 bệnh nhân đau tăng sau tiêm (13.3%) và ở nhóm chứng có 4 bệnh nhân (23.5%) đau tăng sau tiêm trong vòng 24h. Ở tất cả bệnh nhân nghiên cứu không ghi nhận tác dụng không mong muốn toàn thân hay các tai biến nặng khác.

## **IV. BÀN LUẬN**

**4.1. Kết quả của liệu pháp tiêm Collagen MD Guna trong điều trị viêm điểm bám gân lõi cầu ngoài xương cánh tay.** Collagen MD Shoulder gồm 2 thành phần là collagen typ 1 có nguồn gốc từ lợn sữa và tá dược còn thuốc Iris versicolor chiết xuất từ cây diên vĩ, trong đó collagen typ 1 là loại collagen chính (chiếm hơn 90%) trong gân cơ và dây chằng. Chế phẩm này cung cấp collagen dưới dạng tropocollagen, là đơn vị cơ bản nhất của các sợi collagen trong các tổ chức sụn khớp, gân cơ và dây chằng. Sau khi tiêm collagen vào khu vực gân bị tổn thương, các sợi collagen tân tổng hợp lắng đọng vào vùng bị tổn thương thúc đẩy các nguyên bào sợi tăng tổng hợp collagen nội

sinh giúp thay thế, phục hồi các sợi collagen bị tổn thương, đồng thời cải thiện triệu chứng viêm và làm giảm quá trình thoái hóa. Trong khi đó Depo- Medrol có bản chất là corticoid có tác dụng chống viêm giảm đau nhưng chưa có nghiên cứu nào chứng minh được vai trò của corticoid trong quá trình làm lành tổn thương. Như vậy, Collagen MD Shoulder có tác dụng tốt hơn Depo-Medrol do có tác động tới quá trình tái tạo và làm lành tổn thương gân [5]

Kết quả đánh giá trên 32 bệnh nhân tham gia nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tuổi, giới tính cũng như đặc điểm của bên tổn thương giữa 2 nhóm bệnh nhân (Bảng 1).

Có sự cải thiện phân loại mức độ đau ở cả 2 nhóm bệnh nhân sau các mốc thời gian đánh giá so với trước điều trị. Sau 12 tuần, ở nhóm nghiên cứu có 100% bệnh nhân đau mức độ nhẹ còn nhóm chứng có 88% đau mức độ nhẹ và 12% đau mức độ nặng, cho thấy cả 2 nhóm đều có hiệu quả giảm đau sau điều trị (Bảng 2).

Tại thời điểm trước can thiệp, điểm VAS trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng tương ứng là 7.07/6.76, không có sự khác biệt với  $p > 0.05$ . Mức độ đau theo VAS trung bình của nhóm nghiên cứu giảm dần tại các thời điểm đánh giá T4/T8 tương ứng là 4.01/2.87, có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng với  $p < 0.05$ . Tuy nhiên theo dõi đến tuần T12 thì VAS của nhóm nghiên cứu vẫn tiếp tục giảm xuống 1.27 còn VAS của nhóm chứng lại tăng lên 2.06 tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ . Cho thấy rằng sau 12 tuần điều trị, VAS trung bình của nhóm nghiên cứu giảm 5.79



điểm, khác biệt so với 4.7 điểm VAS giảm của nhóm chứng. Do đó sau 12 tuần điều trị, Collagen MD Shoulder có tác dụng giảm đau tốt hơn so với Depo-Medrol ( $p < 0,051$ ) (Biểu đồ 1).

Trong nghiên cứu này còn cho thấy, tại thời điểm T0 điểm PRTEE trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 61.96 và 64.3, không có sự khác biệt với  $p > 0.05$ . Sau các mốc thời gian theo dõi T4/T8 cho thấy sự giảm điểm PRTEE trung bình của nhóm nghiên cứu tương ứng là 44.93/33.43, có sự khác biệt so với nhóm chứng với  $p < 0.05$ . Sau 12 tuần điều trị thì nhóm nghiên cứu có điểm PRTEE trung bình vẫn tiếp tục giảm về 22.06, còn nhóm chứng tăng điểm PRTEE trung bình lên 27.94 và tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ( $p < 0.05$ ) (Biểu đồ 2)

Như vậy, nhóm bệnh nhân viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay được điều trị bằng liệu pháp tiêm Collagen có kết quả tốt hơn, hiệu quả kéo dài hơn so với nhóm tiêm Depo-Medrol ( $p < 0.001$ ).

Cùng với cơ chế tác dụng là kích thích yếu tố tăng trưởng của mô để khôi phục tổn thương, tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trần Trung năm 2015 [7] đối với tiêm huyết tương giàu tiểu cầu tự thân (PRP) trong viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay, với kết quả giảm điểm VAS trung bình từ 6.77 xuống 4.4 và thang điểm PRTEE từ 52.39 xuống 43.08 sau 12 tuần theo dõi và không ghi nhận sự đau tăng lên qua các mốc thời gian theo dõi. Điều này cho thấy sự tương đồng và có hiệu quả của 2 liệu pháp.

Ngoài ra có nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương năm 2019 [6] về liệu pháp tiêm corticosteroid dưới hướng dẫn siêu âm trong điều trị viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay cũng cho thấy sự cải thiện ở nhóm chứng: sau 8 tuần điểm VAS từ 7.28 xuống 2.23 và PRTEE giảm từ 65.05 xuống 20.73. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của nghiên cứu này như đã trình bày ở trên (Biểu đồ 1, Biểu đồ 2).

Mặc dù tính đến nay cả trong và ngoài nước chưa có nghiên cứu hệ thống nào về tiêm collagen tại chỗ điều trị viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay, nhưng Collagen MD Shoulder đã được ứng dụng điều trị các bệnh lý về gân như nghiên cứu của N.Zurita Uroz (2016) [8] trong điều trị viêm gân trên gai hay nghiên cứu của tác giả Nestorova Rodina (2013) [9] trong điều trị viêm gân nhị đầu, đều cho kết quả cải thiện điểm VAS và chức năng vận động khớp vai. Chứng minh được hiệu quả của Collagen MD Shoulder đối với bệnh lý viêm gân.

#### 4.2. Tính an toàn của liệu pháp

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy rằng liệu pháp tiêm collagen tại chỗ là một phương pháp điều trị an toàn, ít biến chứng. Trong nhóm nghiên cứu có 15 bệnh nhân tiêm Collagen MD Shoulder có 2 bệnh nhân đau tăng sau tiêm (13.3%), trong đó có 1 trường hợp đau tăng nhẹ trong vòng 1 giờ sau tiêm và tự khỏi sau khi nghỉ ngơi còn trường hợp còn lại bệnh nhân phải dùng thuốc giảm đau paracetamol 500mg/ ngày và cũng hết đau trong vòng 1 ngày. Với nhóm tiêm Depo-Medrol có 4 bệnh nhân (23.5%) đau tăng sau tiêm và trong đó có 2 bệnh nhân tự khỏi, còn 2 bệnh nhân phải sử dụng thuốc

giảm đau paracetamol 1000mg/ngày và Mobic 7.5mg/ngày và trong đó 1 bệnh nhân giảm đau sau 24 giờ, bệnh nhân còn lại giảm đau sau 48h. Ngoài ra không ghi nhận được các tai biến toàn thân hay các tai biến nặng khác trong nghiên cứu.

## V. KẾT LUẬN

Liệu pháp tiêm Collagen MD Shoulder điều trị viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay có tác dụng giảm đau, cải thiện chức năng vận động tại vùng lồi cầu ngoài xương cánh tay tốt hơn nhóm tiêm Depo-Medrol. Liệu pháp an toàn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thị Ngọc Lan. (2016)**, Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh lý cơ xương khớp thường gặp, Nhà xuất bản giáo dục.
2. **Faro F. và Wolf J.M. (2007)**. Lateral epicondylitis: review and current concepts. *J Hand Surg Am*, 32(8), 1271–1279
3. **Cohen M. và da Rocha Motta Filho G. (2015)**. Lateral epicondylitis of the elbow. *Rev Bras Ortop*, 47(4), 414–420.
4. **Speed C.A. (2001)**. Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ*, 323(7309), 382–386
5. **L.Milani (2010)**. A new and refine injectable treatment for musculoskeletal disorders – Bioscaffold properties of collagen and its clinical use.
6. **Nguyễn Thị Phương (2019)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, siêu âm viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay và đánh giá kết quả điều trị bằng phương pháp tiêm corticosteroid tại chỗ dưới hướng dẫn siêu âm, Luận văn Thạc sỹ y khoa, Đại học Y Hà Nội.
7. **Nguyễn Trần Trung (2015)**, Đánh giá kết quả điều trị của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trong điều trị viêm lồi cầu ngoài xương cánh tay. Luận văn thạc sỹ y khoa, Đại học Y Hà Nội.
8. **N. Zurita Uroz (2016)**, Collagen Medical device infiltrations in shoulder pathologies. Calcific supraspinatus tendinitis. *Physiological Regulating Medicine*.
9. **Nestorova Rodina, Rashkov Rasho (2013)**, collagen injections GUNA MDS in patients with acute periartthritis of the shouder: Clinical and sonographic assessment.

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM GÂN DÀI CƠ NHỊ ĐẦU CÁN TAY BẰNG LIỆU PHÁP TIÊM COLLAGEN MD GUNA DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM

Hoàng Anh Phú<sup>1</sup>, Nguyễn Vĩnh Ngọc<sup>2</sup>, Hoàng Văn Dũng<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị viêm gân dài cơ nhị đầu bằng liệu pháp tiêm Collagen MD- Shoulder dưới hướng dẫn siêu âm và khảo sát tính an toàn của liệu pháp sau 12 tuần. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng theo dõi trong 12 tuần trên 33 bệnh nhân viêm gân nhị đầu cánh tay chia làm 2 nhóm: 15 bệnh nhân với 3 bệnh nhân được tiêm gân nhị đầu 2 bên (18 gân nhị đầu) được tiêm Collagen MD Shoulder 5 mũi trong 5 tuần liên tiếp, 18 bệnh nhân được tiêm Depo- Medrol 1 lần duy nhất vào bao gân dưới hướng dẫn siêu âm. **Kết quả:** Sau 12 tuần điều trị, có sự cải thiện thang điểm VAS, thang điểm SPADI ở nhóm can thiệp: VAS trung bình giảm từ 5,11 xuống 1,33, SPADI trung bình giảm từ 55,77 xuống 15,38 cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Tác dụng không mong muốn của nhóm nghiên cứu: Tỷ lệ đau tăng sau tiêm là 6,25% (so với 12,5% ở nhóm tiêm Depo-Medrol) và không gặp tác dụng không nghiêm trọng ở cả 2 nhóm.

**Kết luận:** Liệu pháp tiêm Collagen MD Shoulder dưới hướng dẫn siêu âm có hiệu quả tốt hơn so với Depo- Medrol trong điều trị viêm gân dài cơ nhị đầu cánh tay. Liệu pháp an toàn.

**Từ khóa:** Collagen MD Shoulder, viêm gân nhị đầu, siêu âm.

### SUMMARY

#### EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF INJECTION OF COLLAGEN MD GUNA UNDER UNTRASOUND GUIDANCE IN THE TREATMENT OF BICEPS TENDONITIS

**Aims:** To assess the effectiveness of ultrasound-guided injection of collagen MD- Shoulder in the treatment of biceps tendonitis and evaluate adverse effects of this therapy after 12 weeks of follow-up. **Methods:** Controlled clinical trial were followed up to 12 weeks in 33 patients with biceps tendonitis, divided into two groups: 15 patients with 3 patients were injected on the 2 sides of biceps tendon (18 biceps tendons) received 5 times in 5 consecutive weeks ultrasound-guided injection of Collagen MD- Shoulder into biceps tendon sheath, 18 patients (18 biceps tendons) were given a single ultrasound-guided injection of Depo-Medrol into biceps tendon sheath. **Results:** After 12 weeks of treatment, there was an improvement in VAS, SPADI scores in the research group: The average VAS were decreased from 5,11 to 1,33 points, SPADI scores were decreased from 55,77 to 15,38, respectively, higher than the placebo group ( $p < 0.05$ ). Side effects of the research group was 6,25 % of the patients increased pain at the injection site (compared to 12,5% in the Depo-Medrol injection group) and there was no serious complication in both groups.

**Conclusion:** Ultrasound-guided injection of Collagen MD-Shoulder is better than ultrasound – guided injection of Depo- Medrol in treatment of biceps tendonitis. Safe therapy.

**Key words:** Collagen MD-Shoulder, biceps tendonitis, ultrasound.

<sup>1,2</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Anh Phú

Email: hoangphumu@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm quanh khớp vai là nhóm bệnh lý phần mềm quanh khớp (bao gồm dây chằng, gân cơ, bao thanh mạc...) rất thường gặp. Biểu hiện của bệnh là đau và giảm vận động khớp vai, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống người bệnh [1]. Bệnh được chia thành bốn thể lâm sàng, bao gồm thể đau khớp vai đơn thuần, thể đau vai cấp, thể giả liệt khớp vai và thể cứng khớp vai [1], [2]. Trong đó, thể đau vai đơn thuần hay gặp nhất, trong đó đến 90% tổn thương thường là viêm một trong các gân cơ quay ngấn, chủ yếu là các gân cơ trên gai hoặc viêm gân bó dài của gân cơ nhị đầu cánh tay. Bó dài gân cơ nhị đầu phải chui qua rãnh xơ xương của xương cánh tay vì vậy nó phải chịu lực cơ học thường xuyên ở vị trí chui vào và chui ra khỏi rãnh, từ đó sinh ra kích thích cơ học và gây tổn thương gân ở vị trí này, đó là các tổn thương hay gặp như viêm gân, trật gân khỏi rãnh, đứt sợi xơ ngang hoặc đứt gân nhị đầu [3]. Các biện pháp dùng thuốc giảm đau, thuốc chống viêm không steroid có hiệu quả nhanh chóng nhưng do tác động toàn thân hay gây nhiều biến chứng như viêm loét dạ dày hành tá tràng, xuất huyết tiêu hóa, tăng huyết áp, tổn thương gan, thận.... Tiêm corticoid tại có tác dụng cải thiện triệu chứng nhanh chóng nhưng dùng kéo dài có thể gây tổn thương đứt gân [4]. Gần đây nhiều nghiên cứu trên thế giới đã đánh giá hiệu quả của liệu pháp tiêm collagen tại chỗ trong điều trị viêm quanh khớp vai và cho kết quả tốt, đồng thời các tác dụng không mong muốn của liệu pháp thường nhẹ [5]. Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào nghiên cứu một cách hệ thống về sử dụng liệu pháp tiêm collagen tại chỗ trong điều trị viêm gân nhị đầu. Hơn nữa, khớp vai là khớp có cấu trúc giải phẫu phức tạp nên việc tiêm

dưới hướng dẫn của siêu âm sẽ giúp cho đưa thuốc vào vị trí tổn thương một cách chính xác. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị viêm gân nhị đầu cánh tay bằng liệu pháp tiêm collagen MD Shoulder dưới hướng dẫn siêu âm và khảo sát tính an toàn của liệu pháp.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1.1 Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 33 BN được chẩn đoán viêm gân nhị đầu cánh tay tiêu chuẩn chẩn đoán của M.C. Boissier 1992 chia làm 2 nhóm: Nhóm can thiệp gồm 15 BN (18 gân nhị đầu) được điều trị bằng tiêm Collagen MD GUNA dưới hướng dẫn siêu âm và nhóm 18 BN (18 gân nhị đầu) được tiêm Depo Medrol dưới hướng dẫn siêu âm.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2019 đến tháng 6/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Bạch Mai

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Loại trừ các bệnh nhân: Bệnh lý viêm quanh khớp vai khác như viêm quanh khớp vai thể đông cứng, thể giả liệt, đau khớp vai cấp, bệnh nhân đứt bàn phần hoặc hoàn toàn gân cơ nhị đầu. Bệnh nhân đã được điều trị bằng vật lý trị liệu hoặc tiêm corticoid tại chỗ trong vòng 6 tuần. Các bệnh nhân dùng NSAIDs thì phải dùng thuốc trong vòng 1 tuần trước khi tham gia nghiên cứu.

### 1.2 Phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, theo dõi dọc. Các bệnh nhân nghiên cứu được tiêm 2ml Collagen MD Shoulder của hãng GUNA dưới hướng dẫn siêu âm vào bao gân nhị đầu cánh tay 5 mũi tiêm trong 5 tuần liên tiếp. Nhóm chứng được tiêm 1ml Depo Medrol vào bao gân nhị đầu cánh tay

dưới hướng dẫn siêu âm 1 lần duy nhất. Nhóm can thiệp và nghiên cứu đều sử dụng các thuốc giảm đau NSAID trong vòng 4 tuần sau tiêm khi đau.

Thủ thuật được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa Cơ xương khớp. Sử dụng máy siêu âm Medsion Accuvix 10.0, đầu dò Linear tần số 5-13Mhz tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân dựa trên thang điểm VAS,

EFA, SPADI tại các thời điểm trước điều trị (T0), sau điều trị 1 tuần (T1), sau điều trị 2 tuần (T2), sau điều trị 3 tuần (T3), sau điều trị 4 tuần (T4), sau điều trị 8 tuần (T8), sau điều trị 12 tuần (T12). Tác dụng không mong muốn của liệu pháp được ghi nhận tại tất cả các thời điểm nghiên cứu.

**1.3 Xử lý số liệu:** Phần mềm IBM SPSS Statistics 20

### III. KẾT QUẢ

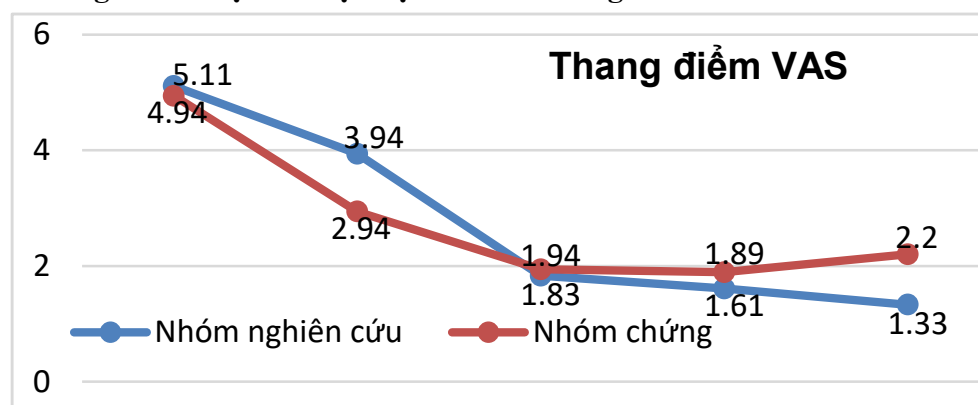
#### 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

| Các thông số | Nhóm can thiệp (18 gân) | Nhóm chứng (18 gân) | p        |
|--------------|-------------------------|---------------------|----------|
| Tuổi         | 55,39 ± 13,69           | 53,89 ± 13,04       | p > 0,05 |
| Nam          | 2                       | 6                   | p > 0,05 |
| Nữ           | 16                      | 12                  | p > 0,05 |
| BMI          | 22,6 ± 2,1              | 21,6 ± 2,1          | P > 0,05 |
| VAS          | 5,11 ± 0,83             | 4,94 ± 0,84         | p > 0,05 |
| SPADI        | 53,77 ± 9,06            | 54,52 ± 10,2        | p > 0,05 |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về tuổi, giới, BMI, mức độ đau, chức năng vận động khớp vai giữa 2 nhóm nghiên cứu (p > 0,05).

#### 3.2. Đánh giá kết quả điều trị viêm gân dài cơ nhị đầu cánh tay bằng liệu pháp tiêm Collagen MD Shoulder

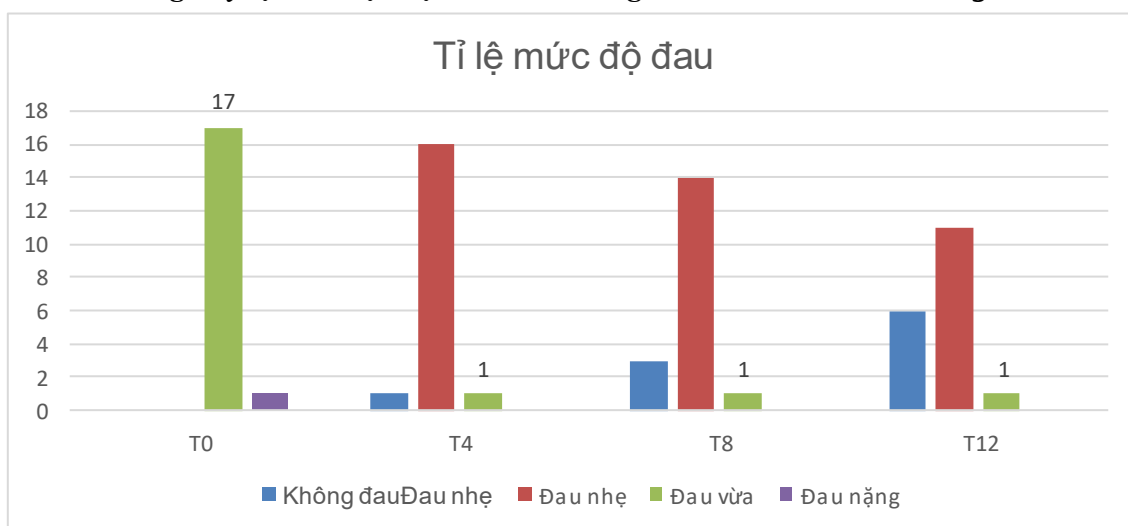
##### 3.2.1. Đánh giá mức độ cải thiện độ đau theo thang điểm VAS



**Biểu đồ 1: Đánh giá mức độ cải thiện độ đau theo thang điểm VAS**

**Nhận xét:** Cả 2 nhóm bệnh nhân đều có sự cải thiện thang điểm VAS so với trước điều trị ( $p<0,05$ ). Tại thời điểm bắt đầu điều trị và sau điều trị 4 tuần và 8 tuần, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị về cải thiện thang điểm VAS ( $p>0,05$ ). Sau 12 tuần điều trị, nhóm bệnh nhân được điều trị bằng tiêm Collagen MD Shoulder có sự cải thiện thang điểm VAS tốt hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p<0,05$ .

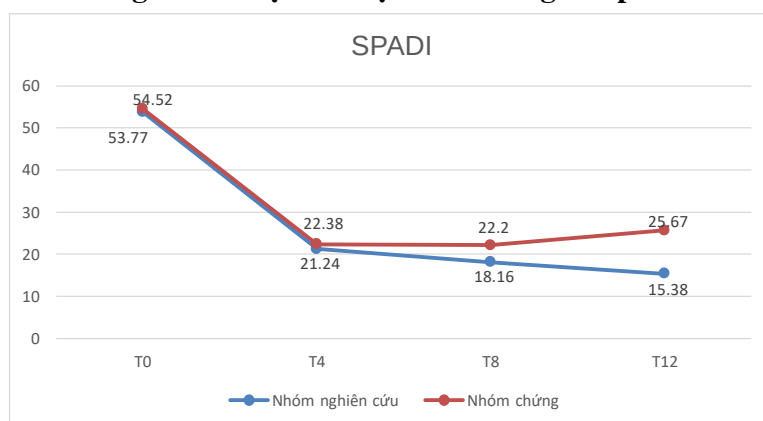
### 3.2.2. Đánh giá tỷ lệ cải thiện độ đau theo thang điểm VAS ở nhóm BN nghiên cứu



### Biểu đồ 2: Đánh giá tỷ lệ cải thiện độ đau theo thang điểm VAS ở nhóm nghiên cứu

**Nhận xét:** Ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm T0 có 17 bệnh nhân đau mức độ vừa và 1 bệnh nhân đau mức độ nặng, sang thời điểm T12 có 1 bệnh nhân đau vừa, 11 bệnh nhân đau nhẹ và có 6 bệnh nhân không đau. Phần lớn bệnh nhân cải thiện từ đau mức độ vừa tại thời điểm T0 chuyển sang đau nhẹ và không đau tại thời điểm T12

### 3.2.3. Đánh giá mức độ cải thiện chức năng khớp vai theo thang điểm SPADI



### Biểu đồ 3: Đánh giá kết quả điều trị theo thang điểm SPADI

**Nhận xét:** Cả 2 nhóm BN đều có sự cải thiện chức năng khớp vai so với trước điều trị với  $p < 0,05$ . Tại thời điểm sau điều trị 4 tuần và 8 tuần, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị về cải thiện thang điểm SPADI ( $p > 0,05$ ). Từ tuần thứ 12 sau điều trị có nhóm tiêm collagen MD Shoulder có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm tiêm Depo-medrol có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### **3.2.4. Tác dụng không mong muốn của liệu pháp**

Ở nhóm nghiên cứu có 1 bệnh nhân đau tăng sau tiêm (6,25%) và ở nhóm chứng có 2 bệnh nhân (12,5%) đau tăng sau tiêm. Ở tất cả BN nghiên cứu không ghi nhận tác dụng không mong muốn toàn thân hay các tai biến nặng khác.

### **IV. BÀN LUẬN**

#### **4.1. Kết quả của liệu pháp tiêm Collagen MD Shoulder dưới hướng dẫn siêu âm trong điều trị viêm gân dài gân cơ nhị đầu cánh tay.**

Collagen MD Shoulder bao gồm collagen typ 1 là loại collagen chính trong gân cơ và dây chằng có nguồn gốc từ lợn sữa và tá được còn thuốc Iris versicolor chiết xuất từ cây Diên vĩ. Sở dĩ Collagen MD Shoulder có tác dụng điều trị viêm gân vì sản phẩm cung cấp collagen dưới dạng tropocollagen, là đơn vị cơ bản nhất của các sợi collagen trong các tổ chức sụn khớp, gân cơ và dây chằng. Sau khi tiêm collagen vào khu vực gân bị tổn thương, các sợi collagen tân tổng hợp lắng đọng vào vùng bị tổn thương thúc đẩy các nguyên bào sợi tăng tổng hợp collagen nội sinh giúp thay thế, phục hồi các sợi collagen bị tổn thương, đồng thời cải thiện triệu

chứng viêm và làm giảm quá trình thoái hóa. Trong khi đó Depo- Medrol có bản chất là corticoid có tác dụng chống viêm giảm đau nhưng chưa có nghiên cứu nào chứng minh được vai trò của corticoid trong quá trình làm lành tổn thương. Như vậy, Collagen MD GUNA có tác động tốt hơn Depo-Medrol do có tác động tới quá trình tái tạo và làm lành tổn thương gân.

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự cải thiện của thang điểm VAS ở cả 2 nhóm nghiên cứu sau 4 tuần và 8 tuần điều trị nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Ở thời điểm 12 tuần sau tiêm collagen MD Shoulder có tác dụng giảm đau tốt hơn so với Depo- Medrol (biểu đồ 1).

Chức năng vận động khớp vai thể hiện qua thang điểm SPADI, kết quả nghiên cứu cho thấy cả 2 phương pháp đều cải thiện chức năng của vai và sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê), tại thời điểm T4 và T8, SPADI trung bình giảm từ 53,77 xuống 21,24 và 18,16. Ở nhóm chứng SPADI trung bình giảm từ 54,52 xuống 23,38 và 22,20 tuy nhiên ở T4 và T8 chưa có sự cải thiện chức năng khớp vai giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên tại thời điểm T12 ở nhóm nghiên cứu điểm SPADI tiếp tục giảm từ 18,16 xuống 15,38, còn ở nhóm chứng thì điểm SPADI tăng từ 22,20 lên 25,67. Sự cải thiện chức năng khớp vai ở nhóm tiêm collagen tốt hơn nhóm tiêm Depo-Medrol, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Như vậy nhóm bệnh nhân viêm gân nhị đầu được điều trị bằng liệu pháp tiêm collagen dưới hướng dẫn siêu âm có kết quả tốt hơn, hiệu quả kéo dài hơn so với nhóm

tiêm Depo-Medrol.

#### 4.2. Tính an toàn của liệu pháp

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy rằng liệu pháp collagen MD Shoulder là một phương pháp điều trị an toàn, ít biến chứng. Trong nhóm can thiệp có 15 BN (18 gân nhị đầu) tiêm collagen có 1 khớp vai đau tăng sau tiêm (6,25%), tuy nhiên chỉ là đau tăng nhẹ. Đối với nhóm tiêm Depo-medrol có 2 khớp vai (12,5%) đau tăng sau tiêm và trong cả 2 vai đều đau nhẹ. Ngoài ra không ghi nhận được các tai biến toàn thân hay các tai biến nặng khác trong nghiên cứu.

#### V. KẾT LUẬN

Liệu pháp tiêm collagen MD Shoulder dưới hướng dẫn siêu âm trong điều trị viêm gân dài cơ nhị đầu cánh tay có hiệu quả giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp

vai tốt hơn nhóm tiêm Depo- Medrol. Liệu pháp an toàn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Ân (2002)**, Viêm quanh khớp vai. Bệnh thấp khớp, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. **Sethi P.M., Kingston S., và Elattrache N. (2005)**. Accuracy of anterior intra-articular injection of the glenohumeral joint. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*, **29(2)**, P. 149-52.
3. **Folinais D. (2004)**. Echographie de la region scapulaire (initiation): echo-anatomie normale. Technique. Semiology. Cas cliniques. *J Radiol*, **85(9)**, 1180.
4. **Speed C.A. (2001)**. Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ*, **323(7309)**, 382–386.
5. **Nestorova Rodina, Rashkov Rasho (2013)**, collagen injections GUNA MDS in patients with acute periartthritis of the shoulder: Clinical and sonographic assessment.



## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM GÂN CƠ TRÊN GAI BẰNG LIỆU PHÁP TIÊM GUNA COLLAGEN MDs

Lưu Thị Bình<sup>1</sup>, Hà Thanh Tâm<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Huyền Trang<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị viêm gân trên gai bằng phương pháp tiêm Guna collagen MDs dưới hướng dẫn siêu âm tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mô tả kết quả can thiệp điều trị 35 bệnh nhân viêm gân cơ trên gai bằng tiêm Guna collagen MDs dưới hướng dẫn siêu âm, các bệnh nhân được đánh giá mức độ đau bằng thang điểm VAS và chức năng hoạt động khớp bằng thang điểm EFA tại thời điểm trước can thiệp (T0), sau tiêm mũi đầu 1 tháng (T1), 2 tháng (T2), 3 tháng (T3) và 6 tháng (T4). **Kết quả:** Trước can thiệp 60% bệnh nhân đau mức độ nặng, VAS trung bình:  $7,17 \pm 1,85$ ; 74,3% bệnh nhân hoạt động khớp mức độ kém; điểm EFA trung bình:  $7,34 \pm 2,42$ . Sau tiêm Collagen Guna dưới hướng dẫn siêu âm vào GCTG 6 tháng: có 97,1% bệnh nhân đau mức độ nhẹ; 74,3% bệnh nhân hoạt động khớp mức độ tốt, không có bệnh nhân đau nặng và hoạt động khớp ở mức độ kém; Điểm VAS trung bình của bệnh nhân giảm còn 4,8 sau 1 tháng (T1) và 0,97 sau 6 tháng (T4) ( $p < 0,05$ ); Điểm EFA trung bình của bệnh nhân tăng lên 10,77 sau 1 tháng và đạt mức 15,97 sau 6 tháng ( $p < 0,05$ ). **Kết luận:** Điều trị viêm GCTG bằng tiêm collagen Guna tại chỗ dưới hướng dẫn siêu âm đạt hiệu quả giảm triệu chứng đau, cải thiện mức vận động của khớp cho

bệnh nhân ngay từ tháng đầu và kéo dài ít nhất 6 tháng.

**Từ khóa:** Viêm gân cơ trên gai (GCTG), tiêm, Guna collagen, siêu âm.

### SUMMARY

#### EFFECTIVENESS OF GUNA COLLAGEN MDs INJECTIONS IN PATIENTS WITH SUPRASPINATUS TENDINITIS

**Objectives:** Evaluation the supraspinatus tendinitis treatment by Guna collagen MDs injected under ultrasound guidance at Thai Nguyen National Hospital. **Subjects and Method:** Analyzed 35 patients suffering from supraspinatus tendinitis, they were injected the Guna collagen MDs under the ultrasound guidance. All patients were evaluated at the time of enrollment (T0), 1 month (T1), 2 months (T2), 3 months (T3) and 6 months (T4) after the first injection by means of the pain score (VAS - Visual Analogue Scale) and function score (EFA - Evaluation Fonctionnelle Articulaire). **Results:** Before injection: 60.0% patients had severe pain, VAS score was  $7.17 \pm 1.85$ ; 74.3% patients had functional of the shoulder was limited, EFA score was  $7.34 \pm 2.42$ ; after 6 months of treatment, 97.1% patients had moderate pain, 74.3% patients had good function; there was no patient with severe pain and limited function; VAS for pain was significantly reduced: pain score was 4.8 points on average at T1, 0.97 points on average at T4 ( $p < 0.05$ ); Increasing in the function score was 10.77 points on average at T1, 15.97 points on average at T4 ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** The supraspinatus tendinitis

<sup>1</sup>Trường Đại học Y dược - Đại học Thái Nguyên

<sup>2</sup>Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Thị Bình

Email: luuthibinh@tump.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 25.6.2020

treatment by the Guna collagen injection under ultrasound guidance that was safe and reduce significantly pain symptoms, improve the function of the shoulder for patients in a very short time (1 month), and last for at least 6 months.

**Key words:** supraspinatus tendonitis, injection, Guna collagen, ultrasound

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau và hạn chế vận động khớp vai là triệu chứng phổ biến, thường gặp ở khoảng 20% dân số người lớn, tỷ lệ này tăng theo độ tuổi, từ trên 50 tuổi gặp tỷ lệ từ 16-25% [6]. Viêm quanh khớp vai (VQKV) là bệnh cảnh thường gặp gây triệu chứng đau và hạn chế vận động khớp vai với các thể khác nhau trên lâm sàng, trong đó 90% nguyên nhân là các tổn thương gân của các cơ xoay như gân cơ trên gai (GCTG), bó dài gân cơ nhị đầu và bao thanh mạc dưới mỏm cùng vai. Do đặc điểm vị trí giải phẫu, và sự chi phối động tác cơ bản của hoạt động cánh tay (nhấc và dẹt), nên GCTG dễ bị tổn thương, bị viêm trên lâm sàng [3].

Việc điều trị viêm GCTG hiện nay thường áp dụng điều trị dùng thuốc NSAID trong giai đoạn cấp, kết hợp tiêm corticoid tại chỗ hoặc phục hồi chức năng [1]. Tuy nhiên bệnh hay tái phát, do gân là tổ chức được dinh dưỡng kém (chủ yếu là thẩm thấu), kết hợp tình trạng chật hẹp của khoang dưới mỏm cùng và sự bám chặt của gân vào xương nên vùng gân ít được cung cấp máu [3]. Sự giảm tưới máu sinh lý này sẽ nặng nề hơn theo tuổi tác do quá trình lão hóa và một số bệnh lý về mạch máu, dẫn đến tình trạng viêm gân sẽ tái phát và có xu hướng nặng lên. Một trong những hướng điều trị đã được

công bố trên thế giới đem lại kết quả tốt và không gây tác dụng phụ là liệu pháp tiêm Collagen tại chỗ, do Collagen typ 1 là thành phần chủ yếu cấu tạo nên gân (97%), nên sẽ có khả năng phục hồi và củng cố cấu trúc giải phẫu của gân bị hư hỏng theo cơ chế: khôi phục tính không đẳng hướng của các sợi collagen tại vị trí tổn thương, tăng tạo các yếu tố tăng trưởng (TGF  $\beta$ 1, CTGF, IGF-1...) nhằm thúc đẩy quá trình sản xuất collagen mới bởi các nguyên bào sợi [5,6,7,8].

Tại Việt Nam, liệu pháp collagen đã được ứng dụng trong điều trị bệnh lý cơ xương khớp, tuy nhiên các nghiên cứu về vấn đề này còn hạn chế, mới có báo cáo về kết quả điều trị tiêm Collagen tại chỗ đối với thoái hóa khớp gối [2], các nghiên cứu về ứng dụng tiêm collagen đối với bệnh lý phần mềm cạnh khớp còn chưa có; đặc biệt trên lâm sàng chúng tôi gặp nhiều bệnh nhân viêm GCTG mạn tính hay tái phát sau điều trị, nhưng không chỉ định điều trị được huyết tương giàu tiểu cầu... vì vậy với hướng tiếp cận điều trị collagen tại chỗ, liệu có phải là phương pháp điều trị tích cực, đạt hiệu quả lâu dài cho các bệnh nhân viêm GCTG? Đó chính là câu hỏi cần giải đáp khi chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị viêm gân cơ trên gai bằng phương pháp tiêm Guna collagen MDs dưới hướng dẫn của siêu âm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 35 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm gân cơ trên gai dựa vào lâm sàng và hình ảnh siêu âm

### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

\* Bệnh nhân được chẩn đoán viêm gân trên gai đơn thuần dựa vào tiêu chuẩn sau:

- Có điểm đau chói ở dưới mỏm cùng vai ngoài hoặc ngay phía dưới mỏm cùng vai.

- Có hội chứng cung đau: đau khi dạng cánh tay từ  $70^0$ -  $90^0$ , khi góc dạng vượt quá  $90^0$  đau biến mất và đau lại xuất hiện khi qua góc đó theo chiều ngược lại.

- Test Jobe (+)

- Siêu âm: hình ảnh viêm gân trên gai (kích thước gân lớn, giảm âm, không có tăng sinh mạch)

\* Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có bệnh lý ngoài da, tổn thương da tại vị trí tiêm

- Viêm quanh khớp vai thể phối hợp

- Bệnh nhân đang có chống chỉ định tiêm nội khớp: có rối loạn đông máu, nhiễm trùng...

- Có can thiệp tiêm tại gân cơ trên gai trước đó  $\leq$  1 tháng

### 2.2. Địa điểm và thời gian tiến hành:

- Địa điểm: Khoa CXXK Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

- Thời gian: từ tháng 1/2019 đến tháng 11/2019

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, can thiệp không đối chứng (so sánh trước sau)

- Lấy toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu

- Nội dung nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân đều được khám lâm sàng, chụp xquang và siêu âm khớp vai, có chỉ định điều trị theo phác đồ thống nhất. Với các bệnh nhân bị viêm GCTG cả hai bên, thống nhất điều trị theo phác đồ trong nghiên cứu với bên vai

nặng hơn, bên nhẹ hơn tiêm tại chỗ glucocorticoid.

- Tất cả bệnh nhân được can thiệp điều trị như sau:

+ Tuần 1 và 2: tiêm Guna Collagen MDs loại MDs - Poly 2 mũi/tuần dưới hướng dẫn siêu âm (cách nhau 4 ngày), trong đó tuần 1 dùng kết hợp Mobic 7,5mg x 1v/ngày.

+ Từ tuần 3 đến tuần 8: tiêm MDs - Shouder 1 mũi/tuần (vào 1 ngày cố định trong tuần).

- Sau tiêm các bệnh nhân được đánh giá và theo dõi trong vòng 6 tháng tại 4 thời điểm: T1 (sau liệu trình tiêm mũi đầu 1 tháng), T2 (sau 2 tháng), T3 (sau 3 tháng), T4 (sau 6 tháng).

- Đánh giá về lâm sàng:

+ Mức độ đau theo thang điểm VAS (Visual Analogue Scale): Không đau=0 điểm; đau nhẹ: <4 điểm; đau vừa: 4-<7 điểm; đau nặng: 7-10 điểm.

+ Mức hoạt động khớp theo thang điểm EFA (Evaluation Fonctionnelle Articulaire): Rất tốt: 17-18 điểm; Tốt: 15-16 điểm; Khá tốt: 13-14 điểm; Trung bình: 9-12 điểm; Kém: < 8 điểm

+ Phát hiện tổn thương cơ trên gai: Nghiệm pháp Jobe: bệnh nhân dạng tay  $90^0$  độ, ngón cái hướng xuống dưới, đưa cánh tay về trước 300 và hạ thấp dần xuống, bệnh nhân đau là dương tính; Nghiệm pháp cung đau (Painful Arc Test): bệnh nhân đứng và yêu cầu từ từ dạng vai tăng dần với vai xoay bàn tay ngửa, nếu bệnh nhân đau trong khoảng 60-120 độ được coi là dương tính.

### 2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.5 Xử lý số liệu: theo thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 18.0

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

- Bệnh nhân có độ tuổi trung bình: 55,60 ±14,43 trong đó nhóm tuổi ≥60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất

(40%). Bệnh nhân nữ chiếm 65,7%, tỷ lệ nữ/nam= 1,92;

- 62,9% bệnh nhân lao động trí óc; có 26/35 bệnh nhân ít hoặc không hoạt động thể lực chiếm 74,3%.

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng lúc bệnh nhân nhập viện**

| Đặc điểm                                      |              | Số lượng (n=35) | Tỷ lệ (%) |
|-----------------------------------------------|--------------|-----------------|-----------|
| Vị trí                                        | Vai phải     | 20              | 57,1      |
|                                               | Vai trái     | 10              | 28,6      |
|                                               | Hai bên      | 5               | 14,3      |
| Thang điểm trung bình<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | VAS          | 7,17 ±1,85      |           |
|                                               | EFA          | 7,34±2,42       |           |
| Nghiệm pháp                                   | Cung đau (+) | 33              | 94,3      |
|                                               | JOB (+)      | 33              | 94,3      |
| Thời gian mắc bệnh                            | ≤1 tháng     | 11              | 31,4      |
|                                               | >1 tháng     | 24              | 68,6      |

**Nhận xét:** Các bệnh nhân thường viêm GCTG bên phải (bên tay thuận). 94,3 % bệnh nhân có nghiệm pháp cung đau và nghiệm pháp Jobe dương tính. Đa số các bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 1 tháng.

**3.2. Đánh giá kết quả điều trị viêm gân cơ trên gai bằng tiêm collagen****Bảng 2. Kết quả cải thiện triệu chứng vận động sau điều trị (nghiệm pháp Jobe và cung đau)**

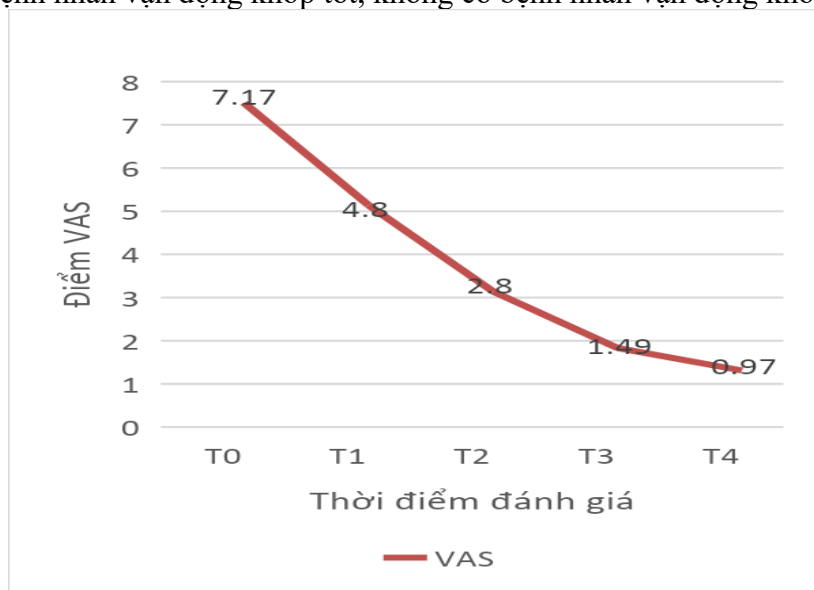
| Thời gian   |   | T0        | T1        | T2        | T3        | T4       |
|-------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|             |   | n (%)     | n (%)     | n (%)     | n (%)     | n (%)    |
| Nghiệm pháp |   |           |           |           |           |          |
|             |   |           |           |           |           |          |
|             |   |           |           |           |           |          |
| JOBE        | - | 0         | 7 (20,0)  | 21 (60,0) | 33 (94,3) | 35 (100) |
|             | + | 33 (94,3) | 14 (40,0) | 0         | 0         | 0        |
|             | ± | 2 (5,7)   | 14 (40,0) | 14 (40)   | 2 (5,7)   | 0        |
| Cung đau    | - | 0         | 10 (28,6) | 21 (60,0) | 33 (94,3) | 35 (100) |
|             | + | 33 (94,3) | 13 (37,1) | 1 (2,9)   | 0         | 0        |
|             | ± | 2 (5,7)   | 12 (34,3) | 13 (37,1) | 2 (5,7)   | 0        |

**Nhận xét:** Sau điều trị 1 tháng (T1) có 40% bệnh nhân có nghiệm pháp Jobe (+) và 37,1% bệnh nhân có nghiệm pháp cung đau (+), sau khi điều trị 6 tháng tất cả bệnh nhân đều âm tính khi thực hiện hai nghiệm pháp trên.

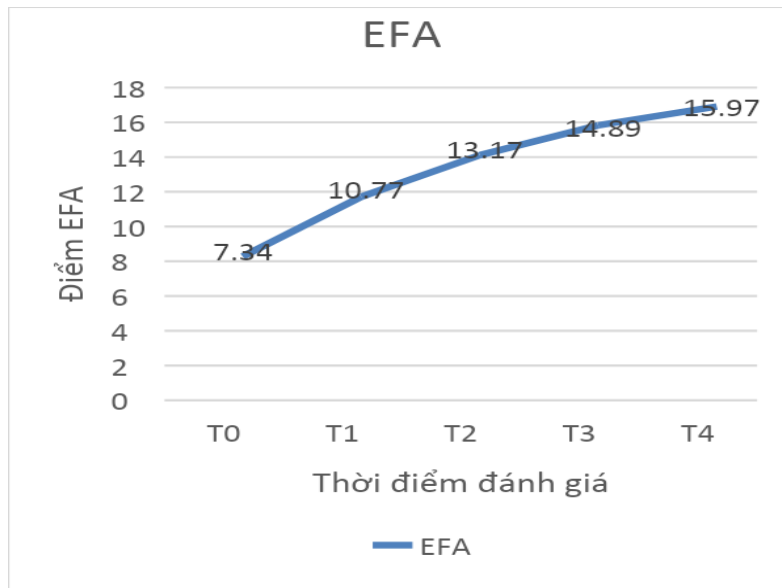
**Bảng 3. Kết quả cải thiện mức độ đau và vận động sau điều trị (theo điểm VAS và EFA)**

| Thời gian<br>Điểm |            | T0        | T1        | T2        | T3        | T4        |
|-------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                   |            | n (%)     | n (%)     | n (%)     | n (%)     | n (%)     |
| VAS               | Nhẹ        | 0         | 6 (17,1)  | 25 (71,4) | 33 (94,3) | 34 (97,1) |
|                   | Trung bình | 22 (40,0) | 22 (62,9) | 10 (28,6) | 2 (5,7)   | 1 (2,9)   |
|                   | Nặng       | 21 (60,0) | 7 (20,0)  | 0         | 0         | 0         |
| EFA               | Tốt        | 0         | 5 (14,3)  | 19 (54,3) | 24 (68,6) | 26 (74,3) |
|                   | Khá        | 2 (5,7)   | 5 (14,3)  | 2 (5,7)   | 2 (5,7)   | 8 (22,9)  |
|                   | Trung bình | 7 (20,0)  | 16 (45,7) | 11 (31,4) | 9 (25,7)  | 1 (2,9)   |
|                   | Kém        | 26 (74,3) | 9 (25,7)  | 3 (8,6)   | 0         | 0         |

**Nhận xét:** Trước điều trị (T0) 60% bệnh nhân đau mức độ nặng, 74,3% vận động khớp mức độ kém. Sau tiêm 6 tháng (T4): 97,1 % bệnh nhân đau nhẹ, không có bệnh nhân đau nặng. 74,3% bệnh nhân vận động khớp tốt, không có bệnh nhân vận động khớp kém.

**Biểu đồ 1. Kết quả cải thiện triệu chứng đau sau điều trị theo thang điểm đau VAS**

**Nhận xét:** Mức độ đau (điểm VAS) giảm rõ rệt theo thời gian: trước điều trị điểm VAS trung bình của bệnh nhân là 7,17; sau tiêm 1 tháng mức điểm giảm xuống còn 4,8; sau 2 tháng là 2,8; sau 3 tháng là 1,49 và sau 6 tháng là 0,97.



**Biểu đồ 2. Kết quả cải thiện mức độ vận động sau điều trị theo thang điểm EFA**

**Nhận xét:** Mức độ vận động (điểm EFA) có sự cải thiện rõ: trước điều trị điểm EFA trung bình của bệnh nhân là 7,34; sau tiêm 1 tháng mức điểm tăng lên 10,77; sau điều trị 2 tháng là 13,17; sau 3 tháng là 14,89 và sau kết thúc điều trị 6 tháng là 15,97.

- **Tính an toàn của collagen Guna:** Tất cả 35 trường hợp điều trị tiêm gân cơ trên gai bằng Guna collagen MDs trong nghiên cứu của chúng tôi đều không có biểu hiện tai biến và các tác dụng phụ khác sau tiêm.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1 Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 35 bệnh nhân, trong đó độ tuổi mắc bệnh từ trên 60 tuổi chiếm đa số (40,0%), nguyên nhân có thể do tuổi càng cao quá trình lão hóa, thoái hóa sẽ ngày một tăng, làm giảm dinh dưỡng đến gân nên nguy cơ viêm gân cao hơn. Tỷ lệ nữ mắc nhiều hơn nam, có tới 65,7% bệnh nhân là nữ giới, kết quả chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuân Hương, 78 bệnh nhân viêm quanh khớp vai thể viêm gân trên gai đơn thuần có tỷ lệ nữ (76,9%), tỷ lệ nữ/nam là 6/1,8. Lý giải vấn đề này, các tác giả cho rằng phụ nữ phải đảm đương nhiều việc nhà, thường xuyên vận động, dễ gặp các vi chấn thương,

ngoài ra quá trình lão hóa của phụ nữ tiến triển nhiều và nhanh hơn so với nam giới nên có thể gây tỷ lệ bệnh lý cao hơn so với nam giới [1].

Về vị trí tổn thương khớp vai: trong nghiên cứu có 57,1% bệnh nhân đau vai phải. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy tỷ lệ viêm quanh khớp vai bên phải nhiều hơn bên trái, nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuân Hương cũng cho thấy tỷ lệ vai phải đơn độc gặp 74,4%, chỉ có 2 trường hợp bị cả 2 vai chiếm 2,6% [1]. Các bệnh nhân bị đau khớp vai phải đều là bên tay thuận, có lẽ do tay thuận tần xuất vận động nhiều hơn nên có thể là nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ viêm quanh khớp vai cao hơn.

Tại thời điểm nhập viện, các bệnh nhân

có mức điểm VAS trung bình:  $7,17 \pm 1,85$ , đa số bệnh nhân đau ở mức độ nặng (60%), mức độ vận động khớp kém (74,3%), nghiệm pháp Jobe và cung đau dương tính. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuân Hương các bệnh nhân có điểm VAS trung bình là  $6,27 \pm 0,8$ . Triệu chứng đau thường phối hợp với hạn chế vận động khớp, khi bệnh nhân thực hiện động tác (chủ động và bị động) đều là nguyên nhân gây tăng mức độ đau. Trên lâm sàng, thực tế các bệnh nhân viêm quanh khớp vai nói chung, viêm GCTG nói riêng thường chủ quan, giai đoạn đau nhẹ thường tự điều trị hoặc không để ý, khi đau mức độ nặng, uống thuốc không đỡ mới đến viện điều trị, vì vậy tỷ lệ bệnh nhân đau mức độ nặng thường cao trong các nghiên cứu [1], [6], [7].

#### **4.2 Đánh giá kết quả điều trị viêm gân cơ trên gai bằng tiêm Guna collagen MDs dưới hướng dẫn siêu âm**

Nghiên cứu 35 bệnh nhân viêm gân cơ trên gai được điều trị bằng tiêm Guna collagen MDs dưới hướng dẫn siêu âm cho kết quả: Tại thời điểm T0 có 94,3% bệnh nhân có nghiệm pháp Jobe và cung đau (+), 60% bệnh nhân đau ở mức độ nặng, 74,3% có mức độ hoạt động khớp kém; sau điều trị 6 tháng (T4) có: 97,1 % bệnh nhân đau mức độ nhẹ; 74,3% bệnh nhân có mức độ hoạt động khớp tốt, không có bệnh nhân đau nặng và chức năng hoạt động khớp ở mức độ kém, nghiệm pháp Jobe và cung đau (-). Mức độ đau của bệnh nhân đánh giá theo điểm VAS trung bình giảm rõ rệt theo các thời điểm T0, T1, T2, T3, T4 lần lượt là: 7,17; 4,8; 2,8; 1,49; 0,97 ( $p < 0,05$ ). Mức độ vận động của bệnh nhân đánh giá theo điểm EFA trung

bình tăng rõ rệt theo các thời điểm T0, T1, T2, T3, T4 lần lượt là: 7,34; 10,77; 13,17; 14,89; 15,97 ( $p < 0,05$ ).

Như vậy qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy các triệu chứng của bệnh nhân được cải thiện rõ rệt sau tiêm: trước điều trị điểm trung bình VAS là 7,17, mức độ cải thiện chức năng của khớp theo thang điểm EFA trung bình là 7,34. Sau khi bắt đầu điều trị 1 tháng (T1) VAS giảm còn 4,8 và EFA tăng lên 10,77. Sau điều trị 2 tháng (T2) các triệu chứng cải thiện rõ rệt, VAS trung bình là 2,8 và mức độ cải thiện chức năng của khớp theo EFA đã tăng lên 13,17. Sau điều trị 6 tháng (T4) điểm VAS trung bình là 0,97 và mức độ cải thiện chức năng của khớp theo EFA đã tăng lên 15,97. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác về hiệu quả ứng dụng collagen trong điều trị bệnh lý viêm quanh khớp vai, điển hình là các nghiên cứu của tác giả Nestorova R: Năm 2014 tác giả và cộng sự đã công bố kết quả nghiên cứu 20 bệnh nhân viêm quanh khớp vai có biểu hiện triệu chứng kéo dài trên 3 tháng, kèm viêm bao thanh dịch dưới cơ delta trên siêu âm được can thiệp bằng tiêm Guna collagen MDs loại Shouder kết hợp Matrix. Đánh giá tại thời điểm sau can thiệp 2 tháng và 5 tháng cho kết quả 80% bệnh nhân cải thiện triệu chứng ở mức tốt và rất tốt; Giảm đáng kể chỉ số đau VAS ban ngày (điểm VAS từ 68 giảm xuống 19,5 sau 2 tháng và 12,5 sau 5 tháng) và đêm, cải thiện tầm vận động, chức năng khớp (điểm SFA từ 34,7 tăng lên 59,55 sau 2 tháng và 61,4 sau 5 tháng), tình trạng viêm bao thanh dịch trên siêu âm giảm rõ rệt [6]. Năm 2016 tác giả Nestorova R và cộng sự

nguyên cứu điều trị cho 22 bệnh nhân viêm quanh khớp vai, trong đó có tổn thương rách một phần gân chóp xoay trên siêu âm bằng tiêm Guna collagen MDs loại Shouder kết hợp Muscle trong 8 tuần (2 mũi /tuần trong 2 tuần đầu và 1 mũi/tuần trong 6 tuần tiếp theo) các bệnh nhân có tuổi dao động từ 18-80 đã có biểu hiện triệu chứng  $\geq 7$  ngày; đánh giá sau điều trị (tiêm liệu trình đầu) 2 tháng có 73% bệnh nhân tự đánh giá đạt kết quả tốt và rất tốt, 77% bệnh nhân được bác sĩ đánh giá đạt kết quả tốt và rất tốt. Cụ thể mức độ đau theo thang điểm VAS giảm 7 lần so với mức điểm ban đầu, chức năng vận động khớp vai cải thiện rõ rệt với mức điểm SFA tăng lên 38 điểm (từ 29 điểm trước điều trị tăng lên 67 điểm sau điều trị 2 tháng) [7]. Nghiên cứu của tác giả Zurita Uroz điều trị các bệnh nhân vôôi hóa gân trên gai, kết quả sau tiêm 4 tuần tiêm collagen (tuần 1 mũi), các bệnh nhân đã giảm đau rõ rệt, thang điểm VAS từ 8,9 giảm xuống còn 2,7; có sự cải thiện vận động khớp vai rõ rệt, mức điểm đánh giá chức năng theo thang điểm Constant Scale tăng từ 28,3 điểm lên 93,1 [8].

Như vậy, qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy tiêm Guna Collagen MDs làm giảm triệu chứng và cải thiện mức độ đau VAS, mức độ hoạt động khớp rõ sau 1 tháng và kéo dài ít nhất 6 tháng. Khi so sánh với hiệu quả giảm đau của tiêm corticosteroid tại chỗ trong điều trị viêm gân nói chung và viêm gân trên gai nói riêng, các nghiên cứu đã cho thấy tác dụng cải thiện triệu chứng đau của corticosteroid khá rõ nhưng chỉ thường duy trì tác dụng trong thời gian từ 3-12 tuần. Nguyễn Thị Xuân Hương nghiên cứu tiêm corticosteroid trên 78 bệnh nhân

viêm quanh khớp vai thể gân trên gai cho thấy điểm VAS trung bình trước tiêm của nhóm nghiên cứu là  $6,38 \pm 0,935$ , sau tiêm 2 tuần giảm xuống còn  $0,77 \pm 1,111$ , sau 6 tuần thì triệu chứng giảm đau và vận động khớp vai của bệnh nhân tốt hơn hẳn so với trước can thiệp (với  $p < 0,001$ ). Tuy nhiên nghiên cứu chỉ đánh giá ngắn hạn trong thời gian 6 tuần [1], [4]. Sự khác biệt về thời gian hiệu quả tác dụng có thể được giải thích do collagen là thành phần cấu tạo nên gân, xương, sụn và dây chằng, trong đó collagen typ 1 là thành phần chủ yếu của collagen cấu tạo nên gân. Khi tình trạng sợi collagen bị tổn thương sẽ gây ra hư hỏng gân, trong khi quá trình hồi phục gân bị tổn thương sẽ chậm hơn rất nhiều vì ít tế bào và tình trạng tưới máu hạn chế [3], [5]. Vì vậy hiệu quả của liệu pháp điều trị bổ sung collagen đã được các nghiên cứu chứng minh không chỉ với bệnh lý viêm gân mà còn hiệu quả trong điều trị các tổn thương rách - đứt bán phần gân, dây chằng và thoái hóa khớp [2], [4].

Về vấn đề tính an toàn, tác dụng phụ và tai biến sau tiêm viêm gân cơ trên gai bằng Collagen Guna dưới hướng dẫn của siêu âm, chúng tôi nhận thấy chế phẩm chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu là an toàn, không có trường hợp nào có biểu hiện dị ứng, phản ứng phụ khác, đặc biệt tăng đau sau tiêm như tiêm corticosteroid [1]. Các nghiên cứu về hiệu quả của tiêm Guna collagen MDs trong điều trị thoái hóa khớp hay bệnh lý phần mềm cạnh khớp đều khẳng định về tính an toàn và hiệu quả của chế phẩm này [2], [6], [7], [8]. Thêm nữa, kỹ thuật tiêm dưới hướng dẫn của siêu âm giúp thầy thuốc có thể đưa thuốc chính xác vào tới đúng vị trí tổn



thương, ngay cả các trường hợp bệnh nhân quá béo hoặc có bệnh lý về hệ cơ làm thay đổi mốc giải phẫu, thuốc vẫn được tiêm vào đúng vị trí tổn thương cần điều trị, đồng thời giúp tránh gây tổn thương thêm về dây chằng, gân cơ tại khớp vai, đây cũng là một yếu tố phối hợp để cho kết quả điều trị viêm gân trên gai tốt hơn [1], [6], [7].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tiêm Guna collagen MDs dưới hướng dẫn siêu âm làm giảm triệu chứng, mức độ đau (VAS), và cải thiện mức độ hoạt động, chức năng khớp rõ rệt ngay sau tuần thứ 4 và kéo dài ít nhất 6 tháng.

## V. KẾT LUẬN

- Các bệnh nhân viêm GCTG có tuổi trung bình là 55,6. Tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 65,7%.

- Điều trị viêm GCTG bằng tiêm Guna Collagen MDs dưới hướng dẫn siêu âm đạt kết quả tốt:

+ Mức độ đau của bệnh nhân đánh giá theo điểm VAS trung bình giảm rõ rệt theo các thời điểm T0, T1, T2, T3, T4 lần lượt là: 7,17; 4,8; 2,8; 1,49; 0,97 ( $p < 0,05$ ).

+ Mức độ vận động của bệnh nhân đánh giá theo điểm EFA trung bình tăng rõ rệt theo các thời điểm T0, T1, T2, T3, T4 lần lượt là: 7,34; 10,77; 13,17; 14,89; 15,97 ( $p < 0,05$ ).

+ Tại thời điểm T0: 94,3% bệnh nhân có nghiệm pháp Jobe và cung đau (+), 60% đau ở mức độ nặng, 74,3% có mức độ hoạt động khớp mức độ kém; sau điều trị 6 tháng (T4) có: 97,1 % bệnh nhân đau mức độ nhẹ; 74,3% bệnh nhân có mức độ hoạt động khớp tốt, không có bệnh nhân đau nặng và hoạt động khớp ở mức độ kém.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Xuân Hương** (2015), Nghiên cứu hiệu quả điều trị viêm quanh khớp vai thể viêm gân trên gai bằng tiêm corticosteroid dưới hướng dẫn của siêu âm. Luận văn Bác sĩ CKII, Đại học Y Hà Nội.
2. **Trương Thị Hải** (2019), Đánh giá tác dụng của liệu pháp tiêm MD-KNEE nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai. Luận văn Thạc sĩ Y khoa, Đại học Y Hà Nội.
3. **Allen G. M.** (2008), Shoulder ultrasound imaging-integrating anatomy, biomechanics and disease processes, *European journal of radiology*. 68 (1), pp. 137-146.
4. **Corrado B. et. al.** (2019) Treatment of Lateral Epicondylitis with Collagen Injections: a Pilot Study. *Muscles, Ligaments, Tendons Journal*; pp.584-589
5. **Lodish H, et al.**, (2000), *Molecular Cell Biology*. 4th edition, Section 22.3
6. **Nestorova R, Rashkov R, Reshkova V.**, (2014) Clinical and sonographic assessment of the effectiveness of collagen injections Guna MDs in shoulder periartthritis with bursitis. *European Journal of Musculoskeletal diseases*, Vol 3, no.1; pp.15-23
7. **Nestorova R, R. Rashkov, T. Petranova** (2017) Clinical and sonographic assessment of the effectiveness of Guna collagen MDs injections in patients with partial thickness of the rotator cuff. *Physiological Regulating Medicine*; pp.35-37.
8. **Zurita Uroz.** (2017) Collagen Medical Device infiltration in shoulder pathologies. Calcific supraspinatus tendinitis. *Physiological Regulating Medicine*; pp.15-17.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA LIỆU PHÁP TIÊM DEPOMEDROL DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG ỐNG CỔ TAY TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Hạnh<sup>1</sup>, Lê Thị Liễu<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Hội chứng ống cổ tay (OCT) là hội chứng có tổn thương thần kinh ngoại vi thường gặp nhất trong thực hành lâm sàng ở nhiều chuyên khoa khác nhau. Theo một số nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam, tiêm corticoid tại chỗ có hiệu quả giảm triệu chứng bệnh trong thời gian 6 tháng.

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của tiêm Depomedrol dưới hướng dẫn siêu âm trong điều trị hội chứng OCT.

**Đối tượng nghiên cứu:** 47 ống cổ tay của 31 bệnh nhân được điều trị tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 12/2018 đến tháng 11/2019 được chẩn đoán hội chứng OCT mức độ nhẹ, trung bình theo lâm sàng và điện cơ được tiêm 0.5 ml Depomedrol dưới hướng dẫn siêu âm vào ống cổ tay. Đánh giá kết quả điều trị, các tác dụng không mong muốn sau 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng dựa vào sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng và thang điểm Boston.

**Phương pháp nghiên cứu:** tiến cứu, can thiệp điều trị, theo dõi dọc.

**Kết quả:** Sau tiêm 1 tuần: có 41/47 (87.2%) và 46/47 (97.9%) OCT bệnh nhân giảm triệu chứng đau và tê từ 20 % trở lên. Sau 6 tháng: có 27/47 (57.4%) và 28/47 (59.6%) OCT bệnh nhân giảm triệu chứng đau và tê trên 70% so với trước điều trị. Điểm Boston cảm giác và vận động của

bệnh nhân giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị tại các thời điểm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng ( $p < 0.05$ ). Các tác dụng không mong muốn sau tiêm hay gặp: đau sau tiêm (14.9%), đỏ da vị trí tiêm (6.4%).

**Kết luận:** Có sự cải thiện rõ rệt các triệu chứng đau, tê tay, cải thiện thang điểm Boston vận động và cảm giác bàn tay, kéo dài tới 6 tháng sau tiêm ( $p < 0.05$ ).

**Từ khóa:** Hội chứng ống cổ tay, tiêm depomedrol dưới hướng dẫn siêu âm.

### SUMMARY

#### RESULTS OF DEPOMEDROL INJECTION UNDER ULTRASOUND GUIDANCE IN TREATMENT OF CARPAL TUNNEL SYNDROME AT BACH MAI HOSPITAL

Carpal tunnel syndrome is the most common peripheral neuropathy in clinical practice in many different specialties. According to several studies around the world and in Vietnam, local corticosteroid injections reduce effectively disease symptoms over a period of 6 months.

**Objective:** To evaluate results and adverse effects of ultrasound-guided Depomedrol injection in treatment of carpal tunnel syndrome.

**Patients:** 31 patients diagnosed with mild to moderate carpal tunnel syndrome treated at Rheumatology Department, Bach Mai hospital from 12/2018 to 11/2019 were injected 0.5 ml Depomedrol using ultrasound-guided. After 1 week, 1 month, 3 months, 6 months, the patients were evaluated using the improvement in clinical symptoms and the Boston questionnaire.

<sup>1</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hạnh

Email: hanhnguyen.dhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 13.5.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

**Methods:** prospective, longitudinal, interventional study.

**Results:** 1 week after injection: 41/47 (87.2%), 46/47 (97.9%) carpal tunnel of patients reduced pain and numbness over 20%. 24 weeks after injection: 27/47 (57.4%), 28/47 (59.6%) carpal tunnel of patients reduced pain and numbness over 70% compared with baseline. Significant decrease was found in Boston questionnaire at 1 week, 1 month, 3 months, 6 months after treatment ( $p < 0.05$ ). Common adverse effects: pain after injection (14.9%), redness at injection site (6.4%).

**Conclusions:** There are significant improvement in clinical symptoms included pain and numbness, improvement in Boston questionnaire, lasting until 6 months after injection ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** Carpal tunnel syndrome, Depomedrol injection, ultrasound.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ống cổ tay (OCT) là hội chứng có tổn thương thần kinh ngoại vi thường gặp nhất trong thực hành lâm sàng ở nhiều chuyên khoa khác nhau (Thần kinh, Cơ Xương Khớp, Ngoại khoa...). Ở Mỹ khoảng 3% người trưởng thành có biểu hiện hội chứng này [3]. Ở Pháp hàng năm có tới 120.000 ca phải phẫu thuật.

Chẩn đoán hội chứng OCT dựa vào lâm sàng, điện cơ và siêu âm. Điều trị Hội chứng OCT bao gồm các phương pháp nội khoa, ngoại khoa và phục hồi chức năng. Phương pháp nội khoa được áp dụng trong trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng OCT mức độ nhẹ và trung bình. Các thuốc được chỉ định trong điều trị hội chứng OCT bao gồm: thuốc chống viêm giảm đau không steroid, thuốc corticoid đường uống, thuốc corticoid tiêm tại chỗ. Theo một số nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam, tiêm corticoid tại chỗ có hiệu

quả giảm triệu chứng bệnh trong thời gian 6 tháng.

Trước đây tiêm corticoid chỉ dựa theo các mốc giải phẫu, không quan sát được chính xác dây thần kinh giữa và vị trí tiêm. Vì vậy gây ra một số tác dụng không mong muốn như tiêm vào dây thần kinh giữa, các gân và mạch máu. Trong những năm gần đây với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, siêu âm cho phép quan sát hình thái của dây thần kinh giữa và ống cổ tay, hướng dẫn tiêm một cách chính xác vào vị trí ống cổ tay. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu tiêm Depomedrol dưới hướng dẫn của siêu âm trong điều trị hội chứng OCT. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Đánh giá kết quả của tiêm Depomedrol dưới hướng dẫn siêu âm trong điều trị hội chứng ống cổ tay nguyên phát tại bệnh viện Bạch Mai”** nhằm đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của tiêm Depomedrol dưới hướng dẫn siêu âm trong điều trị hội chứng OCT.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu:

47 ống cổ tay của 31 bệnh nhân được chẩn đoán xác định hội chứng OCT nguyên phát điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 12/2018 đến tháng 11/2019.

#### • Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Chọn mẫu thuận tiện, 31 bệnh nhân với 47 ống cổ tay được chẩn đoán có hội chứng OCT mức độ trung bình theo lâm sàng và điện cơ bao gồm:

+ Có ít nhất 1 dấu hiệu lâm sàng: tê, đau ngón 1,2,3 và nửa ngoài ngón 4; tê đau tăng lên khi cử động lặp lại liên tục bàn tay; tê đau bàn tay tăng về đêm; yếu hoặc teo cơ vùng ô mô cái; các nghiệm pháp Tinel, Phalen, Ducan dương tính.

+ Và có dấu hiệu bất thường trên chẩn đoán điện theo hiệp hội thần kinh học Hoa Kỳ: kéo dài thời gian tiềm vận động DML > 4,2 ms.

• **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ Những bệnh nhân có hội chứng OCT nhưng có nguyên nhân chèn ép thực sự: Gút, Viêm khớp dạng thấp, viêm bao gân không đặc hiệu, kén hoạt dịch...

+ Bệnh nhân có bệnh thần kinh khác như viêm đa dây thần kinh, bệnh rễ thần kinh, bệnh đám rối thần kinh cánh tay, bệnh lý dải thần kinh...

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

**2. Phương pháp nghiên cứu:**

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** tiến cứu, can thiệp điều trị, theo dõi dọc. 47 ống cổ tay của 31 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng ống cổ tay mức độ nhẹ, trung bình. Các bệnh nhân được tiến hành tiêm 0,5ml Depomedrol dưới hướng dẫn siêu âm vào trong OCT bị bệnh. Máy siêu âm được sử dụng là máy Medison Accuvix với đầu dò L5-13. Thuốc tiêm Depomedrol có thành phần là methylprednisolone acetate với hàm lượng 40mg trong 1 ml thuốc tiêm. Đánh giá kết quả điều trị sau 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng.

**2.2. Các công cụ đánh giá:**

- Dựa theo lâm sàng: các triệu chứng dị cảm về đêm, đau theo đường đi của dây thần kinh giữa và giảm chức năng bàn tay. Nếu các triệu chứng cải thiện trên 20% được tính là có đáp ứng điều trị. Công cụ thứ hai dựa theo bộ câu hỏi Boston về cảm giác và vận động, sau đó tính điểm và so sánh tại các thời điểm trước điều trị, sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng.

- Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc: đau tăng sau tiêm, nhiễm trùng vị trí tiêm, teo da tại vị trí tiêm...

**2.3. Xử lý số liệu:** thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS20.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1. Đặc điểm chung.**

- Tuổi và giới: Tuổi trung bình:  $51 \pm 12.1$ , cao nhất là 77 tuổi, thấp nhất là 28 tuổi
- 61.3% bệnh nhân thuộc nhóm tuổi từ 40 – 59. Nữ giới: 93.5%, nam giới: 6.5%
- Thời gian mắc bệnh trung bình:  $27 \pm 31$  tháng. Thấp nhất 1 tháng, dài nhất 120 tháng
- Chỉ số khối cơ thể: BMI trung bình:  $23.2 \pm 2.5$ , cao nhất 30.02, thấp nhất 18.92. 51.6% bệnh nhân có chỉ số BMI > 23.

**2. Đặc điểm lâm sàng**

Chúng tôi đánh giá triệu chứng lâm sàng trên 47 OCT của 31 bệnh nhân.

- Các triệu chứng cơ năng.

**Bảng 1. Các triệu chứng cơ năng (N=47)**

| TT | Triệu chứng          | Số ống cổ tay | Tỷ lệ % |
|----|----------------------|---------------|---------|
| 1  | Đau tự nhiên         | 17            | 36.2%   |
| 2  | Yếu tố khởi phát     | 40            | 85.1%   |
| 3  | Dị cảm bàn tay       | 47            | 100%    |
| 4  | Dị cảm điển hình     | 25            | 53.2%   |
| 5  | Dị cảm về đêm        | 46            | 97.9%   |
| 6  | Giảm cảm giác        | 30            | 63.8%   |
| 7  | Mất cảm giác         | 0             | 0%      |
| 8  | Cử động đối ngón yếu | 1             | 2.1%    |
| 9  | Teo cơ vùng ô mô cái | 0             | 0%      |

**Nhận xét:** Bệnh nhân có biểu hiện dị cảm và giảm cảm giác chiếm tỉ lệ cao nhất, không có bệnh nhân nào có biểu hiện teo cơ.

- Đánh giá mức độ nặng của các triệu chứng cơ năng theo thang điểm Boston.

**Bảng 2. Mức độ nặng triệu chứng cảm giác theo thang điểm Boston cảm giác (N=47).**

- Trung bình:  $18 \pm 8.8$ , cao nhất 45 điểm, thấp nhất 13 điểm.

| Mức độ nặng | Số ống cổ tay | Tỉ lệ % |
|-------------|---------------|---------|
| Nhẹ         | 30            | 63.8    |
| Vừa         | 11            | 23.4    |
| Nặng        | 3             | 6.4     |
| Rất nặng    | 3             | 6.4     |

**Nhận xét:** Tỉ lệ ống cổ tay có biểu hiện triệu chứng ở mức độ nhẹ và trung bình là cao nhất chiếm lần lượt là 63.8% và 23.4%.

**Bảng 3. Mức độ nặng triệu chứng vận động theo thang điểm Boston vận động (N=47).**

- Trung bình:  $10 \pm 5.3$ , cao nhất 27 điểm, thấp nhất 8 điểm

| Mức độ nặng            | Số ống cổ tay | Tỉ lệ % |
|------------------------|---------------|---------|
| Không hạn chế vận động | 19            | 40      |
| Nhẹ                    | 23            | 48.9    |
| Vừa                    | 3             | 6.4     |
| Nặng                   | 2             | 4.3     |
| Rất nặng               | 0             | 0       |

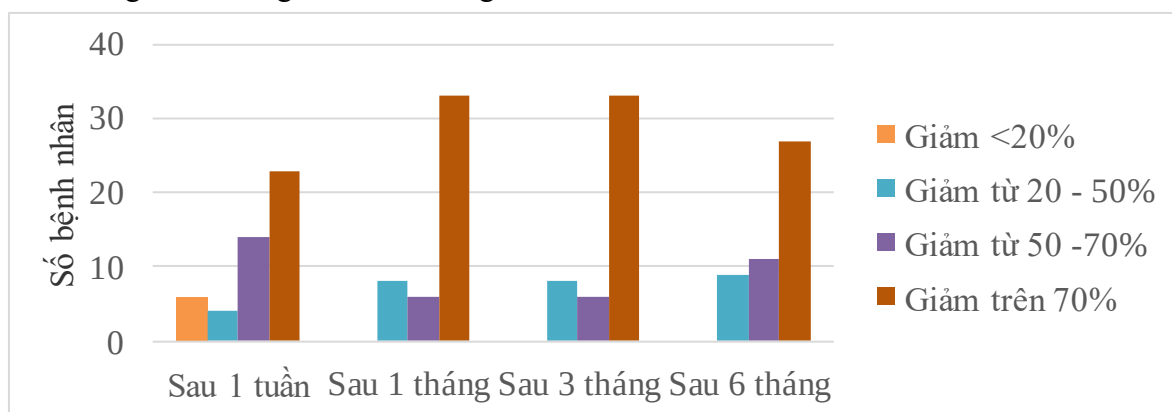
**Nhận xét:** Có 19/47 ống cổ tay không hạn chế vận động, chiếm tỉ lệ 40%, số ống cổ tay có triệu chứng ở mức độ vừa chiếm 48.9% (23/47 ống cổ tay).

### 3. Đánh giá kết quả tiêm Depomedrol dưới hướng dẫn siêu âm trong điều trị hội chứng ống cổ tay

#### 3.1. Đánh giá sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng.

Ngày cải thiện triệu chứng: Trung bình:  $2.2 \pm 0.8$ , cao nhất 5 ngày, thấp nhất 1 ngày.

- Đánh giá mức độ giảm triệu chứng đau:

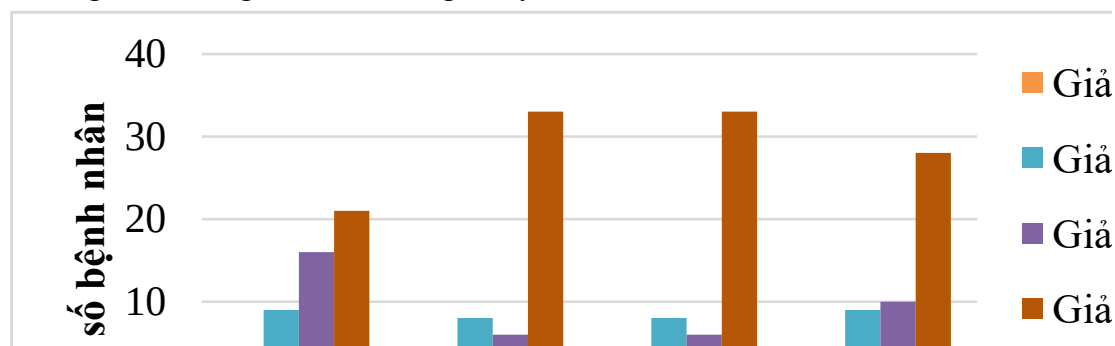


**Biểu đồ 1. Đánh giá mức độ giảm triệu chứng đau.**

**Nhận xét:** Sau tiêm 1 tuần, 41/47 (87.2%) ống cổ tay bệnh nhân giảm triệu chứng đau từ 20 % trở lên, 23/47 (48.9%) ống cổ tay của bệnh nhân giảm triệu chứng đau trên 70 %. Sau 6

tháng tiêm, 27/47 (57.4%) ống cổ tay bệnh nhân giảm triệu chứng đau trên 70% so với trước điều trị.

- Đánh giá mức độ giảm triệu chứng tê tay:



**Biểu đồ 2. Đánh giá mức độ giảm triệu chứng tê tay.**

**Nhận xét:** Sau tiêm 1 tuần, có 46/47 (97.9%) OCT bệnh nhân giảm triệu chứng tê từ 20% trở lên, 21/47(44.7) OCT giảm triệu chứng tê tay trên 70%. Sau 6 tháng tiêm, có 28/47 (59.6%) OCT giảm triệu chứng tê trên 70% so với trước khi điều trị.

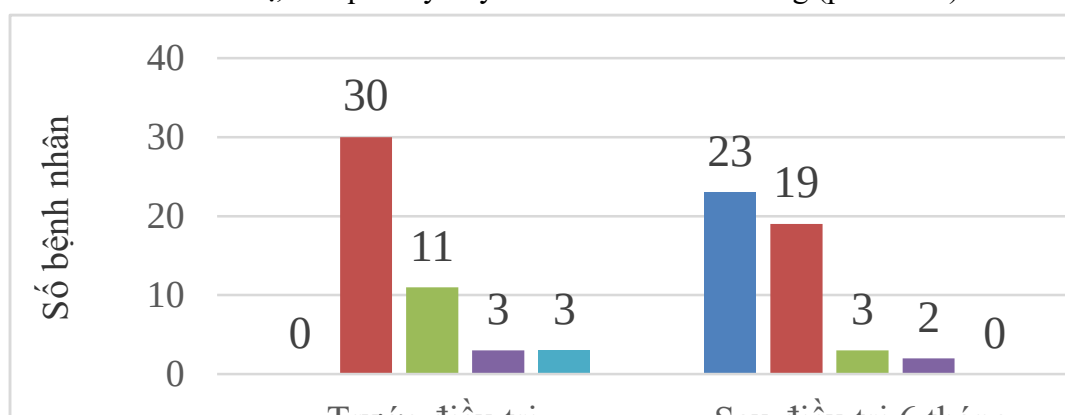
**3.2. Đánh giá kết quả điều trị dựa trên sự thay đổi thang điểm Boston vận động và cảm giác.**

- Đánh giá sự cải thiện các triệu chứng về cảm giác dựa trên thang điểm Boston.

**Bảng 4. Điểm Boston cảm giác trước và sau điều trị.**

| Thời điểm        | Điểm Boston cảm giác | So sánh với trước điều trị |
|------------------|----------------------|----------------------------|
| Trước điều trị   | 22.5 ± 8.8           |                            |
| Sau tiêm 1 tuần  | 14.5 ± 4.5           | P < 0.001                  |
| Sau tiêm 1 tháng | 14.4 ± 6.6           | P < 0.001                  |
| Sau tiêm 3 tháng | 14.3 ± 6.6           | P < 0.001                  |
| Sau tiêm 6 tháng | 14.9 ± 7.3           | P < 0.001                  |

**Nhận xét:** Sau tiêm 1 tuần, điểm Boston cảm giác của bệnh nhân giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, kết quả này duy trì tới thời điểm 6 tháng ( $p < 0.001$ ).



**Biểu đồ 3. Đánh giá mức độ nặng các triệu chứng cảm giác theo thang điểm Boston tại thời điểm trước điều trị và sau điều trị 6 tháng.**

**Nhận xét:** 6 tháng sau tiêm, 42/47 (89.4%) OCT bệnh nhân không có triệu chứng hoặc có triệu chứng mức độ nhẹ.

- Đánh giá sự cải thiện các triệu chứng vận động theo thang điểm Boston

**Bảng 5. Điểm Boston vận động trước và sau điều trị**

| Thời điểm        | Điểm Boston vận động | So sánh với trước điều trị |
|------------------|----------------------|----------------------------|
| Trước điều trị   | 12.6 ± 5.3           |                            |
| Sau tiêm 1 tuần  | 8.6 ± 2              | P < 0.001                  |
| Sau tiêm 1 tháng | 8.6 ± 2              | P < 0.001                  |
| Sau tiêm 3 tháng | 8.6 ± 2              | P < 0.001                  |
| Sau tiêm 6 tháng | 8.6 ± 2              | P < 0.001                  |

**Nhận xét:** Sau tiêm 1 tuần, điểm Boston vận động của bệnh nhân giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, kết quả này duy trì tới thời điểm 6 tháng (p < 0.001)

#### 4. Các tác dụng không mong muốn sau tiêm.

**Bảng 6. Các tác dụng không mong muốn sau tiêm.**

| Triệu chứng             | Số ống cổ tay (n) | Tỉ lệ % |
|-------------------------|-------------------|---------|
| Đau sau tiêm            | 7                 | 14.9    |
| Đỏ da vị trí tiêm       | 3                 | 6.4     |
| Tê tay sau tiêm         | 0                 | 0       |
| Teo da                  | 0                 | 0       |
| Nhiễm khuẩn vị trí tiêm | 0                 | 0       |

**Nhận xét:** Đau sau tiêm (7/47 ống cổ tay, chiếm tỉ lệ 14.9%), đỏ da vị trí tiêm (3/47 ống cổ tay, chiếm tỷ lệ 6.4%)

#### IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi đã tiến hành đánh giá kết quả điều trị hội chứng OCT bằng tiêm Depomedrol dưới hướng dẫn siêu âm trên 47 OCT của 31 bệnh nhân.

Trung bình, bệnh nhân giảm các triệu chứng lâm sàng sau  $2.2 \pm 0.8$ , cao nhất là 5 ngày, thấp nhất 1 ngày. Kết quả này thấp hơn so với kết quả của Ustun và cộng sự (2013) với số ngày cải thiện triệu chứng trung bình ở nhóm bệnh nhân tiêm dưới hướng dẫn siêu âm là  $4.11 \pm 3.25$  ngày còn ở nhóm tiêm dựa vào các mốc giải phẫu là  $6.23 \pm 3.54$  ngày.[6]. Nhóm tác giả chỉ ra có sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân và đưa ra kết luận nhóm bệnh nhân được tiêm dưới hướng dẫn của siêu âm cải thiện triệu chứng nhanh hơn nhóm tiêm dựa vào mốc giải phẫu.

Sau tiêm 1 tuần 41/47 (87.2%) OCT của bệnh nhân cải thiện triệu chứng đau > 20%, trong số này có 23/47 (48.9%) cải thiện triệu chứng từ 70% trở lên. Kết quả này tại thời điểm 1 tháng sau điều trị, 3 tháng sau điều trị lần lượt là 100% và 70%. Như vậy có sự cải thiện triệu chứng đau ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Tác giả Nguyễn Văn Hương và cộng sự (2018) đã tiến hành tiêm corticoid

dưới hướng dẫn của các mốc giải phẫu vào đường hầm cổ tay và cũng đưa ra kết quả sau 1 tháng điều trị có sự cải thiện triệu chứng đau theo thang điểm VAS với tỉ lệ gặp triệu chứng đau trước điều trị là 96.7%, sau điều trị 1 tháng là 46.7% [1]. Tương tự tác giả Afshin và cộng sự (2019) đã so sánh hiệu quả điều trị giữa tiêm methylprednisolone và triamcinolone tại chỗ trong điều trị hội chứng đường hầm cổ tay và đưa ra kết luận sau 3 tháng tiêm cả hai loại thuốc trên có sự cải thiện đáng kể triệu chứng đau bàn tay của bệnh nhân [5]. Đáng chú ý là kết quả cải thiện triệu chứng đau được duy trì tới thời điểm 6 tháng sau điều trị với tỉ lệ cải thiện triệu chứng từ 50%.

1 tuần sau khi được tiêm corticoid tại chỗ có 46/47 (97.9%) OCT của nhóm bệnh nhân nghiên cứu có cải thiện mức độ tê tay > 20%, trong đó có 44.7% bệnh nhân có cải thiện triệu chứng tê tay từ 70% trở lên. Kết quả này tại thời điểm sau 3 tháng và sau 6 tháng điều trị là 100% và 70.2%, 100% và 59.5%. Tác giả Nguyễn Văn Hường và cộng sự cũng đưa ra kết quả sau 1 tháng điều trị có sự giảm đáng kể triệu chứng tê tay của bệnh nhân [1].

Chúng tôi thấy có sự cải thiện rõ rệt về triệu chứng cảm giác đánh giá theo thang điểm Boston tại các thời điểm 1 tuần, 1 tháng, sau 3 tháng và sau 6 tháng điều trị: điểm Boston cảm giác trung bình trước điều trị là  $22.5 \pm 8.8$ , sau tiêm 3 tháng và 6 tháng lần lượt là  $14.3 \pm 6.6$ ,  $14.9 \pm 7.3$ . Sau điều trị 6 tháng, có 23/47 (48.9%) OCT của bệnh nhân không còn triệu chứng rối loạn cảm giác như đau hay tê tay, số OCT có triệu chứng nặng hoặc rất nặng giảm từ 12.8%

xuống còn 4.3%. Nghiên cứu của Afshin Karimzadeh và cộng sự (2019) cũng cho thấy có sự giảm có ý nghĩa thống kê mức độ nặng của các triệu chứng cảm giác theo thang điểm Boston sau 3 tháng tiêm corticoid tại chỗ với các hàm lượng khác nhau [5]. Năm 2017, tác giả Karaahmet và cộng sự đã so sánh hiệu quả tiêm corticoid dưới hướng dẫn siêu âm và tiêm mù trong điều trị những bệnh nhân có hội chứng đường hầm cổ tay nặng trong một nghiên cứu mù đôi, tiến cứu và đưa ra kết luận có sự cải thiện đáng kể triệu chứng cảm giác ở cả 2 nhóm bệnh nhân sau 1 tháng điều trị, điểm Boston cảm giác giảm nhiều hơn đáng kể trên nhóm bệnh nhân được tiêm dưới hướng dẫn siêu âm.[4]. Tác giả Ustun và cộng sự (2013) cũng tiến hành so sánh hiệu quả của tiêm corticoid tại chỗ dưới hướng dẫn siêu âm và tiêm mù trong điều trị hội chứng OCT và đưa ra kết luận có sự cải thiện triệu chứng về cảm giác tốt hơn đáng kể tại thời điểm 12 tuần sau tiêm ở nhóm bệnh nhân tiêm dưới siêu âm [6]. Tương tự có sự giảm đáng kể mức độ nặng các triệu chứng vận động tại các thời điểm sau tiêm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng.

Như vậy sau tiêm corticoid tại chỗ dưới hướng dẫn siêu âm, có sự cải thiện đáng kể các triệu chứng về cả cảm giác và vận động của bệnh nhân sau 1 tuần, 1 tháng và 3 tháng. Nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới cũng có kết quả tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi: tác giả Nguyễn Văn Hường (2018), tác giả Ustun (2013), tác giả Atroshi (2013), tác giả Karaahmet (2017) [2, 4, 1, 6].



Các tác dụng không mong muốn sau tiêm hay gặp là đau sau tiêm: 7/47 (14.9%), đỏ da sau tiêm: 3/47 (6.4%). Các triệu chứng này thường hết sau 1-2 ngày sau tiêm. Không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu có biểu hiện tổn thương mạch máu hoặc thần kinh sau tiêm. Tương tự trong nghiên cứu của tác giả Ustun (2013) tỉ lệ gặp triệu chứng đau sau tiêm là 4 (17.3%) ở nhóm tiêm dưới hướng dẫn siêu âm và 8(34.7%) ở nhóm tiêm dựa vào các mốc giải phẫu, tỉ lệ gặp các tác dụng không mong muốn sau tiêm không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân [6]. Tác giả Atroshi và cộng sự (2013) cũng thấy rằng các tác dụng không mong muốn hay gặp sau tiêm corticoid tại chỗ dựa trên các mốc giải phẫu là: đau sau tiêm 24/37 (64.9%), đau thường kéo dài khoảng 2 ngày, 4/37 (10.8%) bệnh nhân có triệu chứng sưng tại vị trí tiêm. Tất cả các triệu chứng này đều hết trong vòng 2 tuần sau tiêm [2].

## V. KẾT LUẬN

- Ngày cải thiện triệu chứng trung bình:  $2.2 \pm 0.8$
- Sau tiêm 1 tuần: 87.2%, 97.9% ống cổ tay bệnh nhân giảm triệu chứng đau, tê từ 20 % trở lên. Sau 6 tháng: 57.4%, 59.6% ống cổ tay bệnh nhân giảm triệu chứng đau, tê trên 70% so với trước điều trị.
- Sau tiêm 1 tuần, điểm Boston cảm giác và vận động của bệnh nhân giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, kết quả này duy trì tới thời điểm 6 tháng. ( $p < 0.05$ ).

- Các tác dụng không mong muốn sau tiêm hay gặp là đau sau tiêm (14.9% ống cổ tay), đỏ da vị trí tiêm (6.4% ống cổ tay).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Hường, N.T.H.P., Lê Thị Thu Hường, (2018).** Hiệu quả lâm sàng sau tiêm corticoid tại chỗ trong điều trị hội chứng OCT. Tạp chí nghiên cứu y học. 112 (3): p. 68-74.
2. **Atroshi, I., M. Flondell, M. Hofer, et al., (2013).** Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 159(5): p. 309-17.
3. **Atroshi, I., C. Gummesson, R. Johnsson, et al., (1999).** Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. JAMA. 282(2): p. 153-8.
4. **Karahmet, O.Z., E. Gurcay, M. Kara, et al., (2017).** Comparing the effectiveness of ultrasound-guided versus blind steroid injection in the treatment of severe carpal tunnel syndrome. Turk J Med Sci. 47(6): p. 1785-1790.
5. **Karimzadeh, A., S. Bagheri, S.A. Raeissadat, et al., (2019).** The comparison of the effectiveness between different doses of local methylprednisolone injection versus triamcinolone in Carpal Tunnel Syndrome: a double-blind clinical trial. J Pain Res. 12: p. 579-584.
6. **Ustun, N., F. Tok, A.E. Yagz, et al., (2013).** Ultrasound-guided vs. blind steroid injections in carpal tunnel syndrome: A single-blind randomized prospective study. Am J Phys Med Rehabil. 92(11): p. 999-1004.

## KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN CHỨC NĂNG KHỚP CÙNG CHẬU NGUYÊN PHÁT VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Lê Thị Thảo\*, Phạm Hoài Thu\*, Nguyễn Văn Hùng\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng rối loạn chức năng khớp cùng chậu nguyên phát tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai; 2. Khảo sát một số yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng khớp cùng chậu nguyên phát tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng:** Gồm 27 bệnh nhân đau vùng mông hoặc vùng cùng cụt có hoặc không kèm theo đau chi dưới, đau kiểu cơ học tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 08 năm 2019 đến tháng 06 năm 2020; được thăm khám bằng các nghiệm pháp khám lâm sàng. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tỷ lệ rối loạn chức năng khớp cùng chậu dựa trên khám lâm sàng là 29.63%, trong đó 100% là nữ giới, với tuổi trung bình là  $42.13 \pm 13.64$  tuổi, thời gian mắc bệnh là  $13.63 \pm 17.43$  tháng, điểm VAS trung bình là  $6.00 \pm 1.07$  điểm và thang điểm Roland – Morris trung bình  $14.43 \pm 4.86$  điểm. Có mối liên quan giữa rối loạn chức năng khớp cùng chậu với mức độ hạn chế chức năng sinh hoạt theo thang điểm Roland – Morris. Chưa tìm được mối liên quan giữa các yếu tố như giới tính, BMI, thai sản, mức độ đau theo thang điểm VAS với rối loạn chức năng khớp cùng chậu. **Kết luận:** Các nghiệm pháp khám khớp cùng chậu dễ sử dụng, áp dụng được rộng rãi trên lâm sàng. Trong đó, nghiệm pháp đẩy xương cùng và nghiệm pháp đẩy đùi là hay

gặp nhất trên bệnh nhân rối loạn chức năng khớp cùng chậu. Rối loạn chức năng khớp cùng chậu chủ yếu gặp ở nữ giới, gây hạn chế chức năng sinh hoạt đáng kể, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

**Từ khóa:** Rối loạn chức năng khớp cùng chậu; nghiệm pháp khám khớp cùng chậu

### SUMMARY

#### STATUS OF SACROILIAC JOINT DYSFUNCTION AND SOME RELATED FACTORS

**Objectives:** 1. To describe clinical features of sacroiliac joint dysfunction in Rheumatology Department, Bach Mai Hospital. 2. To evaluate some factors related to sacroiliac joint dysfunction. **Subjects:** 27 patients, buttock pain, with or without lumbar or lower extremity symptoms, hospitalized in Rheumatology department, Bach Mai hospital, from August 2018 to June 2019; be examined by SIJ provocation test. **Methods:** Cross – sectional study. **Results:** The prevalence of sacroiliac joint dysfunction using the provocation test was 29.63%. In which 100% are female with the average age of  $42.13 \pm 13.64$  years, the average time of illness is  $13.63 \pm 17.43$  months, the average VAS score is  $6.00 \pm 1.07$  points, and the average Roland - Morris scale is  $14.43 \pm 4.86$  points. There is a relationship between sacroiliac joint dysfunction with Roland – Morris disability questionnaire. There were no significant differences between sacroiliac joint dysfunction and no sacroiliac joint dysfunction with regards to age, gender, BMI, history of maternity, VAS

\*Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoài Thu

Email: drthu23@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

pain scale. **Conclusion:** SIJ provocation test easy to use and widely applicable clinically. In which, sacral thrust test and compression test is the most common in sacroiliac joint dysfunction. Sacroiliac joint dysfunction is mainly in woman, causing significant physical disability, affecting the life quality of patients.

**Keywords:** sacroiliac joint dysfunction, SIJ provocation test.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn chức năng khớp cùng chậu (RLCNKCC) là một trong các nguyên nhân phổ biến (10 – 25%) gây đau lưng hoặc đau chi dưới khiến bệnh nhân đi khám [1]. Tuy nhiên cho đến nay cơ chế bệnh sinh vẫn chưa rõ ràng. Các yếu tố nguy cơ như BMI cao, chênh lệch chiều dài chân, bất thường dáng đi, tập thể dục mạnh mẽ kéo dài, vẹo cột sống do gây tăng lực tác động vào khớp cùng chậu. Cũng có các nhóm yếu tố nguy cơ khác không liên quan đến việc truyền lực mạnh, kéo dài như phẫu thuật cột sống thắt lưng làm suy yếu dây chằng cùng chậu, tổn thương khoang khớp. Mang thai cũng là yếu tố nguy cơ thông qua sự tăng cân, tư thế uốn lưng, chấn thương cơ học trong quá trình sinh đẻ và sự ảnh hưởng của hormone lên các dây chằng của khớp [2]. Nhưng bằng chứng về mối liên quan này còn chưa được nghiên cứu nhiều.

Đặc điểm đau trong RLCNKCC rất đa dạng, có thể biểu hiện từ mức độ nhẹ đến nặng. Vị trí đau cũng thay đổi trên từng bệnh nhân. Đau vùng lưng và mông là hai vị trí phổ biến. Tuy nhiên trong một số trường hợp, bệnh nhân còn có biểu hiện đau các vị trí khác như: vùng khớp háng, chi dưới, thậm chí ở bàn chân [3]. Triệu chứng lâm sàng đa dạng, cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng càng khiến việc chẩn đoán RLCNKCC khó khăn.

Có nhiều nghiệm pháp khám lâm sàng được áp dụng trong chẩn đoán RLCNKCC. Bệnh nhân có đáp ứng dương tính khi nghiệm pháp khám đó tái tạo lại được cơn đau hàng ngày của bệnh nhân. Dù vậy, các nghiệm pháp khám lâm sàng khi dùng đơn độc là không đủ để chẩn đoán. Sự phối hợp các nghiệm pháp đã được nhiều nghiên cứu chứng minh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao [4][5]. Do đó, chẩn đoán RLCNKCC trên lâm sàng chủ yếu dựa vào đặc điểm đau của bệnh nhân và đáp ứng với các nghiệm pháp kích thích đau, thông thường ít nhất ba trong năm hoặc sáu nghiệm pháp tùy nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi áp dụng chẩn đoán RLCNKCC dựa trên lâm sàng khi bệnh nhân đáp ứng dương tính với ít nhất 3 trong 6 nghiệm pháp bao gồm: nghiệm pháp giãn khung chậu, đẩy đùi, Gaenslen bên phải, Gaenslen bên trái, ép khung chậu và nghiệm pháp đẩy xương cùng.

Mặc dù vẫn chưa có sự thống nhất về việc áp dụng các nghiệm pháp khám lâm sàng trong chẩn đoán nhưng việc kết hợp tiền sử, bệnh sử cùng với các nghiệm pháp khám này có thể giúp bước đầu xác định bệnh nhân, đặc biệt có ý nghĩa trong việc loại trừ các bệnh lý khác [6]. Đặc biệt, tại các tuyến y tế cơ sở, nơi mà còn chưa có đầy đủ trang thiết bị hiện đại, chỉ dựa vào khám lâm sàng là chủ yếu thì việc bước đầu xác định bệnh nhân dựa trên hỏi bệnh và khám lâm sàng để có hướng chẩn đoán chuyên sâu cũng như hướng điều trị đúng là cần thiết.

Trên thế giới đã có những nghiên cứu về chẩn đoán RLCNKCC dựa trên các nghiệm pháp khám lâm sàng. Năm 2003, Young và cộng sự tiến hành nghiên cứu xác định mối tương quan giữa khám lâm sàng với ba nguyên nhân phổ biến gây đau thắt lưng, trong đó có đau khớp cùng chậu [4]. Các tác

giả đã kết luận có mối tương quan giữa đau khớp cùng chậu với ít nhất ba nghiệm pháp dương tính trở lên. Nghiên cứu cũng chỉ ra bệnh nhân RLCNKCC hiếm khi có đau thắt lưng giữa hoặc đau trên L5. Trong một nghiên cứu khác năm 2005 của Mark Lasletta và cộng sự trên 48 bệnh nhân nhằm đánh giá hiệu lực chẩn đoán của các nghiệm pháp khám lâm sàng khi được dùng đơn độc và kết hợp [5]. 6 nghiệm pháp được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm: nghiệm pháp giãn khung chậu, đẩy đùi, Gaenslen bên phải, Gaenslen bên trái, ép khung chậu và nghiệm pháp đẩy xương cùng. Kết quả cho thấy nếu có ít nhất ba nghiệm pháp dương tính, chẩn đoán RLCNKCC là nguyên nhân gây đau với độ nhạy ước tính là 93,8%, độ đặc hiệu 78,1%. Mặt khác, nếu xét các nghiệm pháp riêng rẽ, người ta thấy rằng nghiệm pháp đẩy đùi có độ nhạy cao nhất là 88% và độ đặc hiệu là 69%, nghiệm pháp giãn khung chậu có độ đặc hiệu khi dùng riêng biệt là cao nhất với 81%, độ nhạy 60%. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về chẩn đoán rối loạn chức năng khớp cùng chậu dựa trên lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Khảo sát tình trạng rối loạn chức năng khớp cùng chậu nguyên phát và một số yếu tố liên quan” tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai với hai mục tiêu: 1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng rối loạn chức năng khớp cùng chậu nguyên phát tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai*; 2. *Khảo sát một số yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng khớp cùng chậu nguyên phát tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai*.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 27 bệnh nhân

đau vùng mông hoặc đau vùng cùng cụt có hoặc không kèm theo đau chi dưới, đau kiểu cơ học điều trị nội trú hoặc ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai. Loại trừ các bệnh nhân Viêm cột sống dính khớp, Viêm khớp vẩy nến, Viêm khớp nhiễm khuẩn, có hội chứng chèn ép rễ, viêm đốt sống đĩa đệm, các bệnh lý ung thư, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

2.1. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

#### 2.2. Tiến hành nghiên cứu

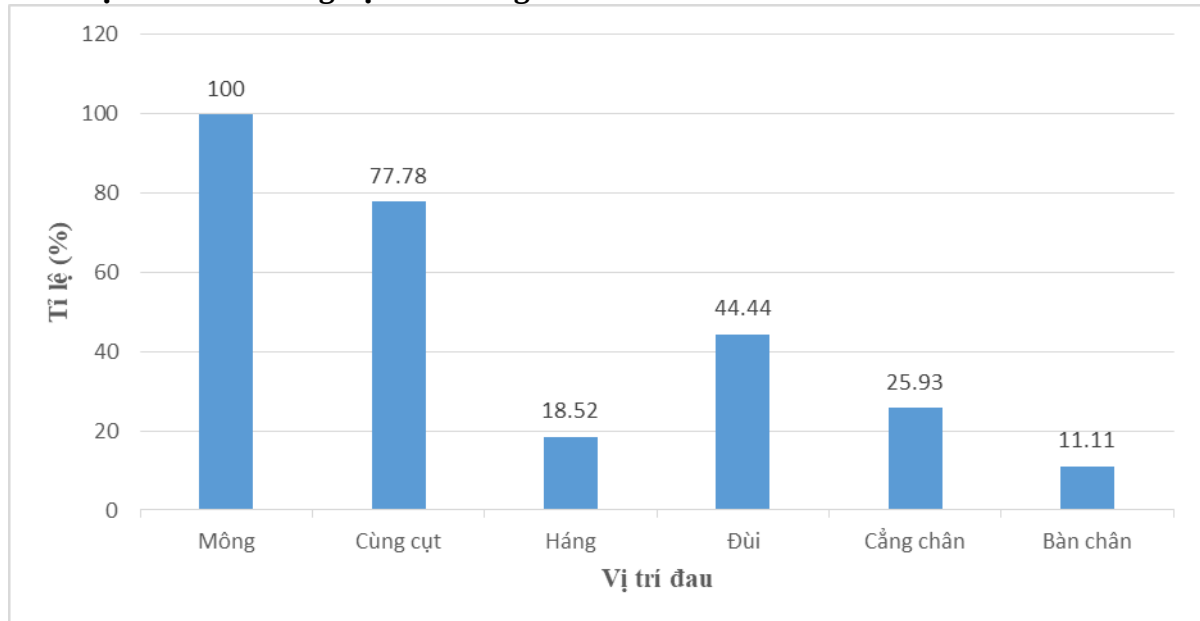
Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sẽ được đưa vào nghiên cứu. Mỗi đối tượng nghiên cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm được thực hiện tại các khoa chuyên trách của bệnh viện Bạch Mai theo một mẫu bệnh án thống nhất.

Đánh giá rối loạn chức năng khớp cùng chậu bằng các nghiệm pháp khám lâm sàng bao gồm 6 nghiệm pháp: nghiệm pháp giãn khung chậu, đẩy đùi, Gaenslen bên phải, Gaenslen bên trái, ép khung chậu và nghiệm pháp đẩy xương cùng. Bệnh nhân có đáp ứng dương tính khi nghiệm pháp khám đó tái tạo lại được cơn đau hàng ngày của họ. Chẩn đoán rối loạn chức năng khớp cùng chậu khi đáp ứng ít nhất 3 trong 6 nghiệm pháp trên [5]; phân loại mức độ đau theo thang điểm VAS từ 0 đến 10 và mức độ hạn chế chức năng sinh hoạt với thang điểm Roland – Morris từ 0 đến 24 điểm thông qua 24 câu hỏi. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng khớp cùng chậu: Tuổi, giới, BMI, tiền sử thai sản, chấn thương, thời gian mắc bệnh.

2.3. *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 20.0

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu



**Biểu đồ 1. Đặc điểm vị trí đau bệnh nhân nghiên cứu (n=27)**

**Nhận xét:** Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều đau ở vùng mông, tiếp đến là đau vùng cùi chỏ chiếm 77.78%. Chỉ có 3 bệnh nhân đau bàn chân chiếm tỉ lệ 11.11%.

**Bảng 1. Tỉ lệ các nghiệm pháp khám lâm sàng khi kết hợp (n=27)**

| Nghiệm pháp                      | Tần số (n) | Tỉ lệ (%) |
|----------------------------------|------------|-----------|
| Ít nhất 1 nghiệm pháp dương tính | 25         | 92.59     |
| Ít nhất 2 nghiệm pháp dương tính | 16         | 59.26     |
| Ít nhất 3 nghiệm pháp dương tính | 8          | 29.63     |
| Ít nhất 4 nghiệm pháp dương tính | 3          | 11.11     |
| Ít nhất 5 nghiệm pháp dương tính | 1          | 3.7       |
| Cả 6 nghiệm pháp dương tính      | 0          | 0         |

**Nhận xét:** Trong số 27 bệnh nhân nghiên cứu, có 8 bệnh nhân (chiếm 29.63%) có ít nhất 3 nghiệm pháp dương tính, được chẩn đoán rối loạn chức năng khớp cùi chỏ, trong đó có 25 bệnh nhân (chiếm 92.59%) có ít nhất 1 nghiệm pháp dương tính và không có bệnh nhân nào có cả 6 nghiệm pháp dương tính.

#### 2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân rối loạn chức năng khớp cùi chỏ

**Bảng 2. Tỉ lệ các nghiệm pháp khám lâm sàng ở bệnh nhân RLCNKCC (n=8)**

| Nghiệm pháp đáp ứng dương tính | Tần số (n) | Tỉ lệ (%) |
|--------------------------------|------------|-----------|
| Nghiệm pháp giãn khung chậu    | 2          | 25        |
| Nghiệm pháp ép khung chậu      | 2          | 25        |
| Nghiệm pháp đẩy đùi            | 6          | 75        |

|                               |   |      |
|-------------------------------|---|------|
| Nghiệm pháp đẩy xương cụt     | 7 | 87.5 |
| Nghiệm pháp Gaenslen bên phải | 5 | 62.5 |
| Nghiệm pháp Gaenslen bên trái | 5 | 62.5 |

**Nhận xét:** Trong các nghiệm pháp về rối loạn chức năng khớp cùng chậu, tỷ lệ nghiệm pháp hay gặp nhất là: Đẩy xương cụt (chiếm 87.5%) và đẩy đùi (chiếm 75%). Sau đó là các nghiệm pháp Gaensler bên trái, Gaensler bên phải. Nghiệm pháp ít gặp nhất là nghiệm pháp ép khung chậu, giãn khung chậu (chiếm 25%)

### 3. Mối liên quan giữa rối loạn chức năng khớp cùng chậu với một số yếu tố

**Bảng 3: Rối loạn chức năng khớp cùng chậu và một số yếu tố liên quan**

|                                          |     | Có RLCNKCC<br>(n=8) | Không có<br>RLCNKCC (n=19) | P     |
|------------------------------------------|-----|---------------------|----------------------------|-------|
| Tuổi trung bình(năm)                     |     | 42.13 ± 13.64       | 50.26 ± 13.01              | 0.156 |
| Giới                                     | Nam | 0%                  | 11.1%                      | 0.532 |
|                                          | Nữ  | 29.6%               | 59.3%                      |       |
| BMI                                      |     | 21.23 ± 1.1         | 22.38 ± 2.6                | 0.117 |
| Thời gian mắc bệnh trung bình<br>(tháng) |     | 13.63 ± 17.43       | 18.95 ± 19.94              | 0.518 |
| Tiền sử thai sản                         |     | 2.63 ± 1.69         | 3.67 ± 2.28                | 0.259 |
| Điểm VAS trung bình                      |     | 6.00 ± 1.07         | 5.42 ± 1.47                | 0.324 |
| Thang điểm Roland – Morris               |     | 14.43 ± 4.86        | 10.26 ± 4.11               | 0.039 |

#### **Nhận xét:**

- Không có sự khác biệt về tuổi, BMI, thời gian mắc bệnh, số lần mang thai và điểm VAS trung bình giữa 2 nhóm có rối loạn chức năng khớp cùng chậu và không có rối loạn chức năng khớp cùng chậu với  $p > 0,05$ .

- Tỷ lệ nam giới của nhóm có rối loạn chức năng khớp cùng chậu (0%) ít hơn nhóm không có rối loạn chức năng khớp cùng chậu (9.5%), tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ hạn chế chức năng sinh hoạt theo thang điểm Roland – Morris giữa 2 nhóm có rối loạn chức năng khớp cùng chậu và không có rối loạn chức năng khớp cùng chậu với  $p > 0,05$ .

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

27 bệnh nhân nghiên cứu có đặc điểm đau đa dạng và không đặc hiệu. Vị trí đau không giới hạn ở vùng thắt lưng và mông. Những vị trí thường gặp khác bao gồm háng, đùi, gối, cẳng chân và bàn chân. Ngoài ra, các tính chất khác của cơn đau như: đau khi làm những hoạt động hàng ngày (leo cầu thang hoặc đứng dậy khỏi ghế), đau tăng khi đứng hoặc đi lại một lúc nhưng sẽ hết khi nằm nghỉ, thậm chí có cảm giác cứng hoặc bồng rập phía sau khung chậu. Bệnh nhân thường hạn chế vận động, đi lại khó khăn, thậm chí phải chống nạng hoặc không đi lại

được.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng thường gặp là đau vùng mông (100%) sau đó là vị trí cùi chỏ (77.78%). Có 44.44% bệnh nhân mô tả đau ở đùi, 25.93% đau cẳng chân và 18.25% bệnh nhân đau vùng háng. Đau bàn chân là 3 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 11.11%. Kết quả trong nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu Slipman và cộng sự năm 2000 trên 50 bệnh nhân với 94% đau mông, 72% đau lưng dưới, khoảng 14% bệnh nhân đau ở vùng háng, 50% bệnh nhân đau sau và đau ngoài đùi và 14% đau bàn chân [3].

Chẩn đoán rối loạn chức năng khớp cùng chậu khi có ít nhất 3 nghiệm pháp dương tính cho độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao, tương ứng lần lượt là 93,8% và 78,1% trong nghiên cứu năm 2005 của Mark Lasletta [5] hay 85% và 79% trong nghiên cứu năm 2006 của Van der Wurff [7]. Áp dụng theo tiêu chuẩn chẩn đoán này, trong tổng số 27 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, có 29.63% bệnh nhân có rối loạn chức năng khớp cùng chậu với ít nhất 3 trong 6 nghiệm pháp khám dương tính. Trên thế giới, lớn nhất là nghiên cứu hồi cứu của tác giả Bernard và Kirkaldy-Willis năm 1987 tìm thấy tỷ lệ lưu hành là 22,5% ở 1293 bệnh nhân trưởng thành với đau thắt lưng trong khoảng thời gian 12 năm. Chẩn đoán trong nghiên cứu này chủ yếu dựa trên khám lâm sàng [8]. Năm 1996, Maigne và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu về tỷ lệ hiện mắc ở 54 bệnh nhân bị đau thắt lưng sử dụng tiêm phong bế kép, sử dụng 2 loại thuốc gây tê là Lidocain và Bupivacain. Tiêm nội khớp cùng chậu với thuốc gây tê được đánh giá là có đáp ứng khi bệnh nhân

cải thiện triệu chứng đau >75% trong vòng 2 giờ sau tiêm. Theo đó, có 19 bệnh nhân đáp ứng với phong bế sàng lọc bằng lidocain. Trong số những bệnh nhân này, có 10 bệnh nhân (18,5%) đáp ứng với tiêm bupivacaine và được coi là có rối loạn chức năng khớp cùng chậu thực sự (95% CI, 9% - 29%). Tỷ lệ trong nghiên cứu này thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi do phương pháp chẩn đoán trong nghiên cứu của Maigne là đáp ứng với phong bế kép bao gồm lidocaine và bupivacain [9]

#### **4.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân rối loạn chức năng khớp cùng chậu**

Trong 6 nghiệm pháp khám khớp cùng chậu trên các bệnh nhân rối loạn chức năng khớp cùng chậu, tỷ lệ nghiệm pháp hay gặp nhất là: Đẩy xương cùng (chiếm 87.5%) và đẩy đùi (chiếm 75%). Chỉ có 2 trong 8 bệnh nhân (chiếm 25%) có đáp ứng dương tính với nghiệm pháp ép khung chậu hoặc giãn khung chậu.

Rối loạn chức năng khớp cùng chậu gặp phần lớn ở nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% là nữ giới, có sự khác biệt với nghiên cứu của Mark Lasletta và cộng sự năm 2005 với tỉ lệ nữ và nam lần lượt là 66.7% và 33.3%. Có thể do số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là ít hơn. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $42.13 \pm 13.64$ , trong nghiên cứu của Mark Lasletta là  $42.1 \pm 12.3$ . Không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa 2 nghiên cứu. Cũng trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình trên các bệnh nhân rối loạn chức năng khớp cùng chậu là  $13.63 \pm 17.43$  tháng, điểm VAS trung bình là  $6.00 \pm 1.07$  điểm và thang điểm Roland –

Morris trung bình  $14.43 \pm 4.86$ . Nhìn chung, thời gian mắc bệnh, mức độ đau theo thang điểm VAS, mức độ hạn chế chức năng sinh hoạt theo thang điểm Roland – Morris là thấp hơn so với nghiên cứu của Mark Lasletta trước đó [5].

Cho đến nay RLCNKCC là khó chẩn đoán, nhưng có thể hướng tới bằng cách lựa chọn các phương pháp sàng lọc hợp lý [7]. Cơ chế tổn thương của KCC được cho là có liên quan đến lực nén tác động vào khớp, sự chuyển động xoay đột ngột và cả các phẫu thuật quanh hay tại khớp làm suy yếu hệ thống dây chằng gây tăng biên độ vận động sau phẫu thuật.

#### **4.3. Mối liên quan giữa rối loạn chức năng khớp cùng chậu với một số yếu tố**

Các yếu tố nguy cơ gây tăng lực tác động vào KCC bao gồm chênh lệch chiều dài chân, bất thường dáng đi, tập thể dục mạnh mẽ kéo dài, vẹo cột sống, phẫu thuật cột sống, nữ giới hay mang thai [2]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình nhóm rối loạn chức năng khớp cùng chậu là  $42.13 \pm 13.64$  nhỏ hơn nhóm không có rối loạn chức năng khớp cùng chậu với tuổi trung bình  $50.26 \pm 13.01$ . Nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0.05$  do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không nhiều. Số lần mang thai trung bình trên các bệnh nhân rối loạn chức năng khớp cùng chậu và không có rối loạn chức năng khớp cùng chậu lần lượt là  $2.63 \pm 1.69$  và  $3.67 \pm 2.28$ . Như vậy, tiền sử thai sản không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0.05$ . Kết quả này là khác so với nghiên cứu năm 1991 của Daly và cộng sự trong nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa tổn thương khớp

cùng chậu trên phụ nữ có thai. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi chỉ khai thác hồi cứu số lần mang thai, chưa đánh giá cụ thể ảnh hưởng của thai nhi như trọng lượng trẻ khi sinh, phương thức sinh thường hay mổ... [10]. BMI trung bình trên các bệnh nhân rối loạn chức năng khớp cùng chậu là  $21.23 \pm 1.1$  nhỏ hơn so với nhóm không có rối loạn chức năng khớp cùng chậu với BMI trung bình là  $22.38 \pm 2.6$ . Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0.05$ . Mặc dù theo tác giả Dreyfuss năm 1995 cho rằng có sự liên quan giữa rối loạn chức năng khớp cùng chậu với sự tăng lực tác động lên khớp, trong đó có ảnh hưởng của BMI. Nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy sự liên quan có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi còn ít [11]. Nhóm bệnh nhân có rối loạn chức năng khớp cùng chậu có mức độ đau theo thang điểm VAS là  $6.00 \pm 1.07$ , tương ứng với nhóm không có rối loạn chức năng khớp cùng chậu là  $5.42 \pm 1.47$ . Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ . Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài. Theo nghiên cứu của tác giả Mark Lasletta và cộng sự năm 2005 trên 48 bệnh nhân, không có sự khác biệt đáng kể giữa RLCNKCC với tuổi, giới tính, tình trạng làm việc hoặc cường độ đau trước khi kiểm tra [5]. Mức độ hạn chế chức năng sinh hoạt theo thang điểm Roland – Morris của nhóm bệnh nhân có rối loạn chức năng khớp cùng chậu là  $14.43 \pm 4.86$ , cao hơn nhóm bệnh nhân không có rối loạn chức năng khớp cùng chậu là  $10.26 \pm 4.11$ . Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê.



## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về rối loạn chức năng khớp cùng chậu trên 27 bệnh nhân đau mông hoặc vùng cùng cụt tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Trên 27 bệnh nhân đau vùng mông hoặc vùng cùng cụt có 29,63% bệnh nhân đáp ứng ít nhất 3 trong 6 nghiệm pháp khám lâm sàng, trong đó nghiệm pháp đẩy xương cùng và nghiệm pháp đẩy đùi là hay gặp nhất.

- Rối loạn chức năng khớp cùng chậu chủ yếu gặp ở nữ giới, gây hạn chế chức năng sinh hoạt đáng kể, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thawrani D.P., Agabegi S.S., and Asghar F. (2018).** Diagnosing Sacroiliac Joint Pain: J Am Acad Orthop Surg, 1.
2. **Cohen S. (2005).** Sacroiliac Joint Pain: A Comprehensive Review of Anatomy, Diagnosis, and Treatment. Anesthesia and Analgesia - ANESTH ANALG, 101, 1440–1453
3. **Slipman C.W., Jackson H.B., Lipetz J.S. và cộng sự. (2000).** Sacroiliac joint pain referral zones. Arch Phys Med Rehabil, 81(3), 334–338.
4. **Young S., Aprill C., and Laslett M. (2003).** Correlation of clinical examination characteristics with three sources of chronic low back pain. Spine J Off J North Am Spine Soc, 3(6), 460–465.
5. **Laslett M., Aprill C.N., McDonald B., et al. (2005).** Diagnosis of Sacroiliac Joint Pain: Validity of individual provocation tests and composites of tests. Man Ther, 10(3), 207–218.
6. **Schwarzer A.C., Aprill C.N., Derby R., et al. (1994).** The false-positive rate of uncontrolled diagnostic blocks of the lumbar zygapophysial joints. Pain, 58(2), 195–200.
7. **van der Wurff P., Buijs E.J., and Groen G.J. (2006).** A multitest regimen of pain provocation tests as an aid to reduce unnecessary minimally invasive sacroiliac joint procedures. Arch Phys Med Rehabil, 87(1), 10–14.
8. **Bernard T.N. and Kirkaldy-Willis W.H. (1987).** Recognizing specific characteristics of nonspecific low back pain. Clin Orthop, (217), 266–280.
9. **Maigne J.Y., Aivaliklis A., and Pfefer F. (1996).** Results of sacroiliac joint double block and value of sacroiliac pain provocation tests in 54 patients with low back pain. Spine, 21(16), 1889–1892
10. **Daly JM, Frame PS, Rapoza PA.** Sacroiliac subluxation: a common treatable cause of low-back pain in pregnancy. Fam Pract Res J 1991;11:149–59.
11. **Dreyfuss P, Cole AJ, Pauza K.** Sacroiliac joint injection techniques. Phys Med Rehabil Clin North Am 1995;6:785–813.

## BÁO CÁO CA BỆNH HỘI CHỨNG HOẠT HÓA ĐẠI THỰC BÀO TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIỂU NIÊN THỂ HỆ THỐNG

Lê Quỳnh Chi\*, Phan Thị Thúy Ngân\*, Phan Hữu Phúc\*

### TÓM TẮT

**Cơ sở lý luận:** Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) là một tình trạng hiếm gặp với bệnh cảnh lâm sàng rất nặng, là biến chứng có thể gây tử vong ở bệnh nhân có bệnh lý rối loạn miễn dịch hệ thống – thường gặp nhất trong bệnh lý Viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống (sJIA). MAS là một thể lâm sàng đặc trưng bởi sự hoạt hóa mô bào và nổi bật với tình trạng thực bào trong tủy xương và hệ liên võng nội mô. Lâm sàng biểu hiện tình trạng sốt cao liên tục, gan lách hạch to, xuất huyết da niêm mạc giống như một tình trạng nhiễm trùng, các xét nghiệm cận lâm sàng đặc trưng bởi rối loạn đông máu nội mạch lan tỏa, giảm các dòng tế bào máu, giảm fibrinogen, tăng D-dimer, vì vậy rất khó phân biệt giữa tình trạng nhiễm trùng huyết, đợt cấp của bệnh tự miễn với MAS. Hiện nay đã có các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng MAS, Viêm khớp tự phát thiếu niên liên quan đến MAS, Lupus liên quan đến MAS... Bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán phù hợp, chẩn đoán sớm MAS sẽ làm giảm tỷ lệ tử vong do MAS.

**Báo cáo ca bệnh:** Bệnh nhân nam 14 tuổi, chẩn đoán mắc sJIA 4 năm nay, bệnh nhân được kiểm soát bệnh bằng Actemra. Đợt này vào viện vì đợt diễn biến cấp tính với các triệu chứng sốt cao liên tục, đau khớp, phát ban trên da và nổi nhiều hạch vùng cổ hai bên với chẩn đoán ban đầu là Theo dõi Nhiễm khuẩn huyết/sJIA. Khởi đầu, trẻ được điều trị kháng sinh nhưng không

đáp ứng, diễn biến lâm sàng nặng lên theo hướng MAS. Ngay khi nghi ngờ biến chứng MAS /sJIA bệnh nhân đã được điều trị tích cực theo hướng MAS trẻ đáp ứng tốt, điều trị thành công, trẻ ra viện sau 50 ngày điều trị.

**Từ khóa:** Hội chứng hoạt hóa đại thực bào, Viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống

### SUMMARY

#### A CASE REPORT OF MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Background:** Macrophage activation syndrome (MAS) is a life-threatening condition, and it is a subset of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). The clinical features include a persistent high-grade fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, hemorrhagic manifestations, and a sepsis-like condition. From the clinical features, it is usually difficult to differentiate between a true sepsis, disease flare-ups, or MAS. Although the laboratory abnormalities are similar to those of a disseminated intravascular coagulation, which shows pancytopenia, coagulopathy, hypofibrinogenemia, and an elevated d-dimer test, it can also be a late stage of MAS. Currently, MAS is still underrecognized and usually results in delayed in diagnosis, which leads to high morbidity and mortality. At present, diagnostic criteria have been proposed for HLH, MAS-associated systemic juvenile idiopathic arthritis, and an MAS-associated systemic lupus erythematosus....By using appropriate diagnostic criteria, we will diagnose MASS more earlier and reduce MAS mortality rate.

\*Bệnh Viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quỳnh Chi

Email: quynhchileviet@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

**Case presentation:** A 14 years old boy was diagnosed with sJIA for 4 years treated with Actemra 7 episodes. He was admitted to hospital with persistent high fever, arthralgia, skin rash, cervical lymph nodes and diagnosed Arthritis - Septicemia/ sJIA but didn't respond to antibiotic treatment. The clinical progression got worse and was diagnosed MAS. After treatment in the direction of MAS, the clinical symptoms responded successfully. The boy was discharged after 50 days of treatment.

**Keywords:** Systemic juvenile idiopathic arthritis, macrophage activation syndrome.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng hoạt hóa đại thực bào là thuật ngữ được sử dụng để mô tả biến chứng đe dọa tính mạng trong các bệnh lý viêm hệ thống, hay gặp nhất trong bệnh lý Viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống, ngoài ra có thể gặp trong các bệnh lý tự miễn, tự viêm khác như Lupus ban đỏ hệ thống, Kawasaki, Viêm da cơ thiếu niên...MAS được đặc trưng bởi phản ứng viêm quá mức dẫn đến rối loạn các đáp ứng miễn dịch không kiểm soát được, hoạt hóa liên tục các tế bào lympho T và đại thực bào làm tăng sinh quá mức các cytokin viêm trong máu [1].

Các triệu chứng của MAS khá giống với biểu hiện đợt hoạt động của các bệnh lý tự miễn hoặc bệnh cảnh nhiễm trùng huyết nặng, do đó rất khó để chẩn đoán phân biệt MAS với các tình huống lâm sàng nói trên và điều trị thường bị muộn dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong. Các bệnh nhân mắc hội chứng MAS với các triệu chứng kinh điển là sốt cao liên tục, gan lách hạch to, biểu hiện xuất huyết và quan trọng là biến đổi các xét nghiệm như giảm tốc độ máu lắng, giảm các dòng tế bào máu, đặc biệt giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu và tăng ferritin. Những biểu hiện điển hình này thường xảy ra trong giai đoạn muộn

của MAS dẫn đến sự chậm trễ trong chẩn đoán MAS. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỉ lệ tử vong do MAS khá cao khoảng 8-23%, vì vậy MAS cần được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời nhằm làm giảm tỷ lệ tử vong. Do đó việc nhận biết sớm MAS là chìa khóa để cải thiện tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân mắc hội chứng hoạt hóa đại thực bào [2].

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. **Đối tượng nghiên cứu:** 1 bệnh nhân sJIA mắc hội chứng hoạt hóa đại thực bào được phát hiện và điều trị thành công lần đầu tiên tại Bệnh viện Nhi Trung ương

2. **Phương pháp nghiên cứu** ca bệnh hiếm gặp

## III. BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

**Bệnh sử:** Bệnh nhân nam 14 tuổi chẩn đoán sJIA 4 năm nay điều trị thường xuyên bằng prednisolon, MTX, SSZ, đã truyền 7 đợt Actemra. Bệnh diễn biến 1 tuần này với các triệu chứng sốt cao liên tục, sưng đau khớp cổ tay, nổi ban rải rác trên da, trẻ không ho, không khó thở, đại tiểu tiện bình thường, trẻ mệt, không nôn, ăn kém hơn bình thường.

**Khám lúc vào viện:** Nổi bật là tình trạng sốt cao liên tục, có lúc rét run, phát ban dạng dát đỏ hơi gồ trên bề mặt da, nổi hạch cổ và góc hàm 2 bên, mật độ mềm, ấn đau ít, kích thước khoảng 2cm, sưng đau 2 khớp cổ tay, không tràn dịch khớp, bụng mềm, gan to 3cm dưới bờ sườn, lách không to, tim đều, mạch rõ, phổi không rale, trẻ tỉnh mệt.

### **Xét nghiệm ban đầu:**

- Công thức máu: số lượng bạch cầu 40.2 G/L, bạch cầu trung tính 37.2 G/L, Hb 85 g/L, Tiểu cầu: 800 G/L, máu lắng giờ 1/giờ 2: 105/>140, CRP 209,5 mg/dl

- ĐMCB: PT 91%, APTT 55.4s, Fib

8.58, D-dimer 2940 (DIC 2 điểm)

- Chức năng gan thận bình thường.  
Ferritin/Triglycerid: 3131/1.23

- Cây máu, dịch tỵ hầu, nước tiểu: âm tính

Chẩn đoán: Theo dõi Viêm hạch - Nhiễm khuẩn huyết/ sJIA.

Điều trị: kháng sinh Ceftriaxone + Tobramycin + Levofloxacin 7 ngày.

Diễn biến: Trong 1 tuần điều trị trẻ vẫn sốt cao liên tục không đáp ứng kháng sinh, nổi nhiều hạch cổ 2 bên, bắt đầu xuất hiện biến hiện xuất huyết niêm mạc miệng lợi, chảy máu lâu cầm tại vị trí lấy ven, ngày thứ 7 sau vào viện trẻ xuất hiện 1 cơn co giật toàn thân ~ 1 phút, sau giật trẻ không tỉnh, lơ mơ, gọi hỏi đáp ứng kém, không có dấu hiệu liệt thần kinh khu trú.

#### **Xét nghiệm ngày thứ 7:**

- Công thức máu: số lượng bạch cầu 23.3 G/L, bạch cầu trung tính 15.5 G/L, Hb 96 g/L, Tiểu cầu: 271 G/L, máu lắng giờ 1/giờ 2: 56/92, CRP 137 mg/dl, PCT: 5,6ng/ml

- ĐMCB: PT 23%, APTT 136, Fib 0,4, D-dimer 140218 (DIC 6 điểm)

- GOT/GPT: 4746/510, Ure/cre: 6.5/57.9. Ferritin/Triglycerid: 183142/4.8

- Cây máu, dịch tỵ hầu, nước tiểu, sepiast: âm tính

- Chụp CLVT sọ não, MRI sọ não: bình thường

Chẩn đoán Nhiễm khuẩn huyết - Suy gan tối cấp - Rối loạn đông máu- DIC/ sJIA chuyển HSCC. Tại HSCC trẻ được đặt NKQ chủ động, tiếp tục được điều trị kháng sinh Meronem, vancomycin, ampholip, truyền chế phẩm máu, lovenox, điều trị suy gan cấp. Ngày 11 sau vào viện, trẻ vẫn sốt cao liên tục, xuất huyết niêm mạc, ý thức lơ mơ không hồi phục.

#### **Xét nghiệm ngày thứ 11**

- Công thức máu: số lượng bạch cầu 29.2 G/L, bạch cầu trung tính 19.4 G/L, Hb

62 g/L, Tiểu cầu: 108 G/L, máu lắng giờ 1/giờ 2: 34/65, CRP 17.4 mg/dl

- ĐMCB: PT 73 %, APTT 40.4, Fib <1, D-dimer 117702 (DIC 5 điểm)

- GOT/GPT: 5664/727, Ure/cre: 22.3/120. Ferritin/Triglycerid: 102301/4.07

Chẩn đoán: Nhiễm khuẩn huyết – Hội chứng hoạt hóa đại thực bào/sJIA

#### **Điều trị**

- Điều trị ức chế miễn dịch: bolus solumedrol sau đó duy trì corticoid.

- Điều trị kháng sinh: Colistin, meronem, ampholip

- Điều trị hỗ trợ: truyền chế phẩm máu, lovenox

Diễn biến: Sau bolus tình trạng lâm sàng cải thiện, trẻ hết hôn mê, tỉnh táo, ngừng chảy máu, các rối loạn chức năng gan thận và rối loạn đông máu hồi phục dần. Trẻ cai máy thở vào ngày 18 sau điều trị. Tuy nhiên sau đó trẻ sốt lại, xét nghiệm giảm ba dòng tế bào máu, CRP và ferritin tăng cao, cây các dịch nội khí quản, máu, nước tiểu âm tính → Đổi kháng sinh Colistin + Meronem, bolus corticoid lần 2 sau 14 ngày, sau đó chuyển sang corticoid liều duy trì và duy trì Neoral tĩnh mạch trẻ cắt sốt. Sau điều trị 50 ngày trẻ ổn định, không chảy máu, các xét nghiệm về giới hạn bình thường, trẻ ra viện.

**Câu hỏi đặt ra:** Làm thế nào để chẩn đoán sớm MAS, chẩn đoán phân biệt MAS với đợt hoạt động sJIA và tình trạng nhiễm khuẩn huyết nhằm mục đích điều trị sớm, rút ngắn thời gian điều trị và giảm thiểu tỷ lệ tử vong đối với bệnh nhân mắc hội chứng hoạt hóa đại thực bào.

#### **IV. BÀN LUẬN**

Trước một bệnh nhân có tiền sử chẩn đoán sJIA đang được kiểm soát bệnh bằng Acterna xuất hiện sốt cao liên tục, sưng đau khớp cổ tay 2 bên, nổi hạch nhiều vùng cổ 2

bên với tính chất hạch viêm và xuất hiện ban đỏ rải rác trên da, gan to mật độ mềm, ban đầu chúng tôi nghĩ đến các vấn đề: Nhiễm trùng huyết, đợt hoạt động của bệnh sJIA. Để phân biệt 2 tình trạng này trên lâm sàng thực sự rất khó. Tuy nhiên trẻ đang được kiểm soát bệnh tốt bằng Actemra hiếm khi xảy ra đợt cấp của bệnh và trên lâm sàng cũng như xét nghiệm nổi bật là tình trạng nhiễm trùng với:

- Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống: Sốt cao liên tục 39-40 độ C, rét run, bạch cầu máu tăng cao 40.2 G/L

- Tình trạng nhiễm trùng: triệu chứng gợi ý nhiễm trùng sưng đau khớp, nổi hạch viêm ở cổ, ban dát đỏ toàn thân, bạch cầu máu tăng cao 40.2 G/L, bạch cầu trung tính 37.2 G/L, máu lắng giờ 1/giờ 2: 105/>140, CRP 209,5 mg/dl, PCT 5,6 ng/ml

Vì vậy chúng tôi tiếp cận theo hướng Nhiễm khuẩn huyết/ sJIA và điều trị bằng kháng sinh Ceftriaxone, Tobramycin và Levofloxacin. Tuy nhiên sau 1 tuần điều trị trẻ vẫn sốt cao liên tục không đáp ứng kháng sinh, nổi nhiều hạch cổ 2 bên, bắt đầu xuất hiện biểu hiện xuất huyết niêm mạc miệng lợi, chảy máu lâu cầm tại vị trí lấy ven, co giật và rối loạn ý thức, các xét nghiệm máu cho thấy bạch cầu, tiểu cầu, Hb xu hướng giảm dần, men gan xu hướng tăng dần, xuất hiện tình trạng DIC, chưa ảnh hưởng tới chức năng thận, các xét nghiệm tìm ổ nhiễm trùng như cấy nước tiểu, cấy dịch tỵ hầu, cấy máu, septifast tìm nguyên nhân nhiễm khuẩn huyết âm tính. Chẩn đoán ở thời điểm này của chúng tôi là Nhiễm khuẩn huyết - Suy gan tối cấp - Rối loạn đông máu- DIC/ sJIA chuyển Hội sức cấp cứu đôi kháng sinh Meronem + Vancomycin + Ampholip, truyền chế phẩm máu, lovenox, điều trị suy gan cấp. Thời điểm này chúng tôi đã nghi

ngờ MAS vì các triệu chứng lâm sàng đều phù hợp với một bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết nặng tuy nhiên không giải thích được triệu chứng thần kinh mới xuất hiện của bệnh nhân mà không có bằng chứng của viêm não màng não hay rối loạn điện giải, xét nghiệm ferritin và triglycerid tăng cao không giải thích được, tuy nhiên rất khó khăn để chẩn đoán phân biệt tình trạng nhiễm khuẩn huyết và MAS, chúng tôi cũng chưa có kinh nghiệm chẩn đoán và điều trị MAS.

Đặc điểm lâm sàng của MAS là sốt cao liên tục, gan lách to, hạch to toàn thân, rối loạn chức năng hệ thần kinh và các biểu hiện xuất huyết. Xét nghiệm điển hình biểu hiện sự giảm các dòng tế bào máu, giảm fibrinogen, tăng ferritin, men gan, LDH, triglycerid, D-dimer và thụ thể hòa tan IL2 (CD25 hòa tan) và giảm nồng độ fibrinogen trong máu. Đặc điểm mô bệnh học điển hình của MAS là hình ảnh thực bào khi chọc hút hoặc sinh thiết tủy xương. Những thay đổi liên quan giữa các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng có thể giúp chẩn đoán sớm MAS hơn. Trong hầu hết các trường hợp trẻ có sốt với tính chất điển hình là sốt cao liên tục hoặc sốt không giảm giúp phân biệt giữa các đợt hoạt động của bệnh và MAS. Gan lách và hạch to đều có ở sJIA hoạt động và MAS, tuy nhiên nặng hơn khi xảy ra MAS. Tuy nhiên các triệu chứng này mặc dù có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu rất thấp. Khoảng 35% bệnh nhân có rối loạn chức năng thần kinh như co giật, thay đổi tri giác (kích thích, lơ mơ, hôn mê, đau đầu) mặc dù có thể xảy ra không cùng một lúc. Rối loạn chức năng thần kinh gặp nhiều hơn ở MAS so với sJIA hoạt động, tuy nhiên không được coi là triệu chứng để chẩn đoán sớm MAS. Các triệu chứng rối loạn đông máu gặp như xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết niêm mạc, dễ bầm tím

và DIC thường gặp ở giai đoạn muộn của MAS trong khoảng 20% trường hợp. MAS có thể dẫn đến suy đa cơ quan tiến triển gây tử vong. Tuy nhiên khi xảy ra MAS tất cả các triệu chứng lâm sàng không cùng xuất hiện một lúc, mà xuất hiện sau một thời gian xuất hiện MAS. Vì vậy nếu chỉ sử dụng các triệu chứng lâm sàng không phải là một cách hiệu quả để có thể chẩn đoán sớm MAS. Tuy nhiên, việc chẩn đoán sớm MAS là một thách thức do không có một triệu chứng lâm sàng hay xét nghiệm đơn lẻ nào đặc hiệu cho bệnh. Hơn nữa, có thể không có các đặc điểm giải phẫu bệnh của hội chứng thực bào trong giai đoạn đầu và không đặc hiệu cho hội chứng thực bào. Ngoài ra, các triệu chứng của MAS rất khó phân biệt với các tình trạng khác với các biểu hiện giống nhau như đợt cấp của JIA thể hệ thống hay nhiễm trùng huyết [2].

Năm 2016, lần đầu tiên 28 chuyên gia khớp học và huyết học nhi khoa đã phân tích các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của 428 bệnh nhân với chẩn đoán MAS, sJIA hoạt động và nhiễm khuẩn huyết và đồng thuận đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán MAS ở bệnh nhân sJIA với độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 99% (bảng 1) [1].

**Bảng 1: Tiêu chuẩn chẩn đoán MAS ở bệnh nhân JIA thể hệ thống [1]**

Trẻ mắc/nghi ngờ mắc JIA thể hệ thống có sốt nghi ngờ MAS nếu Ferritin > 684 ng/ml và bất cứ 2 trong số 4 tiêu chuẩn sau:

|             |                  |
|-------------|------------------|
| Tiểu cầu    | $\leq 181$ G/L   |
| AST         | $>48$ UI/l       |
| Triglycerid | $>156$ mg/dl     |
| Fibrinogen  | $\leq 360$ mg/dl |

Các xét nghiệm này không thể giải thích được bởi các tình trạng bệnh lý khác như xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, nhiễm

leishmania nội tạng, viêm gan truyền nhiễm hay tăng lipid máu có tính chất gia đình

Nhờ có tiêu chuẩn chẩn đoán MAS ở bệnh nhân sJIA này có thể giúp chẩn đoán sớm tình trạng MAS và phân biệt MAS với sJIA hoạt động và nhiễm khuẩn huyết. Tiêu chuẩn chẩn đoán này chỉ bao gồm các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng, không sử dụng các triệu chứng lâm sàng trừ triệu chứng sốt. Vì các triệu chứng lâm sàng thường xuất hiện muộn và/hoặc tương tự với các tình trạng bệnh lý khác [3]. Trong một nghiên cứu tương tự, mức ferritin thay đổi lớn nhất theo thời gian – điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của xét nghiệm này trong phát hiện MAS và được sử dụng như một tiêu chí bắt buộc. Giá trị của ferritin trong chẩn đoán MAS đã được chứng minh là chỉ số có ảnh hưởng lớn nhất đến các chuyên gia khi phân loại các case bệnh có MAS hay không có MAS [3]. Hình ảnh thực bào tế bào máu trong tủy xương hay trong bệnh phẩm sinh thiết các cơ quan thuộc lưới nội mô là một đặc điểm cận lâm sàng trong MAS. Tuy nhiên hiện tượng thực bào tế bào máu thường không có trong giai đoạn đầu của MAS và để quan sát được hình ảnh này cần làm các thủ thuật xâm lấn, hội đồng chuyên gia cho rằng không cần thiết thực hiện thủ thuật này nhằm mục đích chẩn đoán MAS [4]. Một số chỉ số xét nghiệm quan trọng trong chẩn đoán MAS như số lượng sCD25 và sCD163, tình trạng hoạt động của tế bào NK không được đánh giá do không có sẵn ở tất cả các bệnh nhân, không được đánh giá thường xuyên và cũng không phải trung tâm Khớp nhi nào cũng có thể thực hiện. Cần nhấn mạnh rằng, tiêu chuẩn này không thể chẩn đoán được tất cả các case bệnh MAS trên lâm sàng, đặc biệt là những case khởi

phát âm thâm hoặc biểu hiện lâm sàng không đầy đủ [3].

Nhìn lại bệnh nhân ở thời điểm ngày thứ 7 sau điều trị, nếu xét về tiêu chuẩn chẩn đoán ở thời điểm này trẻ có đủ các tiêu chuẩn sau nghĩ đến MAS.

- Trẻ mắc sJIA có sốt và ferritin: 183142 ng/ml > 684 ng/ml và 3 trong 4 tiêu chuẩn:
- AST: 4746 UI/l > 48 UI/l
- Triglycerid 480 mg/dL > 156 mg/dl
- Fibrinogen 40 mg/dl  $\leq$  360 mg/dl

Tuy nhiên, vì chúng tôi chưa có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị MAS, nên đến ngày thứ 11 sau điều trị trẻ vẫn sốt cao liên tục, xuất huyết niêm mạc, 3 dòng tế bào máu xu hướng giảm, rối loạn đông máu, DIC nặng lên, suy thận trước thận, men gan tăng cao, ferritin, triglycerid tăng rất cao chúng tôi mới quyết định chẩn đoán Nhiễm khuẩn huyết – MAS/ sJIA. Sự kích hoạt MAS là một cơ chế bao gồm nhiều yếu tố: khuynh hướng di truyền làm gia tăng phản ứng của các đại thực bào, khiếm khuyết về gen liên quan đến quá trình hủy tế bào, nồng độ cao các cytokin viêm trong máu như IL-1 $\beta$ , IL-6, IL18 và sự hiện diện của một tác nhân nhiễm trùng sẽ hoạt hóa đại thực bào và tăng cường hoạt hóa tế bào lympho T, tăng cường sản xuất IFN $\gamma$  gây ra cơn bão cytokin [3]. Vì vậy, trong ca bệnh của chúng tôi vẫn nghĩ rằng chính tình trạng nhiễm khuẩn huyết đã góp phần kích hoạt gây nên tình trạng MAS trên bệnh nhân này và tiến hành điều trị song song tình trạng nhiễm khuẩn huyết và MAS bằng điều trị bolus solumedrol 1000mg/1,73m<sup>2</sup>/ngày x 3 ngày sau đó duy trì corticoid liều 2mg/kg/ngày. Sau bolus tình trạng lâm sàng cải thiện, trẻ hết hôn mê, tỉnh táo, ngừng chảy máu, các rối loạn chức năng gan thận và rối loạn đông máu hồi phục dần. Trẻ cai máy thở vào ngày

18 sau điều trị. Tuy nhiên sau đó trẻ sốt lại, xét nghiệm giảm ba dòng tế bào máu, CRP và ferritin tăng cao, cấy các dịch nội khí quản, máu, nước tiểu âm tính → Đổi kháng sinh Colistin + Meronem, Bolus corticoid lần 2 sau 14 ngày, sau đó chuyển sang corticoid liều duy trì và duy trì Neoral tĩnh mạch trẻ cắt sốt. Sau điều trị 50 ngày trẻ ổn định, không chảy máu, các xét nghiệm về giới hạn bình thường, trẻ ra viện.

Cho đến nay biên pháp chính để điều trị chính MAS là liệu pháp glucocorticoid. Phần lớn các bác sĩ đều khởi đầu điều trị bằng methylprednisolon tiêm tĩnh mạch liều 30mg/kg/ngày (tối đa 1g) trong 1-3 ngày. Nếu bệnh nhân đáp ứng tốt với glucocorticoid liều cao sẽ làm xuống còn 2-3mg/kg/ngày. Nếu tình trạng lâm sàng ổn định, bác sĩ có thể chuyển sang liều prednisolone đường uống và xuất viện. Nếu không đáp ứng, nên chuyển sang phác đồ cyclosporin 2-7 mg/kg/ngày và thận trọng với các tác dụng phụ của thuốc như tăng huyết áp và độc tính trên thận [3]. Nếu không đáp ứng với cả corticoid liều cao và Cyclosporin A nên cân nhắc phác đồ HLH-2004 – trong đó đã có 8 ca MAS kháng steroid và CsA được báo cáo điều trị thành công bằng Etoposide mà không có tác dụng phụ nghiêm trọng được ghi nhận. Nghiên cứu về hiệu quả điều trị MAS của IVIG trên 14 ca bệnh, trong đó 6 ca bệnh điều trị IVIG đơn trị liệu ngay từ đầu thì không có ca nào lui bệnh, chỉ duy nhất 1 ca điều trị IVIG sau sử dụng corticoid là lui bệnh. Vì vậy có thể nói, IVIG ít có hiệu quả trong điều trị MAS [5]. Nhờ có sự phát triển của khoa học, cơ chế bệnh sinh của MAS ngày càng được hiểu rõ. Vì vậy điều trị sinh học ngày càng được sử dụng nhiều hơn trong điều trị MAS ở bệnh nhân sJIA. Anakinra là thuốc đối kháng

thụ thể IL-1 tái tổ hợp có tác dụng ngăn chặn hoạt động sinh học của cả IL-1 $\alpha$  và IL-1 $\beta$  bằng việc ức chế cạnh tranh với receptor của IL-1. Miettunen và cộng sự đã báo cáo 12 ca bệnh MAS trong đó có 8 ca trên nền sJIA điều trị thành công bằng anakinra sau khi không đáp ứng với steroid, IVIG và CsA, ghi nhận thuyên giảm về các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm mà không có bất kỳ tác dụng phụ nào [6]. Tocilizumab là một kháng thể đơn dòng ức chế tín hiệu IL-6 bằng việc gắn vào các thụ thể IL-6 trên màng tế bào và hòa tan. Trong thử nghiệm pha III, Tocilizumab không cải thiện hoàn toàn được MAS mặc dù các triệu chứng lâm sàng có cải thiện. Hiện tại, nghiên cứu điều trị MAS bằng thuốc sinh học đang tập trung vào IL-18 và IFN $\gamma$ , trong đó IFN $\gamma$  là mục tiêu nghiên cứu hấp dẫn mới [3].

## V. KẾT LUẬN

Trên ca bệnh của chúng tôi, ban đầu chúng tôi còn lo ngại về bệnh cảnh nhiễm trùng huyết vì vậy việc tiếp cận điều trị muộn hơn so với diễn biến lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân. Tuy nhiên khi điều trị kháng sinh tối đa không cải thiện tình trạng bệnh, các triệu chứng lâm sàng diễn biến ngày càng nặng lên như sốt cao liên tục, co giật, rối loạn đông máu, xuất huyết da niêm mạc và suy các cơ quan cũng như các thay đổi liên tục của các xét nghiệm tế bào máu, DIC, tăng ferritin, triglycerid...chúng tôi đã quyết định điều trị theo hướng MAS với điều trị corticoid liều bolus 30mg/kg/ngày nhắc lại 2 lần, duy trì cyclosporin A tĩnh mạch bệnh nhân đã hồi phục hoàn toàn về lâm sàng và các xét nghiệm sau đó.

Bài học cần rút ra sau ca bệnh này là luôn luôn cần chú ý tới biến chứng MAS trên các bệnh nhân sJIA cũng như Lupus, viêm da cơ dù đã kiểm soát được bệnh. Luôn chú ý tới xu hướng thay đổi của các xét nghiệm để chẩn đoán sớm MAS trước khi có đầy đủ triệu chứng trên lâm sàng, quyết định điều trị sớm nhằm mục đích giảm tỷ lệ tử vong.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ravelli A., Minoia F., Davi S., et al. (2016).** 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ, **68**(3), 566–576.
2. **Lerkvaleekul B. and Vilaiyuk S. (2018).** Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol Res Rev*, **10**, 117–128.
3. **Grom A.A., Horne A., and De Benedetti F. (2016).** Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*, **12**(5), 259–268.
4. **Canna S., Jesus A., Gouni S., et al. (2014).** An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*, **46**.
5. **Shimizu M., Nakagishi Y., Inoue N., et al. (2015).** Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol Orlando Fla*, **160**(2), 277–281.
6. **Kelly A. and Ramanan A.V. (2007).** Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, **19**(5), 477–481.



## MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH GEN LRP5 TẠI SNP Q89R (RS 41494349) VỚI MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở NAM GIỚI

Nguyễn Thị Hoa<sup>1</sup>, Trần Thị Minh Hoa<sup>2</sup>  
Nguyễn Thị Thanh Hương<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tính đa hình và tìm hiểu mối liên quan của giữa đa hình gen LRP5 (Low-Density Lipoprotein receptor-related protein 5) tại SNP (Single Nucleotide Polymorphism) Q89R (rs41494349) với mật độ xương (MĐX) ở nam giới.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 188 nam từ 50 tuổi trở lên ( $74.96 \pm 6.29$ ), đối tượng được phỏng vấn thông qua bộ câu hỏi, khám lâm sàng, xét nghiệm máu loại trừ những bệnh nhân có tiền sử dùng các thuốc và mắc các bệnh ảnh hưởng đến mật độ xương (MĐX). Giá trị MĐX được xác định bằng phương pháp đo hấp phụ tia X năng lượng kép, tại vị trí đốt sống L1-L4, cổ xương đùi (CXĐ) và đầu trên xương đùi. Xác định kiểu gen Q89R LRP5 bằng phương pháp cắt emzym giới hạn (PCR-RFLP).

**Kết quả:** Tần xuất kiểu gen AA/AG/GG lần lượt là: 89,3%/9,6%/1,1%. Tần xuất alen A (94,1%) và G (5,9%) tương ứng, phân bố alen A và G tuân theo định luật Hardy-Weinberg ( $p=0.072$ ). Người mang kiểu gen AG và GG có MĐX thấp hơn so với người mang kiểu gen AA;

sự khác biệt này phát hiện ở cả 3 vị trí đầu trên xương đùi, CXĐ và cột sống thắt lưng (CSTL) lần lượt là 0,081; 0,071; 0,076 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở vị trí CXĐ và đầu trên xương đùi ( $p \leq 0,05$ ). Tuy nhiên sau khi kiểm định hồi quy đa biến với những yếu tố ảnh hưởng đến MĐX như tuổi, chỉ số BMI, trình độ học vấn, nơi sinh sống, mức độ hoạt động thể lực cho kết quả mối liên quan giữa đa hình gen LRP5 tại SNP Q89R rs 41494349 với MĐX có ý nghĩa tại vị trí đầu trên xương đùi ( $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng đa hình gen LRP5 tại SNP Q89R rs 41494349 là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến MĐX ở nam giới cao tuổi và Q89R là yếu tố ảnh hưởng đến loãng xương ở nam giới.

### SUMMARY

#### ASSOCIATION BETWEEN BONE MINERAL DENSITY AND LDL RECEPTOR-RELATED PROTEIN 5 GENE Q89R POLYMORPHISMS IN MEN

**Objectives:** To investigate the possible association between Bone Mineral Density and LDL Receptor-Related Protein 5 Gene Q89R Polymorphisms in men.

**Subjects and research methods:** A cross-sectional descriptive study on 188 men aged 50 years and over ( $74.96 \pm 6.29$ ), interviewed through questionnaires, clinical examined, blood test to exclude diseases patients with a history of medications and diseases that affect bone mass density (BMD). BMD at lumbar spine 1–4 and the left proximal femur including the

<sup>1</sup>Khoa Cơ Xương Khớp Bệnh viện Hữu Nghị,

<sup>2</sup>Khoa Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai,

<sup>3</sup>Bộ môn Sinh lý trường Đại học Y Hà Nội, Viện nghiên cứu y học Đỉnh Tiên Hoàng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa

Email: hoancs35@gmail.com

Ngày nhận bài: 13.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

femoral neck and the total hip were measured by dual-energy X-ray absorptiometry in all subjects. Q89R genotypes were determined by polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

**Results:** The distribution of the Q89R genotypes in this population was as follows: AA 89,3%, AG 9,6% và GG 1,1%. The frequencies of the Q89R genotypes and alleles were consistent with the HardyWeinberg equilibrium law ( $p=0,072$ ). We found that the Q89R polymorphism was statistically significant associated with BMD at the femoral neck and Total Hip ( $p=0.05$  and  $=0.03$ , respectively). AG and GG genotypes have a lower BMD than genotypes AA; this difference was found at the total hip, femoral neck and lumbar spine: 0.081 0.071, 0.076 (g/cm<sup>2</sup>) respectively. The difference was statistically significant in the total hip, femoral neck ( $p \leq 0.05$ ). However, after adjusting for age, BMI score, education, physical activity, place of residence (linear regression), we found that the Q89R polymorphism was statistically significant associated with BMD at the total Hip ( $p<0,05$ ).

**Conclusion:** Our results indicate that LRP5 polymorphism SNP Q89R are important factors affecting BMD in older men and that Q89R may contribute to osteoporosis in men

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là bệnh lý đặc trưng bởi MĐX thấp và tổn thương vi cấu trúc của xương dẫn đến tăng nguy cơ gãy xương. Loãng xương nam thấp hơn nữ, tuy nhiên tỷ lệ gãy xương do loãng xương ở nam giới khá cao. Khoảng 14% nam giới trên 50 tuổi bị gãy xương do loãng xương ít nhất 1 lần trong đời. Đặc biệt là tỷ lệ tử vong do gãy cổ xương đùi trong năm đầu tiên ở nam giới cao gấp 2 lần so với ở nữ giới [3]. MĐX chịu tác động bởi nhiều yếu tố khác nhau như tuổi, giới, hooc môn, lối sống. Trong đó yếu tố di

truyền chiếm một vị trí khá quan trọng. Theo nhiều nghiên cứu trên các cặp song sinh cho thấy 50% – 85% sự biến MĐX là do gen quy định [7]. GenLRP5 (Low Density Lipoprotein Receptor related protein 5) nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 11 gồm 23 exon tác dụng kích thích hoạt động của tạo cốt bào, làm tăng MĐX thông qua con đường tín hiệu Wnt. Các nghiên cứu trên thế giới đã phát hiện nhiều SNP (Q89R, A400V, V667M, R1036Q, A1525V, A1330V,...) liên quan đến MĐX [8]. SNP Q89R rs4149349 nằm ở vị trí exon 2 của gen LRP5 là đa hình gen có sự thay thế Nucleotid A thành G ở vị trí 314 đã được tìm thấy ở quần thể người châu Á mà không quan sát thấy trên người da trắng [8]. Hiện tại ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào tiến hành trên đối tượng nam giới cao tuổi loãng xương. Xuất phát từ thực tế trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

1. *Xác định tính đa hình của gen LRP5 tại SNP Q89R ở nam giới.*

2. *Tìm hiểu mối liên quan giữa gen LRP5 vị trí Q89R (rs4149349) với mật độ xương ở nam giới*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 188 nam giới từ 50 tuổi trở lên tại bệnh viện Hữu Nghị.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nam giới từ 50 tuổi trở lên
- Không mắc các bệnh ảnh hưởng đến chuyển hóa xương (đái tháo đường, bệnh thận mạn, suy giáp, cường giáp, xơ gan, viêm gan B mạn, bệnh Cushing, bệnh hệ thống, bệnh COPD, hen phế quản, suy tim sung huyết, ung thư).
- Không sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa xương: tiền sử dùng steroid trên

1 tháng, sử dụng thuốc chống đông, sử dụng thuốc bisphosphonate, thuốc điều trị tâm thần, thuốc ức chế miễn dịch, các chất kháng GnRH.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu

### 2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ:

Đối tượng không thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

### 2.2.2 Thu thập các dữ liệu

- Đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, phỏng vấn theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất; các dữ liệu thu thập: Tiền sử gãy xương, mức độ hoạt động thể lực, đo chiều cao, cân nặng; chỉ số BMI; các xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận, nồng độ canxi.

- Đo MDX bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA), thu thập kết quả chỉ số MDX và Tscore ở các vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi và toàn bộ đầu trên xương đùi.

- Đối tượng nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được lấy 2,0ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA, được tách chiết DNA tại Trường Đại học Y Hà Nội và bảo quản mẫu ở tủ lạnh -80 độ C đến khi tiến hành phân tích gen.

## 2.3. Kỹ thuật phân tích mẫu nghiên cứu

2.3.1. Tách DNA bằng qui trình Estonia, kiểm tra độ tinh sạch và nồng độ DNA bằng phương pháp đo mật độ quang bằng máy NanoDrop 2000C

2.3.2. Xác định kiểu gen bằng phương pháp RFLP-PCR

\* Phương pháp RFLP-PCR: Nguyên tắc

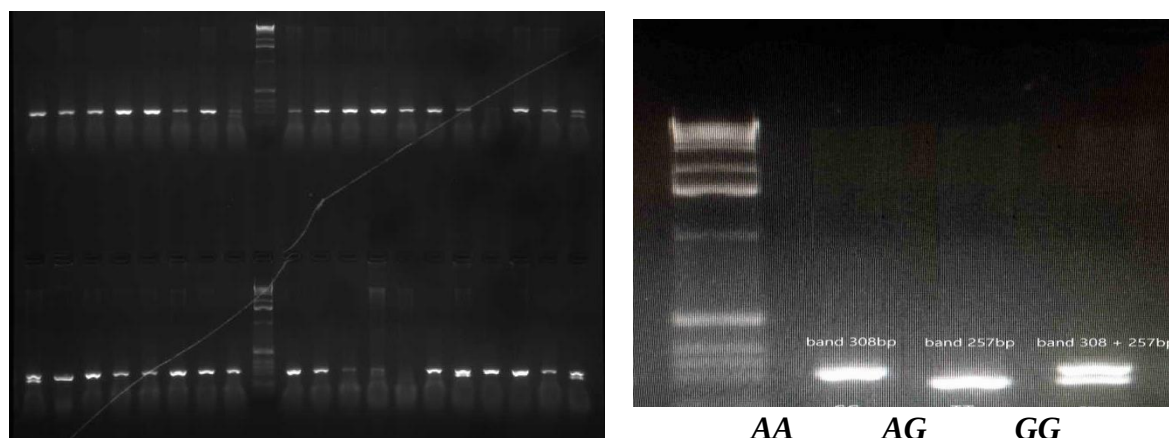
của kỹ thuật này dựa trên độ đặc hiệu của các enzym cắt giới hạn đối với vị trí nhận biết của chúng trên DNA. Khi ủ với enzym cắt giới hạn ở dung dịch đệm, pH, nhiệt độ và thời gian thích hợp, đoạn DNA sẽ bị enzym giới hạn cắt ở vị trí đặc hiệu để tạo ra những phân đoạn DNA với kích thước khác nhau. Dựa vào kích thước các đoạn sau khi cắt để xác định alen và kiểu gen. Trong nghiên cứu này chúng tôi thiết kế mồi. Cặp mồi được sử dụng: Mồi xuôi LRP5\_rs41494349 F (4μM): 5'-CTCTGGGCATAGTGCTCCATC-3'; Mồi ngược LRP5\_rs4149434R (4μM): 5'-CCGGAGATGACCACGTTCTG-3'.

\*Nhận định kiểu gen từ sản phẩm: Kiểu gen AA: băng 308 bp; Kiểu gen AG: băng 308 bp + 257 bp + 51 bp; Kiểu gen GG: băng 257 bp + 51 bp

\*Kiểm tra ngẫu nhiên 03 mẫu với các kiểu gen khác nhau: AA, AG, GG bằng phương pháp giải trình tự gen để kiểm tra độ chính xác của phương pháp RFLP-PCR. So sánh kết quả xác định các kiểu gen bằng phương pháp giải trình tự gen ở 03 mẫu ngẫu nhiên với kết quả xác định SNP bằng phương pháp RFLP-PCR cho thấy: tất cả các mẫu đều cho kết quả tương đồng ở cả hai phương pháp.

## 2.5. Xử lý số liệu:

Số liệu được nhập trên phần mềm Redcap, xử lý bằng phần mềm Stata 14.2. kiểm định kết quả phân bố tần suất alen tuân theo định luật Hardy- Weinberg bằng sử dụng thuật toán Chi Square, dùng thuật toán T Student để so sánh 2 giá trị trung bình, phân tích ảnh hưởng của gen LRP5 SNP Q89R, tuổi, chiều cao, BMI, hút thuốc lá, uống rượu bằng mô hình kiểm định hồi quy tuyến tính đa biến (linear regression).



**Hình 1: Một số hình ảnh minh họa cho kết quả điện di để xác định kiểu gen LRP5**

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1 Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm                                  |                                                     | Chỉ số        |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|
| N (%)                                     |                                                     | 188 (100.0)   |
| Tuổi (năm), trung bình (sd)               |                                                     | 74.96 (6.29)  |
| Chiều cao (cm), trung bình (sd)           |                                                     | 159.87 (5.96) |
| Cân nặng (kg) trung bình (sd)             |                                                     | 59.03 (9.17)  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ), trung bình (sd) |                                                     | 23.06 (3.12)  |
|                                           | Bình thường (18.5 - 23.0 kg/m <sup>2</sup> ), n (%) | 69 (36.7)     |
|                                           | Nhẹ cân (<18.5 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)           | 18 (9.6)      |
|                                           | Thừa cân (23-27.5 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)        | 90 (47.9)     |
|                                           | Béo phì (>27.5 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)           | 11 (5.9)      |
| Trình độ học vấn                          |                                                     |               |
|                                           | Cấp 2 n (%)                                         | 1 (0.5)       |
|                                           | Cấp 3 n (%)                                         | 8 (4.3)       |
|                                           | Đại học n (%)                                       | 143 (77.3)    |
|                                           | Sau đại học n (%)                                   | 33 (17.8)     |
| Khu vực sinh sống                         |                                                     |               |
|                                           | Nông thôn n (%)                                     | 7 (3.7)       |
|                                           | Thành thị n (%)                                     | 181 (96.3)    |
| Hoạt động thể lực                         |                                                     |               |
|                                           | Không hoạt động n (%)                               | 8 (4.3)       |
|                                           | Ít n (%)                                            | 21 (11.2)     |
|                                           | Trung bình n (%)                                    | 16 (8.5)      |

|  |                   |            |
|--|-------------------|------------|
|  | Cao n (%)         | 143 (76.1) |
|  | Tiền sử gãy xương |            |
|  | Không n %         | 153 (81.4) |
|  | Có n (%)          | 35 (18.6)  |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $74.96 \pm 6.29$ , phần lớn sống ở thành thị (96,3%), trình độ học vấn cao (trình độ đại học và sau đại học chiếm: 96,2%), hoạt động thể lực ở mức cao chiếm đa số (76,1%).

### 3.1.2. Đặc điểm mật độ xương của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 2. Đặc điểm mật độ xương của đối tượng nghiên cứu**

| Vị trí             | MĐX TB (SD)   | MĐX bình thường n (%) | Thiếu xương n (%) | Loãng xương n (%) |
|--------------------|---------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Cổ xương đùi       | 0.796 (0.155) | 95 (50.5)             | 63 (33.5)         | 30 (16.0)         |
| Đầu trên xương đùi | 0.881 (0.155) | 119 (63.3)            | 62 (33.0)         | 7 (3.7)           |
| Cột sống thắt lưng | 1.027 (0.246) | 64 (34.0)             | 33 (17.6)         | 91 (48.4)         |

**Nhận xét:** trong 188 đối tượng nghiên cứu, loãng xương ở vị trí cột sống thắt lưng chiếm tỷ lệ cao nhất (48,4%), thấp nhất vị trí đầu trên xương đùi (3,7%).

### 3.2. Đặc điểm phân bố kiểu gen Q89R và alen

**Bảng 3. Phân bố alen và kiểu gen của SNP Q89R (rs41494349)**

| Kiểu gen LRP5 tại SNP Q89R | Số lượng | Tỷ lệ (%) |
|----------------------------|----------|-----------|
| n, %                       | 188      | 100       |
| AA                         | 168      | 89.4      |
| AG                         | 18       | 9.6       |
| GG                         | 2        | 1.1       |
| <b>Alen</b>                |          |           |
| n, %                       | 376      | 100       |
| A                          | 354      | 94,1      |
| G                          | 22       | 5,9       |

**Nhận xét:** Kết quả bảng 2 cho thấy SNP Q89R (rs41494349) ở nam giới có 2 alen (A và G), trong đó alen A chiếm tỷ lệ cao (94,1% ) do đó tỷ lệ nam giới mang kiểu gen AA chiếm đa số (89,3%). Tỷ lệ phân bố Alen tuân theo định luật Hardy – Weinberg với  $P=0,072$ .

### 3.3. Mối liên quan giữa SNP Q89R (rs41494349) và MDX ở nam giới

**Bảng 4 Phân bố SNP Q89R (rs41494349) và mật độ xương ở nam giới**

| Q89R genotype                     | AA          | AG+ GG      | $\Delta$ MDX 2 nhóm | P    |
|-----------------------------------|-------------|-------------|---------------------|------|
| N (%)                             | 168 (89.4)  | 20 (10.6)   |                     |      |
| MĐX cổ xương đùi (Trung bình, SD) | 0.80 (0.16) | 0.73 (0.11) | 0.071               | 0.05 |
| MĐX Total Hip (Trung bình, SD)    | 0.89 (0.16) | 0.81 (0.10) | 0,081               | 0.03 |
| MĐX CSTL (Trung bình, SD)         | 1.04 (0.25) | 0,96 (0,21) | 0,076               | 0.19 |

**Nhận xét:** Kiểu gen AA có MĐX cao hơn so với kiểu gen AG và GG lần lượt là 0,071; 0,081; 0,076 ở cổ xương đùi, đầu trên xương đùi và vị trí cột sống thắt lưng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê tại 2 vị trí CXĐ và đầu trên xương đùi ( $p \leq 0,05$ ).

### 3.4. Mối liên quan giữa mật độ xương và SNP Q89R (rs41494349) trong mô hình kiểm định hồi quy tuyến tính đa biến

**Bảng 5. Mối liên quan giữa kiểu gen GG và AG với MĐX ở vị trí cổ xương đùi trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến (linear regression)**

|                    |             | CXĐ     |              | Total Hip |              | CSTL    |              |
|--------------------|-------------|---------|--------------|-----------|--------------|---------|--------------|
|                    |             | Coef    | P            | Coef      | P            | Coef    | P            |
| Tuổi               |             | -0.002  | 0.275        | - 0.0032  | 0.080        | 0.0042  | 0.164        |
| Chỉ số BMI         |             | 0.0144  | 0.000        | 0.0168    | 0.000        | 0.0255  | 0.000        |
| Trình độ giáo dục  |             |         |              |           |              |         | 0.081        |
|                    | Cấp 3       | -0.2870 | 0.093        | -0.1914   | 0.255        | -0.4807 |              |
|                    | Đại học     | -0.1652 | 0.301        | -0.1288   | 0.414        | -0.4327 | 0.094        |
|                    | Sau đại học | -0.1627 | 0.315        | -0.1123   | 0.482        | -0.4204 | 0.109        |
| Nơi ở              |             |         |              |           |              |         |              |
| Thành thị          |             | 0.0637  | 0.315        | 0.0625    | 0.325        | 0.1013  | 0.322        |
| Hoạt động thể lực  |             |         |              |           |              |         |              |
|                    | Ít          | -0.0007 | 0.991        | -0.0197   | 0.754        | 0.0216  | 0.833        |
|                    | Trung bình  | 0.0422  | 0.520        | 0.0163    | 0.801        | 0.0271  | 0.798        |
|                    | Cao         | 0.0446  | 0.417        | 0.0412    | 0.447        | 0.0293  | 0.741        |
| Tiền sử gãy xương  |             |         |              |           |              |         |              |
| Có                 |             | -0.0704 | 0.013        | -0.0543   | 0.052        | -0.09   | 0.049        |
| Kiểu gen LRP5 Q89R |             |         |              |           |              |         |              |
|                    | AG          | -0.0706 | <b>0.065</b> | -0.0758   | <b>0.046</b> | -0.1114 | <b>0.072</b> |
|                    | GG          | 0.0164  | 0.876        | -0.0421   | 0.684        | 0.0638  | 0.706        |

**Nhận xét:** Khi đưa vào mô hình kiểm định hồi quy tuyến tính đa biến với các biến ảnh hưởng đến MĐX, cho kết quả có mối tương quan nghịch giữa kiểu gen AG với MĐX tại cả 3 vị trí, tuy nhiên chỉ vị trí đầu trên xương đùi ở mức có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1 Tần suất Alen G trong quần thể nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu kiểu gen của 188 đối tượng nam giới cao tuổi cho thấy SNP Q89R của gen LRP5 có 2 alen A và G. Trong đó alen A chiếm tỷ lệ cao (94,1%), alen G

chiếm tỷ lệ thấp (5,9%). Do đó kiểu gen AA chiếm ưu thế (89,4%); kiểu gen GG chiếm tỷ lệ thấp nhất (1,1%) (bảng 3). Đa hình gen vị trí Q89R được tác giả Okubo phát hiện trên quần thể người Nhật Bản đầu tiên năm 2002, đó là đa hình gen có sự thay thế Nucleotid A thành G tại vị trí 314 [5]. Các nghiên cứu

trên đối tượng người châu Á cho thấy đa hình gen này xuất hiện khá phổ biến. Tần suất alen G ở Nhật Bản (8,9%), Hàn Quốc (8,0%) [5], Trung Quốc (10%), Thái Lan (6%) [4] tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi (5,9%). Tuy nhiên người ta không tìm thấy sự xuất hiện đa hình gen Q89R ở người da trắng [8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hòa trên 127 nữ giới mãn kinh ở Miền Bắc cho kết quả có sự xuất hiện alen G với tỷ lệ 5,91% [1].

#### **4.2 Mối liên quan giữa SNP Q89R với mật độ xương ở nam giới**

Các nghiên cứu ngày nay chỉ ra rằng genLRP5 là một gen liên quan đến chuyển hóa xương, LRP5 là gen nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 11 gồm 23 exon tác dụng kích thích hoạt động của tạo cốt bào, làm tăng MĐX thông qua con đường tín hiệu Wnt. Đột biến mất chức năng LRP5 gây ra hội chứng OPPG (osteoporosis-pseudoglioma) đặc trưng bởi giảm MĐX ở trẻ, gãy xương do loãng xương và mù bẩm sinh vì bất thường trong sự phát triển của thủy tinh thể. Không chỉ những người bị hội chứng OPPG mà tất cả các trường hợp mang gen đột biến đều có sự suy giảm MĐX. Đa hình gen SNP Q89R nằm ở vị trí exon 2 của gen LRP5 có sự thay thế acid nucleotid A thành G tại vị trí 314. Kiểu gen AA được chứng minh là có MĐX cao hơn so với kiểu gen GG và AG ở trên cả nam và nữ Châu Á [3], [5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những người mang alen G (kiểu gen AG và GG) có MĐX thấp hơn so với người mang kiểu gen AA; sự khác biệt này phát hiện ở cả 3 vị trí lần lượt là 0,081; 0,071,

0,076(g/cm<sup>2</sup>) ở vị trí đầu trên xương đùi, CXĐ và CSTL tương ứng. Tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở vị trí CXĐ ( $p=0,05$ ), đầu trên xương đùi ( $p=0,03$ ) và không có ý nghĩa thống kê ở CSTL ( $p=0,19$ ) (bảng 4). Khi tiến hành kiểm định hồi quy tuyến tính đa biến với các chỉ số ảnh hưởng đến MĐX như chỉ số BMI, tuổi, trình độ học vấn, mức độ hoạt động thể lực, tiền sử gãy xương, khu vực sinh sống chúng tôi tìm thấy mối tương quan nghịch giữa kiểu gen AG với mật độ xương ở cả 3 vị trí, tuy nhiên mối tương quan này chỉ có ý nghĩa thống kê tại vị trí đầu trên xương đùi ( $p<0,05$ ).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Koh và cộng sự (2004) trên 219 nam giới trẻ tuổi Hàn Quốc cho thấy có sự giảm MĐX ở vị trí CXĐ và tam giác Ward ở người mang kiểu gen AG ở mức có ý nghĩa thống kê khi kiểm định độc lập ( $p<0,001$ ) [5]. Sau khi đưa vào mô hình kiểm định hồi quy tuyến tính đa biến với tuổi, chiều cao, cân nặng thì sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ở vị trí tam giác Ward ( $p=0,043$ ) và không có ý nghĩa thống kê ở vị trí cổ xương đùi ( $p=0,098$ ). Ở Việt Nam tác giả Hồ Phạm Thục Lan nghiên cứu trên 561 người khỏe mạnh (180 nam và 381 nữ) độ tuổi trung bình  $47\pm 17$  tại thành phố Hồ Chí Minh cho kết quả không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa gen LRP5 tại snp A1330V và V677M với MĐX mà chưa tiến hành xác định mối tương quan giữa mật độ xương với đa hình gen tại vị trí Snp Q89R [2]

#### **V. KẾT LUẬN**

Nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình gen LRP5 tại vị trí SNP Q89R (rs41494349) với MĐX ở 188 nam giới cao tuổi cho kết

quả: SNP Q89R rs41494349 có 2 alen A và G, alen G chiếm tỷ lệ 5,9%.

MĐX ở người có kiểu gen AG và GG thấp hơn so với người có kiểu gen AA có ý nghĩa thống kê tại vị trí cổ xương đùi và đầu trên xương đùi ( $p \leq 0,05$ ). Khi kiểm định mối liên quan này trong phương trình hồi quy tuyến tính đa biến với yếu tố tuổi, chỉ số BMI, khu vực sinh sống, trình độ học vấn, mức độ hoạt động thể lực cho kết quả có mối liên quan giữa đa hình gen này (kiểu gen AG) tại vị trí đầu trên xương đùi ở mức có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Thanh Hòa**, xác định sự liên quan của đa hình gen LRP5 tại Q89R với gãy xương cột sống do loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, luận văn thạc sỹ y học chuyên ngành nội khoa. 2017, Trường Đại học Y Hà Nội. p. 97.
2. **Lan Ho-Pham Thục et al.**, Contributions of Caucasian-associated bone mass loci to the variation in bone mineral density in Vietnamese population. *Bone*, 2015. **76**: p. 18-22.
3. **Von Friesendorff, M., et al.**, Hip fracture in men-survival and subsequent fractures: a cohort study with 22-year follow-up. *J Am Geriatr Soc*, 2011. **59**(5): p. 806-13.
4. **Kitjaroentham, A., et al.**, Low density lipoprotein receptor-related protein 5 gene polymorphisms and osteoporosis in Thai menopausal women. *J Negat Results Biomed*, 2016. **15**(1): p. 16.
5. **Koh, J.-M., et al.**, Association between Bone Mineral Density and LDL Receptor-Related Protein 5 Gene Polymorphisms in Young Korean Men. *J Korean Med Sci*, 2004. **19**(3): p. 407-412.
6. **Okubo, M., et al.**, Seven novel sequence variants in the human low density lipoprotein receptor related protein 5 (LRP5) gene. *Hum Mutat*, 2002. **19**(2): p. 186
7. **Pocock, N.A., et al.**, Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest*, 1987. **80**(3): p. 706-10.
8. **Van Wesenbeeck, L., et al.**, Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(3): p. 763-71.



## MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH KIỂU GEN MTHFR rs 1801133 VỚI MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở PHỤ NỮ SAU MÃN KINH

Trần Thị Thu Huyền\*, Nguyễn Thị Thanh Hương\*\*,  
Nguyễn Thị Ngọc Lan\*\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình kiểu gen MTHFR rs1801133 (Methylen Tetrahydrofolat Reductase) với mật độ xương (MĐX) ở phụ nữ sau mãn kinh.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 566 phụ nữ sau mãn kinh. MĐX được đo bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA). Đa hình MTHFR rs1801133 được xác định bằng phương pháp ARMS-PCR (Amplification Refractory Mutation System – PCR: kỹ thuật sử dụng hệ thống khuếch đại đột biến).

**Kết quả:** Tần xuất kiểu gen CC/CT/TT lần lượt là 71,4%, 26,8%, 1,8%, phân bố alen C là 84,81%, alen T là 15,19% tuân theo định luật Hardy-Weinberg ( $p=0,317$ ). Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với các yếu tố nguy cơ loãng xương, người mang kiểu gen TT có MĐX thấp hơn người mang kiểu gen CC ở cột sống thắt lưng (CSTL) và cổ xương đùi (CXĐ) với hệ số  $\beta$ [95%CI] lần lượt là -0,07[-0,132; -0,015] và -0,076[-0,147; -0,005], một số yếu tố ảnh hưởng đến MĐX có ý nghĩa thống kê khác là: tuổi, BMI, tiền sử gãy xương, tuổi mãn kinh.

**Kết luận:** Đa hình gen MTHFR tại SNP rs1801133 có ảnh hưởng một cách độc lập đến

mật độ xương ở cả cột sống thắt lưng và cổ xương đùi sau khi đã kiểm soát các yếu tố khác như: tuổi, BMI, tiền sử gãy xương, tuổi mãn kinh.

**Từ khóa:** MTHFR rs1801133, mật độ xương

### SUMMARY

#### ASSOCIATION OF MTHFR rs1801133 POLYMORPHISM WITH BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL VIETNAMESE WOMEN

**Objectives:** To investigate the possible association of MTHFR rs1801133 (Methylen Tetrahydrofolat Reductase) polymorphism with bone mineral density (BMD) in postmenopausal women.

**Subject and research methods:** A cross – sectional descriptive study on 566 postmenopausal women. Bone mineral density (BMD) was measured by Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The MTHFR C677T polymorphism was detected using ARMS-PCR (Tetra-Primer Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction) method.

**Results:** The frequency of CC/CT/TT genotype was 71.4%, 26.8%, 1.8% respectively; the distribution of allele C was 84.81%, allele T was 15.19% in accordance with the Hardy – Weinberg equilibrium law ( $p = 0.317$ ). Multivariate linear regression analysis with risk factors for osteoporosis, those carrying TT genotype had a lower BMD than those carrying CC genotype at the femoral neck and lumbar spine with  $\beta$  coefficient[95%CI] was -0,073 [-0,132; -0,015] and -0,076 [-0,147; -0,005]

\*Bệnh viện Bạch Mai,

\*\*Đại học Y Hà Nội,

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thu Huyền  
Email: Huyennoitru30@gmail.com

Ngày nhận bài: 16.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

respectively. Some other factors affecting the BMD with statistical significance are: age, BMI (Body Mass Index), history of fracture, menopausal age.

**Conclusion:** MTHFR gene polymorphism at SNP rs1801133 has an independent influence on the BMD in both lumbar spine and femoral neck after controlling other factors such as age, BMI, history of fractures, and menopausal age.

**Keywords:** MTHFR C677T, bone mineral density

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa hình gen MTHFR rs1801133 ảnh hưởng đến MĐX thông qua sự ức chế enzyme tạo liên kết ngang collagen lysyl oxidase dẫn đến tăng nồng độ homocystein huyết tương. Nồng độ homocystein cao ảnh hưởng đến sự phát triển xương và chất lượng xương [1]. Năm 2016, Hong – Zhuo Li và cộng sự phân tích tổng hợp 21 nghiên cứu trên 33045 đối tượng cho thấy đa hình gen MTHFR rs1801133 có liên quan với MĐX cổ xương đùi ở phụ nữ sau mãn kinh, ở người da trắng và ở nam giới. Khi phân tích tổng hợp 22 nghiên cứu trên 32271 đối tượng nhóm tác giả cũng cho thấy có sự liên quan giữa đa hình gen này với MĐX cột sống thắt lưng ở phụ nữ sau mãn kinh [2]. Tuy nhiên, năm 2019 Soewarlan, W.D.H.P và cộng sự nghiên cứu trên đối tượng phụ nữ sau mãn kinh Indonesia lại chưa tìm thấy mối liên quan giữa đa hình gen MTHFR rs1801133 và MĐX[3]. Tại Việt Nam, chưa có tác giả nào nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình kiểu gen MTHFR rs1801133 với MĐX ở phụ nữ sau mãn kinh. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: “ ***Tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình kiểu gen MTHFR rs1801133 với mật độ xương ở phụ nữ sau mãn kinh***”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2. Đối tượng nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu gồm 566 phụ nữ sau mãn kinh tự nhiên tuổi từ 44 đến 88 có tiền sử khỏe mạnh.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân: Bệnh nhân có bệnh mạn tính như suy gan, suy thận, ung thư, các bệnh nội tiết và các rối loạn liên quan chuyển hóa vitamin D, chuyển hóa xương như như đái tháo đường, béo phì, hội chứng kém hấp thu, bệnh cường giáp trạng, hội chứng Cushing. Bệnh nhân sử dụng các loại thuốc liên quan đến chuyển hóa canxi và vitamin D trong 6 tháng vừa qua, như: corticoid, hormon thay thế, heparin, bisphosphonat. Bệnh nhân bị cắt bỏ tử cung, buồng trứng. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Khoa Khám bệnh và Khoa Cơ Xương Khớp – Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 05/2015 đến tháng 11/2018.

### 3. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được phỏng vấn theo bộ câu hỏi, thăm khám lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu thông nhất, được đo MĐX và lấy máu làm xét nghiệm cũng như lấy máu lưu trữ phân tích gen.

+ MĐX được đo bằng phương pháp DXA trên máy Hologic của Mỹ, vị trí CSTL và CXĐ

+ Bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch ngoại vi buổi sáng lúc đói. Máu tĩnh mạch được chống đông bằng EDTA. DNA tổng số được tách từ tế bào bạch cầu sử dụng bộ Kit OMEGA (Mỹ). DNA được lưu giữ và bảo quản trong tủ lạnh tại nhiệt độ -20°C.

+ Quy trình phân tích gen được tiến hành tại labo Đại học Y Hà Nội. Đa hình MTHFR

C677T được xác định bằng ARMS-PCR. Sau đó một số mẫu được kiểm tra lại bằng phương pháp giải trình tự gen.

**Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập và kiểm tra bằng phần mềm REDCap. Các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn (SD). Các biến định tính

được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. So sánh MĐX giữa các nhóm bằng kiểm định T-test. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa đa hình MTHFR C677T và MĐX.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm                              |                             | Nhóm nghiên cứu<br>(n = 566) |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Tuổi (năm)                            |                             | 59,6 ± 7,39                  |
| Cân nặng (kg)                         |                             | 51,29 ± 7,37                 |
| Chiều cao (cm)                        |                             | 152,0 ± 5,48                 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )              |                             | 22,13 ± 2,70                 |
| MĐX cổ xương đùi (g/cm <sup>2</sup> ) |                             | 0,66 ± 0,12                  |
| MĐX cột sống thắt lưng                |                             | 0,76 ± 0,14                  |
| Đặc điểm tiền sử gãy xương            | Không, n(%)                 | 505 (89,2%)                  |
|                                       | Có, n (%)                   | 61 (10,8%)                   |
| Nơi sống                              | Nông thôn, n (%)            | 428 (75,6%)                  |
|                                       | Thành thị, n (%)            | 138 (24,4%)                  |
| Trình độ văn hóa,                     | Tiểu học, n (%)             | 126 (22,2%)                  |
|                                       | Trung học cơ sở, n (%)      | 310 (54,8%)                  |
|                                       | Cấp 3 và đại học, n(%)      | 130 (23,0 %)                 |
| Hoạt động thể lực                     | < 600 METs-phút/tuần, n (%) | 242 (42,8%)                  |
|                                       | ≥ 600 METs-phút/tuần, n (%) | 324 (57,2%)                  |
| Đặc điểm tiền sử sản khoa             | Số con                      | 3,3 ± 1,5                    |
|                                       | Tuổi mãn kinh               | 48,9 ± 3,8                   |
|                                       | Số năm mãn kinh             | 10,6 ± 8,41                  |

**Nhận xét:** MĐX trung bình CXĐ là 0,66 g/cm<sup>2</sup>, MĐX trung bình CSTL là 0,76 g/cm<sup>2</sup>

**Bảng 2. Phân bố tần số kiểu gen và alen của đa hình gen MTHFR rs1801133**

| Alen và kiểu gen |    | MTHFR rs1801133 |           |
|------------------|----|-----------------|-----------|
|                  |    | n = 566         | Tỷ lệ (%) |
| Kiểu gen (n)     | CC | 404             | 71,4      |
|                  | CT | 152             | 26,8      |
|                  | TT | 10              | 1,8       |

|            |   |           |       |
|------------|---|-----------|-------|
| Alen (2n)  | C | 960       | 84,81 |
|            | T | 172       | 15,19 |
| p theo HDW |   | p = 0,317 |       |

**Nhận xét:** Phân bố kiểu gen MTHFR rs1801133 trong nhóm nghiên cứu đạt cân bằng định luật Hardy Weinberg.

**Bảng 3. So sánh mật độ xương của đối tượng nghiên cứu với kiểu gen của đa hình gen MTHFR rs1801133**

| KGen<br>MĐX                  | CC<br>(n=404) | CT<br>(n=152) | TT(n=10)    | P<br>(CC - CT) | P<br>(CC - TT) | P<br>(CT - TT) |
|------------------------------|---------------|---------------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| CXD<br>(g/cm <sup>2</sup> )  | 0.67 ± 0, 12  | 0.67 ± 0,12   | 0.58 ± 0,07 | 0.440          | 0.046          | 0.046          |
| CSTL<br>(g/cm <sup>2</sup> ) | 0.75 ± 0,14   | 0.74 ± 0,15   | 0.71 ± 0,10 | 0.673          | 0.226          | 0.226          |

**Nhận xét:** Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) MĐX cổ xương đùi nhóm có kiểu gen CC so với nhóm có kiểu gen TT và nhóm có kiểu gen CT so với nhóm có kiểu gen TT.

**Bảng 4. Tương quan đa biến giữa đa hình MTHFR rs1801133 và một số yếu tố liên quan với mật độ xương**

| Thông số              | Cổ xương đùi<br>Hệ số $\beta$ [95 % CI] | Cột sống thắt lưng<br>Hệ số $\beta$ [95 % CI] |
|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Tuổi                  | -0,009*** [-0,001; -0,007]              | -0,008*** [-0,009; -0,006]                    |
| BMI                   | 0,012*** [0,009; 0,015]                 | 0,018*** [0,009; 0,015]                       |
| TS gãy xương          |                                         |                                               |
| Không                 | 1                                       | 1                                             |
| Có                    | -0,034** [-0,059; -0,009]               | -0,042** [-0,073; -0,012]                     |
| Nơi sống              |                                         |                                               |
| Nông thôn             | 1                                       | 1                                             |
| Thành thị             | -0,013 [-0,032; 0,006]                  | -0,021 [-0,021; 0,002]                        |
| Trình độ văn hóa      |                                         |                                               |
| Tiểu học              | 1                                       | 1                                             |
| Trung học CS          | -0,005 [-0,026; 0,016]                  | 0,019 [-0,007; 0,016]                         |
| Trung học PT trở lên  | 0,01 [-0,016; 0,036]                    | 0,034* [0,002; 0,065]                         |
| Số con                | 0,005 [-0,001; 0,011]                   | 0,000 [-0,007; 0,007]                         |
| Tuổi mãn kinh         | 0,003*** [0,001; 0,005]                 | 0,005*** [0,003; 0,007]                       |
| Hoạt động thể lực     |                                         |                                               |
| < 600 METs-phút/ tuần | 1                                       | 1                                             |

|                                     |                                 |                                 |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| $\geq 600$ METs-phút/ tuần          | 0,007 [-0,009; 0,023]           | 0,017 [-0,002; 0,037]           |
| <b>Kiểu gen MTHFR rs1801133</b>     |                                 |                                 |
| CC                                  | 1                               | 1                               |
| CT                                  | 0,007 [-0,011; 0,024]           | -0,008 [-0,029; 0,013]          |
| <b>TT</b>                           | <b>-0,073* [-0,132; -0,015]</b> | <b>-0,076* [-0,147; -0,005]</b> |
| n                                   | <b>566</b>                      | <b>566</b>                      |
| R2                                  | <b>0,417</b>                    | <b>0,409</b>                    |
| *** p <0,001; ** p <0,01; * p <0,05 |                                 |                                 |

**Nhận xét:** Đa hình gen MTHFR tại SNP rs1801133 có ảnh hưởng một cách độc lập đến mật độ xương ở cả cột sống thắt lưng và cổ xương đùi sau khi đã kiểm soát các yếu tố khác như: tuổi, BMI, tiền sử gãy xương, tuổi mãn kinh.

#### IV. BÀN LUẬN

Sau khi nghiên cứu 566 phụ nữ sau mãn kinh có tuổi trung bình là  $59,6 \pm 7,39$  tuổi, chúng tôi thu được kết quả tần xuất kiểu gen CC/CT/TT lần lượt là 71,4%, 26,8%, 1,8%, phân bố alen C là 84,81%, alen T là 15,19% tuân theo định luật Hardy-Weinberg ( $p=0,317$ ) và sau khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến chúng tôi thấy đa hình gen MTHFR tại SNP rs1801133 có ảnh hưởng một cách độc lập đến MĐX ở cả CSTL và CXĐ sau khi đã kiểm soát các yếu tố khác như: tuổi, BMI, tiền sử gãy xương, tuổi mãn kinh.

Kết quả phân bố kiểu gen và alen tương đương với kết quả nghiên cứu ở phụ nữ sau mãn kinh Indonesia [3] nhưng thấp hơn về tỷ lệ alen T và tỷ lệ kiểu gen TT so với người da trắng ở châu Âu, Mỹ và Úc.... có tỷ lệ alen T khoảng 30 - 40 % [4]. Chúng tộc Indonesia là người Đông Nam Á da vàng nên có thể có tương đồng về di truyền với Việt nam.

Nhóm có kiểu gen TT có MĐX thấp hơn nhóm có kiểu gen CC và TT nhưng sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê tại CXĐ ( $p <$

0,05). Khi phân tích hồi quy tuyến tính đa biến giữa đa hình gen MTHFRrs180113 và một số yếu tố nguy cơ loãng xương với MĐX, chúng tôi thấy các yếu tố ảnh hưởng đến MĐX tại 2 vị trí có ý nghĩa thống kê là tuổi, BMI, tiền sử gãy xương, tuổi mãn kinh, kiểu gen TT. Ở CSTL có thêm yếu tố ảnh hưởng là trình độ văn hóa cấp 3 và đại học thì có MĐX cao hơn đối tượng chỉ học tiểu học. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Hong – Zhuo Li và cộng sự (2016) qua một phân tích tổng hợp 21 nghiên cứu tại cổ xương đùi, 22 nghiên cứu tại cột sống thắt lưng cho kết quả kiểu gen TT của đa hình MTHFR rs1801133 giảm MĐX cổ xương đùi và CSTL ở phụ nữ sau mãn kinh so với kiểu gen CC[2]. Nghiên cứu của Tongboonchoo C, Tungtrongchitr A và cộng sự (2013) trên 346 phụ nữ sau mãn kinh Thái Lan cũng phát hiện vai trò của alen T, kiểu gen dị hợp tử CT tăng nguy cơ loãng xương so với kiểu gen đồng hợp tử CC[5]. Kết quả của chúng tôi khác với kết quả của Soewarlan, W.D.H.P và cộng sự nghiên cứu trên 100 đối tượng phụ nữ sau mãn kinh Indonesia chưa tìm thấy mối liên quan giữa

đa hình gen MTHFR rs1801133 và MĐX[3]. Có sự khác biệt này có thể do nghiên cứu này có đối tượng nghiên cứu nhỏ chỉ 100 phụ nữ sau mãn kinh. Kiểu gen TT của đa hình gen MTHFR rs1801133 tạo ra enzym hoạt tính bằng bằng 65% so với kiểu gen CC dẫn tới giảm tạo ra sản phẩm 5 – methylenetetrahydrofolate làm tăng nồng độ homocystein huyết thanh (nồng độ homocystein huyết thanh >15mmol/L) [6]. Nồng độ homocystein cao là một yếu tố nguy cơ của nhiều bệnh lý mãn tính, bao gồm cả bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch, suy thận mãn, ảnh hưởng đến sự phát triển, chất lượng xương và cân bằng nội môi [7].

## V. KẾT LUẬN

Đa hình gen MTHFR tại SNP rs1801133 có ảnh hưởng một cách độc lập đến mật độ xương ở cả cột sống thắt lưng và cổ xương đùi sau khi đã kiểm soát các yếu tố khác như: tuổi, BMI, tiền sử gãy xương, tuổi mãn kinh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Roman Thaler., Marlies Agsten., and Franz Varga. (2011), "Homocysteine Suppresses the Expression of the Collagen Cross-linker Lysyl Oxidase Involving IL-6, Fli1, and Epigenetic DNA Methylation", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. **286**(7), pp. 5578-5588.
2. Li HZ, Wang W, Liu YL, He XF. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and bone mineral density: an updated meta-analysis. Mol Genet Genomics. 2016;**291**(1):169-180.
3. Soewarlan, W. D. H. P., Joenoes, H., Bawazier, S. A., Suryandari, D. A., & Auerkari, E. I. (2019). Distribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism in postmenopausal Indonesian women with osteoporosis - A preliminary study. AIP Conference Proceedings; Vol. 2092
4. Nefic, Hilada et al. "The Frequency of the 677C>T and 1298A>C Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in the Population." Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina) vol. 72,3 (2018): 164-169.
5. Tongboonchoo C, Tungtrongchitr A, Phonrat B, Preutthipan S, Tungtrongchitr R. Association of MTHFR C677T polymorphism with bone mineral density of osteoporosis in postmenopausal Thai women. J Med Assoc Thai. 2013;**96**(2):133-139.
6. Bruno Zappacosta., Mirella Graziano., and Silvia Persichilli. (2014), "5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms: genotype frequency and association with homocysteine and folate levels in middle-southern Italian adults", Cell Biochem Funct. **32**, pp. 1-4.
7. Grieco AJ. (1977), "Homocystinuria: pathogenetic mechanisms", Am J Med Sci. **273**, pp. 120-132.

## DỰ BÁO XÁC SUẤT GỠ XƯƠNG THEO MÔ HÌNH FRAX Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN CHƯA ĐIỀU TRỊ THAY THẾ

Phạm Thu Phương<sup>1</sup>, Hoàng Văn Dũng<sup>2</sup>, Đỗ Gia Tuyền<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

Gãy xương do loãng xương đã trở thành vấn đề lớn trong chăm sóc sức khỏe cộng đồng, đặc biệt nặng nề hơn ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Nguy cơ gãy xương trong 10 năm tiếp theo đánh giá bằng mô hình FRAX (Fracture Risk Assessment) của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã áp dụng rộng rãi ở nhiều quốc gia. **Mục tiêu** (1) Đánh giá mật độ xương, yếu tố nguy cơ loãng xương ở bệnh thận mạn chưa điều trị thay thế (2) Dự báo xác suất gãy xương sau 10 năm theo mô hình FRAX ở bệnh nhân suy thận mạn 40 tuổi trở lên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** gồm 45 bệnh nhân suy thận mạn 40 tuổi trở lên, được khảo sát lâm sàng, xét nghiệm máu, đo mật độ xương bằng phương pháp DEXA, sử dụng công cụ FRAX của WHO để tính toán xác suất nguy cơ gãy xương sau 10 năm. **Kết quả:** tuổi trung bình  $52,33 \pm 10,70$  tuổi, mức lọc cầu thận trung bình  $23,74 \pm 15,97$  ml/phút, tỉ lệ loãng xương là 4,44%, giảm mật độ xương là 42,22%. Nguy cơ theo FRAX gãy xương hông trung bình sau 10 năm 0,74 %, nguy cơ gãy xương khác 2,67 %. **Kết luận:** Trên bệnh nhân suy thận mạn, tỉ lệ loãng xương là 4,44%, giảm mật độ xương là 44,22%. Nguy cơ gãy

xương hông trung bình sau 10 năm 0,74 %, nguy cơ gãy xương khác là 2,67 %

**Từ khóa:** loãng xương, FRAX, bệnh thận mạn

### SUMMARY

#### PREDICTION OF PROBABILITY BONE FRACTURE BY FRAX FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS NOT YET ON DIALYSIS

Fractures caused by osteoporosis has now become a major issue in the health care community, especially in Chronic Kidney Disease. Currently, the FRAX model (Fracture Risk Assessment in next 10 years) of the World Health Organization (WHO) are being widely used in many countries. **Objective:** (1) Survey the bone mineral density of 45 patients of Chronic Kidney Disease aged 40 years old and older, describe risk factors for osteoporosis in those patients. (2) Forecast the probability of fracture after 10 years following the FRAX model in 45 patients of Chronic Kidney Disease aged 40 years old or older. **Subjects and Method:** Cross-sectional study included 45 patients of Chronic Kidney Disease aged 40 years old and older. All subjects were assessed risk factors for osteoporosis and measured bone mineral density at lumbar spine and hip by DEXA scan. FRAX (WHO) was used to predict the fracture incidence. **Results:** in 45 patients, the Osteoporosis rate was 4,44%, Low Bone Mineral Density rate was 42,22%, The risk of hip fracture after 10 years average according to FRAX was 0,74 %, the risk of another fracture

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Đức Giang,

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>3</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Dũng

Email: dungnoitru26@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 22.6.2020

after 10 years average was 2,67% .

**Conclusions:** The risk of hip fracture and another fracture after 10 years according to FRAX model was 0.74% and 2,67%.

**Keywords:** Osteoporosis bone, FRAX, chronic kidney disease

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn (Chronic Kidney Disease) được Hội Thận Học Quốc tế (KDIGO 2012) định nghĩa là sự tồn tại các tổn thương về cấu trúc và chức năng thận từ 3 tháng trở lên [1] với tần xuất tăng nhanh và chi phí điều trị khổng lồ. Theo nghiên cứu được công bố trên The Lancet năm 2013, tỉ lệ mắc bệnh thận mạn trên thế giới là 8- 16% [2]. Bệnh thận mạn có nhiều biến chứng ở các chuyên khoa như: tim mạch, nội tiết, thần kinh... trong đó, biến chứng loãng xương và gãy xương do bệnh thận mạn là một trong số các biến chứng mạn tính, âm thầm cũng làm tăng nguy cơ tử vong[1]. Bệnh thận mạn dẫn đến nhiều rối loạn về nội tiết và chuyển hóa, cụ thể rối loạn chuyển hóa chất khoáng và chuyển hóa xương được gọi là CKD-MBD (Chronic Kidney Disease –Mineral and Bone Disorder)

Khi mức lọc cầu thận (MLCT) giảm dưới 50% thì có tới 50% người bệnh có biểu hiện tổn thương mô học của xương [3], [4]. Bệnh xương do suy thận đôi khi được gọi là “kẻ phá hoại thầm lặng” vì bệnh nhân có thể không có triệu chứng, khi có triệu chứng như đau xương, đau khớp, biến dạng và gãy xương thì thường ở giai đoạn loãng xương nặng. Để đánh giá nguy cơ gãy xương, WHO nghiên cứu và áp dụng mô hình FRAX (The Fracture Risk Assessment Tool) trên nhiều quốc gia, đưa ra con số tỉ lệ dự báo xác suất gãy xương trong 10 năm tiếp theo của bệnh nhân [5]. Năm 2018, Whitlock

[6] cùng các cộng sự đã áp dụng FRAX trong dự báo xác suất gãy xương ở 10,099 bệnh nhân có bệnh thận mạn độ III, IV, V và chỉ ra mối tương quan chặt chẽ giữa nguy cơ gãy xương chung FRAX và bệnh nhân bệnh thận mạn, so với bệnh nhân có chức năng thận được bảo tồn.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Văn Thanh (2009) cho thấy tỉ lệ bệnh nhân bệnh thận mạn có bất thường về mật độ xương (giảm mật độ xương và loãng xương) là 64,5%[7]. Việc đánh giá nguy cơ gãy xương ở nhóm người bệnh mắc bệnh thận mạn chưa được công bố; vì vậy nghiên cứu cứu được tiến hành có 2 mục tiêu: *đánh giá mật độ xương, yếu tố nguy cơ loãng xương và dự báo xác suất gãy xương theo mô hình FRAX ở bệnh thận mạn chưa điều trị thay thế.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu.** Gồm 45 bệnh nhân có bệnh thận mạn từ 40 tuổi trở lên đồng ý tham gia nghiên cứu từ những người đến khám tại Khoa Khám bệnh và Khoa Thận- Tiết Niệu Bệnh viện Bạch Mai.

Thời gian từ tháng 8/2019 đến tháng 6/2020.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu

- Cỡ mẫu nghiên cứu: áp dụng cỡ mẫu thuận tiện: n = 45 bệnh nhân

- Các chỉ số nghiên cứu:

+ Khai thác các yếu tố nguy cơ loãng xương qua khám lâm sàng do nghiên cứu viên thực hiện: thời gian mắc bệnh thận mạn, đặc điểm thể chất ít vận động, có hút thuốc lá, uống rượu...

+ Xét nghiệm máu, tính mức lọc cầu thận theo công thức EPI -CKD.... các chỉ số xét



nghiệm: nồng độ PTH, Calci toàn phần, Phospho máu được thực hiện tại khoa Hóa sinh Bệnh viện Bạch Mai.

+ Đo mật độ xương: xác định mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi theo phương pháp DEXA bằng máy đo Hologic của Mỹ. Chẩn đoán loãng xương theo WHO (được coi là loãng xương khi chỉ số T-score  $\leq -2,5$ ) [8].

+ Sử dụng mô hình FRAX theo trang web: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>, chọn mô hình FRAX cho người Trung Quốc. Xác định nguy cơ gãy xương cao theo tiêu chuẩn của WHO: xác suất gãy đầu trên xương đùi 10 năm tới  $\geq 3\%$  hoặc  $\geq 20\%$  đối với các xương khác.

- *Xử lý số liệu:* theo phần mềm SPSS 23.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm thể chất và yếu tố lâm sàng  | $\bar{X} \pm SD$  |
|---------------------------------------|-------------------|
| Tuổi (năm)                            | 52,33 $\pm$ 10,70 |
| Chiều cao (cm)                        | 159,05 $\pm$ 7,42 |
| Cân nặng (kg)                         | 54,75 $\pm$ 8,91  |
| BMI                                   | 21,35 $\pm$ 3,08  |
| Thời gian mắc bệnh thận mạn (tháng)   | 34,58 $\pm$ 33,19 |
| Mức lọc cầu thận trung bình (ml/phút) | 23,74 $\pm$ 15,97 |

Đối tượng nghiên cứu có tuổi trung bình 52,33  $\pm$  10,70 tuổi, mức lọc cầu thận trung bình 23,74  $\pm$  15,97 ml/phút, thời gian mắc bệnh thận mạn trung bình là 34,58  $\pm$  33,19 tháng.

#### 2. Đánh giá mật độ xương, dự báo xác suất gãy xương theo mô hình FRAX ở bệnh thận mạn chưa điều trị thay thế

**Bảng 2. Đặc điểm phân bố các giai đoạn bệnh thận mạn và mật độ xương theo giai đoạn của bệnh thận mạn.**

| Giai đoạn BTM | n (%)     | BMD CSTL trung bình                  | T-score CSTL trung bình             | BMD CXĐ trung bình                   | T-score CXĐ trung bình               |
|---------------|-----------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| I             | 0         | 0                                    | 0                                   | 0                                    | 0                                    |
| II            | 1 (2,2%)  | 0,838                                | -1,5                                | 0,656                                | -1,4                                 |
| III           | 11(24,4%) | 0,852 $\pm$ 0,150<br>(0,497 ÷ 1,109) | -1,382 $\pm$ 1,267<br>(-4,4 ÷ 0,7)  | 0,746 $\pm$ 0,117<br>(0,530 ÷ 0,917) | -0,654 $\pm$ 1,044<br>(-2,6 ÷ 0,6)   |
| IV            | 18(40%)   | 0,857 $\pm$ 0,203<br>(0,468 ÷ 1,189) | -1,129 $\pm$ 1,738<br>(-4,7 ÷ 1,6)  | 0,769 $\pm$ 0,157<br>(0,485 ÷ 1,033) | -0,6 $\pm$ 1,323<br>(-3,0 ÷ 1,5)     |
| V             | 15(33,4%) | 0,910 $\pm$ 0,129<br>(0,674 ÷ 1,058) | -0,947 $\pm$ 1,123<br>(-2,9 ÷ 0,5)  | 0,767 $\pm$ 0,142<br>(0,546 ÷ 1,117) | -0,660 $\pm$ 1,27<br>(-2,4 ÷ 2,9)    |
| Tổng          | 45(100%)  | 0,874 $\pm$ 0,160<br>(0,468 ÷ 1,189) | -1,139 $\pm$ 1,364<br>(-4,70 ÷ 1,6) | 0,759 $\pm$ 0,137<br>(0,485 ÷ 1,117) | -0,6427 $\pm$ 1,139<br>(-3,0 ÷ 2,90) |

• Phần lớn là bệnh thận mạn giai đoạn III, IV, V: tỉ lệ lần lượt là 24,4%; 40% và 33,4%. Giai đoạn II có 1 bệnh nhân.

• Mật độ xương (BMD) trung bình tại CSTL/CXĐ tương ứng là: giai đoạn III :  $0,852 \pm 0,150 / 0,746 \pm 0,117$ ; giai đoạn IV:  $0,857 \pm 0,203 / 0,769 \pm 0,157$ ; giai đoạn V:  $0,910 \pm 0,129 / 0,767 \pm 0,142$ , cả mẫu nghiên cứu:  $0,874 \pm 0,160 / 0,759 \pm 0,137$ .

**Bảng 3: Tỉ lệ loãng xương của đối tượng nghiên cứu theo T-Score**

| Tỉ lệ loãng xương theo T-score                     | Cột sống thắt lưng |            | Cổ xương đùi |            |
|----------------------------------------------------|--------------------|------------|--------------|------------|
|                                                    | n                  | %          | n            | %          |
| Loãng xương (T-score $\leq -2,5$ )                 | 6                  | 13,33      | 2            | 4,44       |
| Giảm mật độ xương ( $-2,5 < \text{T-Score} < -1$ ) | 20                 | 44,44      | 19           | 42,22      |
| Bình thường (T-Score $\geq -1$ )                   | 19                 | 42,23      | 24           | 53,34      |
| <b>Tổng</b>                                        | <b>45</b>          | <b>100</b> | <b>45</b>    | <b>100</b> |

Tỉ lệ loãng xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi là: 13,33 % và 4,44%.

Tỉ lệ giảm mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi là 44,44 % và 42,22%.

**Bảng 4: Mối tương quan giữa các chỉ số cận lâm sàng với T-score**

| <b>MDX (T-score): CXĐ</b><br><b>Các yếu tố cận lâm sàng</b> | <b>Giảm MDX và Loãng xương (T-score <math>&lt; -1</math>) (n,%)</b> | <b>Không giảm MDX (T-score <math>\geq -1</math>) (n,%)</b> | <b>OR</b>                | <b>p</b> |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|
| Mức lọc cầu thận (GFR $<30$ ml/ phút)                       | 14 (31,11%)                                                         | 19 (42,22%)                                                | 1,032<br>(0,270 ÷ 3,937) | $>0.05$  |
| PTH tăng (PTH $>7.2$ pmol/L)                                | 19 (42,22%)                                                         | 25 (55,56%)                                                | 0,568<br>(0,439 ÷ 0,735) | $>0.05$  |
| Calci giảm (Cal tphần $<2.2$ mmol/L)                        | 10 (22,22%)                                                         | 16 (35,55%)                                                | 0,694<br>(0,210 ÷ 2,301) | $>0.05$  |
| Phospho tăng (Phospho $>1.45$ mmol/L)                       | 14 (31,11%)                                                         | 14 (31,11%)                                                | 2,400<br>(0,668 ÷ 8,628) | $>0.05$  |

Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa yếu tố cận lâm sàng và chỉ số T-score cổ xương đùi.

**Bảng 5: Dự báo xác suất gãy xương theo mô hình FRAX ở đối tượng nghiên cứu**

| <b>Giai đoạn BTM</b> | <b>N</b>         | <b>FRAX Các xương chung (%)</b>                | <b>FRAX Xương hông (%)</b>                      |
|----------------------|------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| I                    | 0                | 0                                              | 0                                               |
| II                   | 1 (2,2%)         | 3,6                                            | 0,7                                             |
| III                  | 11(24,4%)        | $2,23 \pm 1,16$ (1,2 ÷ 4,3)                    | $0,53 \pm 0,56$ (0,0 ÷ 1,5)                     |
| IV                   | 18(40%)          | $3,14 \pm 3,89$ (0,9 ÷ 16,0)                   | $1,00 \pm 1,91$ (0,0 ÷ 7,4)                     |
| V                    | 15 (33,4%)       | $2,48 \pm 1,78$ (0,9 ÷ 7,4)                    | $0,64 \pm 0,73$ (2,4 ÷ 2,9)                     |
| <b>Tổng</b>          | <b>45 (100%)</b> | <b><math>2,68 \pm 2,58</math> (0,9 ÷ 16,0)</b> | <b><math>0,74 \pm 1,24</math> (0,00 ÷ 7,40)</b> |

Xác suất gãy xương trung bình sau 10 năm theo mô hình FRAX ở bệnh nhân suy thận mạn: gãy xương chung là  $2,68 \pm 2,58\%$ , xương hông là  $0.74 \pm 1,24\%$ .

#### IV. BÀN LUẬN

##### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 45 bệnh nhân suy thận mạn các mức độ từ 40 tuổi trở lên đến khám và điều trị tại Khoa Khám bệnh và Khoa Thận – Tiết niệu, Bệnh viện Bạch Mai, có tuổi trung bình là  $52,33 \pm 10,70$ ; chủ yếu ở bệnh thận giai đoạn IV, V (có mức lọc cầu thận  $<30\text{ml/phút}$ ) tương ứng là 18 (40%) và 15 (33.4%).

##### 2. Dự báo xác suất gãy xương sau 10 năm theo mô hình FRAX ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn

Tỉ lệ loãng xương/ giảm mật độ xương tại vị trí đo CSTL là 13,33%/ 44,44% CXĐ là 4.44%/ 42.22,%. Chỉ số T-score trung bình đo tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi tương ứng là  $-1,139 \pm 1,364$  và  $-0,6427 \pm 1,139$ . Kết quả này có sự tương đồng với các kết quả của các nghiên cứu trước đây với tác giả Nguyễn Văn Thanh ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn IV,V có sự biến đổi mật độ xương là 64,5% [7].

Nguy cơ gãy xương trung bình (%) sau 10 năm theo mô hình FRAX của xương hông và các xương khác lần lượt là:  $0.74 \pm 1.24\%$  và  $2.68 \pm 2.58\%$ . Leslie W.D (2010) trong nghiên cứu áp dụng mô hình tiên lượng gãy xương FRAX ở Canada cũng nhận thấy ở nhóm có MĐX thấp thì nguy cơ gãy xương hông và các xương khác tăng lên, có ý nghĩa

thống kê [9]. Nghiên cứu của tác giả Bow C.H và CS (2011) ở 1810 nam giới Trung Quốc nguy cơ gãy xương khi có cùng yếu tố nguy cơ lâm sàng ở nhóm MĐX  $=-1$  là 8,9% tăng lên 22,7% ở nhóm MĐX  $=-2,5$ [10]. Trong nghiên cứu này chưa chỉ ra được mối tương quan giữa mức lọc cầu thận với nguy cơ gãy xương FRAX.

Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới cho mô hình FRAX, cần chỉ định điều trị loãng xương khi xác suất nguy cơ gãy xương hông của mỗi bệnh nhân  $\geq 3\%$  và/hoặc xác suất nguy cơ gãy xương khác do loãng xương của mỗi bệnh nhân  $\geq 20\%$ . Dù trước đây, theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới, chỉ cần tiến hành điều trị cho bệnh nhân khi được chẩn đoán loãng xương (T-score  $\leq -2,5$  SD), điều này có thể là quá muộn và kết quả điều trị sẽ cải thiện không đáng kể nguy cơ gãy xương của bệnh nhân. Do vậy, đối với những bệnh nhân lớn tuổi, có các yếu tố nguy cơ loãng xương và gãy xương do loãng xương như mắc bệnh thận mạn, đái tháo đường, hút thuốc, uống rượu... cũng cần phải xem xét vấn đề dự phòng và điều trị để hạn chế hậu quả gãy xương dựa vào xác suất nguy cơ gãy xương theo các mô hình tiên lượng.

#### V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 45 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính, tuổi trung bình  $52,33 \pm 10,70$  tuổi, thời gian mắc bệnh  $34,58 \pm 33,19$  tháng, mức lọc cầu thận trung bình  $23,74 \pm 15,97$  ml/ phút. Mật độ xương(BMD) trung bình tại CSTL/CXĐ:  $0,874 \pm 0,160/0,759 \pm 0,137$ .

Ti  $1759 \pm 0,137$  / / phút nh nhận mắc bệnh thận mạn tính, tuổi trung bình các mô hình, 44%/ 42,22%. Nguy cơ gãy xương chung/ gãy xương hông theo mô hình FRAX tương ứng  $2,68 \pm 2,58\%$ , và  $0,74 \pm 1,24\%$ . Chưa tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa yếu tố nguy cơ loãng xương theo mô hình FRAX với mật độ xương.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. **Official Journal of the International Society of Nephrology (2013).** KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012, **3**(1).
2. **Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al (2013).** Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet, **382**(9888), 260–272.
3. **Đinh Thị Kim Dung (2004).** Suy thận mạn tính. Bệnh thận nội khoa. Nhà xuất bản Y học, 28.
4. **Stephen J. McPhee, Maxine A. Papadakis Lawrence M. Tierney . (2008).** Chronic Kidney Disease. Current medical diagnosis and treatment. .
5. **Watts N.B., Lewiecki E.M., Miller P.D. et al (2008).** National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. J Clin Densitom, **11**(4), 473–477.
6. **Whitlock R.H., Leslie W.D., Shaw J. et al. (2019).** The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. Kidney International, **95**(2), 447–454.
7. **Nguyễn Văn Thanh (2009).** Nghiên cứu mật độ xương và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân suy thận mạn chưa điều trị thay thế. .
8. **WHO (1998).** Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. .
9. **Leslie W.D., Majumdar S.R., Lix L.M. et al . (2012).** High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. Osteoporos Int, **23**(1), 391–397.
10. **Bow C.H., Tsang S.W.Y., Loong C.H.N. et al. (2011).** Bone mineral density enhances use of clinical risk factors in predicting ten-year risk of osteoporotic fractures in Chinese men: the Hong Kong Osteoporosis Study. Osteoporos Int, **22**(11), 2799–2807.

## TỈ LỆ GẦY XƯƠNG ĐỐT SỐNG Ở PHỤ NỮ MÃN KINH MIỀN BẮC VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Trần Phương Hải<sup>3</sup>, Phạm Thị Ngọc Diệp<sup>1,2</sup>,  
Vũ Văn Minh<sup>1</sup>, Phạm Minh Quân<sup>1,2</sup>,  
Trần Thị Tô Châu<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Thanh Hương<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

Gãy xương đốt sống (GXĐS) phần lớn không có triệu chứng, là hậu quả của loãng xương, và gặp nhiều ở phụ nữ sau mãn kinh (PNMK). **Mục tiêu:** xác định tỉ lệ gãy xương đốt sống ở phụ nữ mãn kinh miền Bắc và đánh giá các yếu tố nguy cơ gãy xương đốt sống. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 461 PNMK từ 40 tuổi được đo mật độ xương, chụp phim XQ cột sống ngực, cột sống thắt lưng thẳng nghiêng, chiều cao của 14 đốt sống được đo bằng phần mềm Image J 1.44 (9 đốt sống ngực từ D4 đến D12, 5 đốt sống thắt lưng từ L1 đến L5). **Kết quả:** Trong 461 PNMK có 82 bệnh nhân (17.8%) gãy xương đốt sống, chủ yếu gãy độ II, vị trí T12 và L1 có tỷ lệ gãy xương cao nhất. Kiểu gãy thường gặp là gãy lún và gãy bờ. Các yếu tố nguy cơ: tuổi, tiền sử gãy xương, BMI, hoạt động thể lực là các yếu tố liên quan đến gãy xương đốt sống có ý nghĩa thống kê ( $p < 0.005$ ). **Kết luận:** ở PNMK, tỉ lệ gãy xương đốt sống là 17,8%, một số yếu tố nguy cơ gãy xương đốt sống là tuổi, tiền sử gãy xương, BMI, hoạt động thể lực.

**Từ khóa:** gãy xương đốt sống, loãng xương, phụ nữ mãn kinh.

### SUMMARY

#### RATIO OF VERTEBRAL COLLAPSE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN IN THE NORTHERN OF VIETNAM AND SOME RISK FACTORS

Vertebral fractures are almost asymptomatic condition, as a result of osteoporosis. There are more often in postmenopausal women. **Objectives:** determining the prevalence of vertebral fracture in the Northern Vietnam of postmenopausal women and assessing risk factors for vertebral fractures. **Subjects and methods:** cross-sectional study on 461 postmenopausal women aged over 40 years with bone density measurements by DEXA, chest X-ray, lumbar spine 2 views, the height of 14 vertebrae measured in soft Image J 1.44 (9 thoracic vertebrae from D4 to D12, 5 lumbar vertebrae from L1 to L5). **Results:** In 461 women, there were 82 patients (17.8%) had vertebral fractures, mainly grade II fractures, the T12 and L1 had the highest fracture rates of positions. The most common type of fracture was wedge and crush fractures. Risk factors: age, history of fracture, BMI, physical activity was the factors related to vertebral fractures with statistical significance ( $p < 0.005$ ). **Conclusions:** In postmenopausal women, the rate of vertebral fractures was 17.8%, some risk factors for vertebral fractures were age, history of fractures, BMI, physical activity.

**Keywords:** vertebral fractures, osteoporosis, postmenopausal women

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Viện Nghiên cứu Y học Đình Tiên Hoàng

<sup>3</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Phương Hải  
Email: drphuonghai@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gãy xương đốt sống (vertebral fracture) là hình thái phổ biến nhất của gãy xương do loãng xương. Ở Mỹ, theo ước tính có khoảng 700.000 trường hợp gãy xương đốt sống mới mỗi năm, chiếm khoảng một nửa số ca gãy xương mới do loãng xương và cao gấp đôi so với gãy cổ xương đùi [1]. Tỷ lệ gãy xương đốt sống không có triệu chứng ở PNMK thành thị miền Nam khoảng 26% cao tương đương với người da trắng [3]. Tần suất gãy xương tăng theo tuổi, đặc biệt hay gặp ở nữ sau mãn kinh. Gãy xương đốt sống cũ làm tăng nguy cơ gãy xương đốt sống mới trong tương lai gấp 2 lần. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu xác định tỉ lệ GXĐS ở PNMK miền Bắc và đánh giá các yếu tố nguy cơ giúp sàng lọc ra các đối tượng có nguy cơ cao từ đó chẩn đoán sớm, dự phòng và điều trị sớm, giảm thiểu di chứng cho người bệnh.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

PNMK từ 40 tuổi được đo mật độ xương và chụp phim XQ cột sống ngực, cột sống thắt lưng thẳng nghiêng, loại trừ các bệnh mạn tính như bệnh gan, bệnh thận, ung thư, các bệnh nội tiết và các rối loạn chuyển hóa liên quan đến vitamin D, chuyển hóa xương như đái tháo đường, béo phì, hội chứng kém hấp thu, bệnh cường giáp trạng, hội chứng Cushing; không sử dụng các loại thuốc liên quan đến chuyển hóa vitamin D và calci trong vòng 6 tháng như: corticoid, hormon

thay thế, heparin; không có tiền sử bất động trên 1 tháng; và không bị cắt bỏ tử cung, buồng trứng.). Sau khi có kết quả XQ cột sống ngực và cột sống thắt lưng sẽ chia đối tượng nghiên cứu thành 2 nhóm: không GXĐS và có GXĐS

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu.

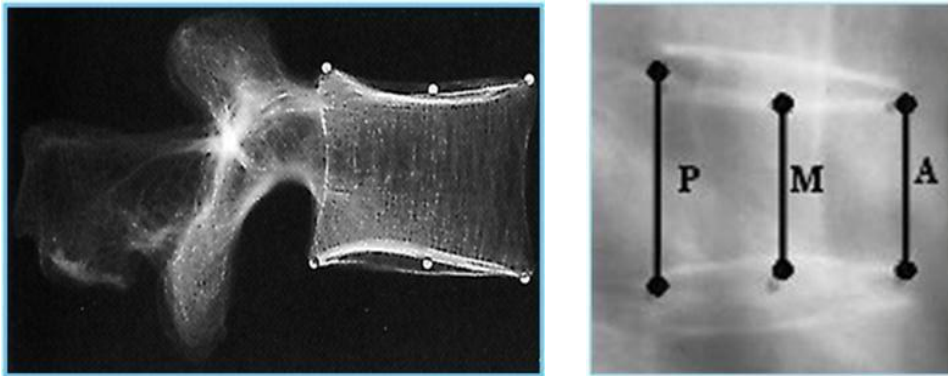
*2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:* Thiết kế mô tả cắt ngang

*2.2.2. Phương pháp chọn mẫu:* chọn mẫu thuận tiện.

*2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* từ tháng 5/2015 đến tháng 11/2018 tại bệnh viện Bạch Mai

*2.2.4. Quy trình nghiên cứu.*

Tất cả các đối tượng nghiên cứu đều được phỏng vấn bằng bộ câu hỏi sàng lọc, được các bác sĩ nội khoa của Bệnh viện Bạch Mai khám lâm sàng để đảm bảo thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ. Các đối tượng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được chụp 2 phim XQ cột sống thường quy ở tư thế thẳng và tư thế nghiêng 90 độ, từ D4-D12 và từ D12-L5 bằng máy DR TITAN 2000 Dual CCD - Hàn Quốc tại Bệnh viện Bạch Mai. Chiều cao của 14 đốt sống được đo bằng phần mềm Image J 1.44 (9 đốt sống ngực từ D4 đến D12, 5 đốt sống thắt lưng từ L1 đến L5). Trên phim X-Quang nghiêng thân đốt sống được chia thành 3 trục: trước, giữa và sau; 3 điểm ở đĩa cùng trên và tương ứng với 3 điểm ở đĩa cùng dưới được đặt theo nguyên tắc 2 điểm bên ở tận cùng mép của đĩa cùng và điểm giữa ở chính giữa (hình 2.1)



**Hình 2.1. Cách xác định gãy xương đốt sống bằng phần mềm Image J**

Phần mềm Image J sẽ cho kết quả cụ thể chiều cao thân đốt sống ở bờ trước (Ha), bờ giữa (Hm), bờ sau (Hp). Sau khi đã có được 3 thông số chiều cao của 14 đốt sống, tính 4 tỉ số như sau:  $Ha/Hp$ ,  $Hm/Hp$ ,  $Hp(i)/Hp(i+1)$  và  $Hp(i)/Hp(i-1)$ . Tỉ số  $Ha/Hp$  và  $Hm/Hp$  được sử dụng để đánh giá gãy bờ đốt sống (wedge) và gãy đĩa (biconcavity),  $Hp(i)/Hp(i+1)$  và  $Hp(i)/Hp(i-1)$  để đánh giá độ lún (compression). Do đó, mỗi đốt sống có 7 thông số và mỗi đối tượng có  $7 \times 14 = 98$  thông số về hình dạng đốt sống.

Việc đọc phim Xquang được thực hiện bởi 1 bác sĩ và 1 nghiên cứu viên một cách độc lập. Kết quả đọc phim sẽ được khớp bởi một nghiên cứu viên thứ ba để đảm bảo đồng thuận về chẩn đoán và chiều cao cột sống đo được.

Chẩn đoán gãy xương đốt sống dựa theo phương pháp định lượng dựa vào bảng tham chiếu kích thước đốt sống nữ giới của Hồ Phạm Thục Lan [4]. Chẩn đoán gãy xương khi thay đổi bất kỳ một tỉ lệ chiều cao nào trên 3 lần độ lệch chuẩn. Khi có bất kỳ một tỷ số nào của một thân đốt sống mà có  $-4SD < \text{tỉ số} < -3SD$  thì chẩn đoán là gãy xương độ I, và tỉ số  $< -4SD$  được chẩn đoán là gãy xương độ II.

**2.2.5. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu.** Phần mềm Epidata 3.1 được sử dụng để nhập và quản lý số liệu.

Phần mềm R-Studio được sử dụng cho việc xử lý số liệu. Kiểm định Chi-2 test được sử dụng để tính giá trị p. Và  $p < 0,05$  được cho là có ý nghĩa thống kê.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

**Bảng 1: Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu**

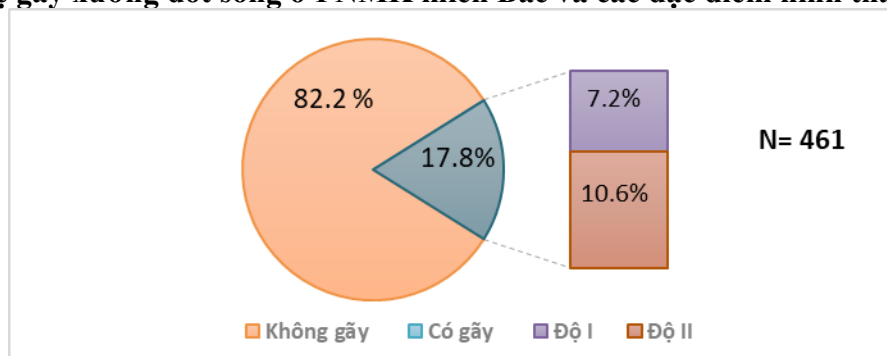
| Đặc điểm (n=461) |                     | X ± SD/ Tỷ lệ (%) |
|------------------|---------------------|-------------------|
| Tuổi             |                     | 59.33 ± 7.21      |
| Tuổi mãn kinh    |                     | 48.76 ± 3.99      |
| BMI              | Bình thường         | 263 (57.05%)      |
|                  | Nhẹ cân             | 32 (6.94%)        |
|                  | Thừa cân và béo phì | 166 (36.01%)      |
| Nơi sống:        | Nông thôn           | 355 (77.01%)      |

|                                           |           |              |
|-------------------------------------------|-----------|--------------|
|                                           | Thành thị | 106 (22.99%) |
| Tiền sử gãy xương                         | Không     | 410 (88.94%) |
|                                           | Có        | 51 (11.06%)  |
| Số con                                    | ≤ 2       | 144 (31.24%) |
|                                           | 3 or 4    | 236 (51.19%) |
|                                           | ≥ 5       | 81 (17.57%)  |
| Mức độ hoạt động thể lực (METs-min/week): | < 600     | 195 (42.30%) |
|                                           | ≥ 600     | 266 (57.70%) |

**Nhận xét:** - Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: 59.33 tuổi, tuổi mãn kinh trung bình: 48.76

- Đa số sống ở nông thôn (77.01%), thừa cân và béo phì (36.01%), có từ 3-4 con (51.19%), hoạt động thể lực nhiều (57.7%). Phần lớn không có tiền sử gãy xương trước đó (88.94%).

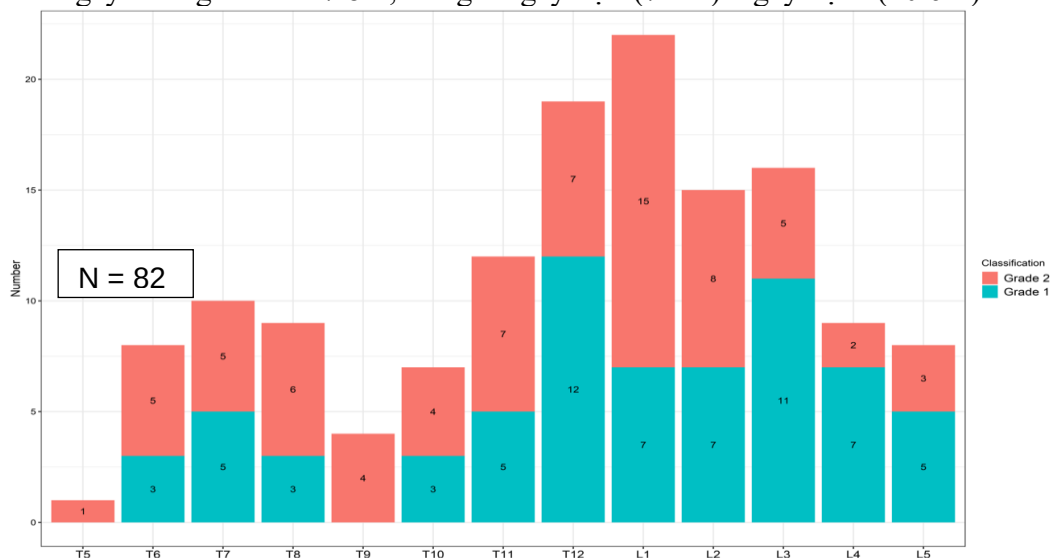
### 3.2. Tỷ lệ gãy xương đốt sống ở PNMK miền Bắc và các đặc điểm hình thái



**Biểu đồ 1: Tỷ lệ gãy xương và phân độ gãy**

**Nhận xét:** - Nhóm không gãy xương chiếm 82.2%

- Nhóm gãy xương chiếm 17.8%, trong đó gãy độ I (7.2%) – gãy độ II (10.6%)

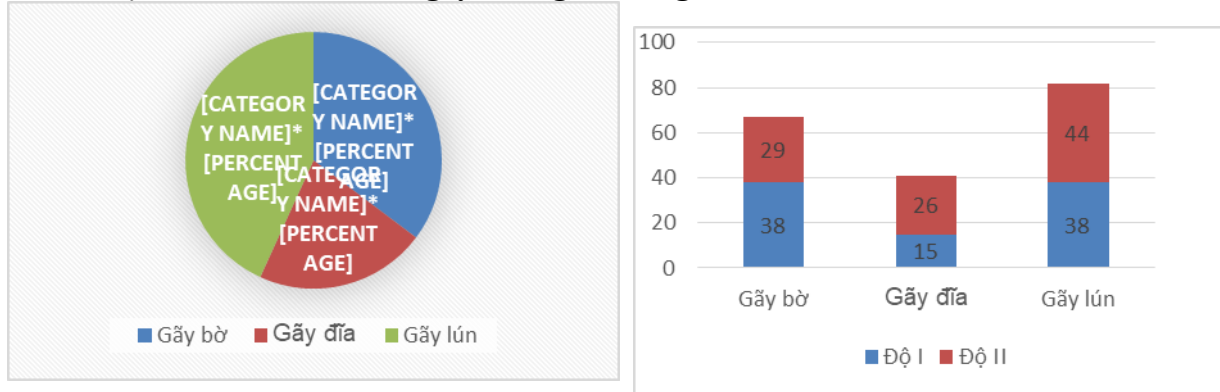


**Biểu đồ 2: Số lượng và phân độ gãy xương ở từng đốt sống**



**Nhận xét:** Vị trí T12 và L1 có tỷ lệ gãy xương cao nhất (23% và 26,8%). Vị trí T5 và T9 có tỷ lệ gãy xương thấp nhất.

### 3.3. Đặc điểm hình thái của gãy xương đốt sống



**Biểu đồ 3: Đặc điểm hình thái của gãy xương đốt sống**

\*Gãy bờ (Wedge)- giảm tỉ lệ  $H_a/H_p$ ; Gãy đĩa (Biconcavity)- Giảm tỉ lệ  $H_m/H_p$ ;

Gãy lún (Compression)- Giảm tỉ lệ  $H_p/H_p-1$  hoặc  $H_p/H_p+1$

Nhận xét: Gãy lún chiếm tỷ lệ cao nhất (43%), gãy bờ (35%) và gãy đĩa chiếm tỷ lệ thấp nhất (22%). Trong nhóm gãy đĩa và gãy lún, gãy xương chủ yếu là độ II.

### 3.4 Một số yếu tố liên quan đến gãy xương đốt sống

#### 3.4.1 Mối liên quan giữa gãy xương và BMD:

**Bảng 2: Mối liên quan giữa gãy xương và BMD ở các vị trí**

|                             | Không gãy xương<br>(N=379) | Có gãy xương<br>(N=82) | p*     |
|-----------------------------|----------------------------|------------------------|--------|
| Cổ xương đùi:               |                            |                        |        |
| BMD bình thường             | 171 (45.1%)                | 20 (24.4%)             |        |
| Giảm mật độ xương           | 168 (44.3%)                | 38 (46.3%)             | 0.025  |
| Loãng xương                 | 40 (10.6%)                 | 24 (29.3%)             | <0.001 |
| Total hip:                  |                            |                        |        |
| BMD bình thường             | 258 (68.1%)                | 37 (45.1%)             |        |
| Giảm mật độ xương           | 110 (29.0%)                | 24 (29.3%)             | 0.148  |
| Loãng xương                 | 11 (2.90%)                 | 21 (25.6%)             | <0.001 |
| Cột sống thắt lưng (L1-L4): |                            |                        |        |
| BMD bình thường             | 100 (26.4%)                | 6 (7.32%)              |        |
| Giảm mật độ xương           | 172 (45.4%)                | 25 (30.5%)             | 0.052  |
| Loãng xương                 | 107 (28.2%)                | 51 (62.2%)             | <0.001 |

\*Giá trị p lấy từ kiểm định Chi-2 test

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân gãy xương có tỷ lệ loãng xương đo tại xương đùi và cột sống (L1-L4) cao hơn nhóm không gãy xương ( $p < 0.001$ ).

**3.4.2 Mối liên quan giữa gãy xương và các yếu tố khác****Bảng 3: Một số yếu tố liên quan đến gãy xương**

|                                             | <b>Không gãy<br/>N=379</b> | <b>Có gãy xương<br/>N=82</b> | <b>p*</b> |
|---------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------|
| Tuổi                                        | 58.31 (6.36)               | 64.06 (8.88)                 | <0.001    |
| Tiền sử gãy xương:                          |                            |                              | 0.004     |
| Có                                          | 345 (91.03%)               | 65 (79.27%)                  |           |
| Không                                       | 34 (8.97%)                 | 17 (20.73%)                  |           |
| Nhóm BMI:                                   |                            |                              |           |
| Bình thường(18.5 - 23.0 kg/m <sup>2</sup> ) | 227 (59.89%)               | 36 (43.90%)                  |           |
| Nhẹ cân (<18.5 kg/m <sup>2</sup> )          | 19 (5.01%)                 | 13 (15.85%)                  | 0.001     |
| Thừa cân và béo phì(>23 kg/m <sup>2</sup> ) | 133 (35.09%)               | 33 (40.24%)                  | 0.094     |
| Số con:                                     |                            |                              |           |
| ≤ 2                                         | 123 (32.45%)               | 21 (25.61%)                  |           |
| 3 hoặc 4                                    | 201 (53.03%)               | 35 (42.68%)                  | 0.955     |
| ≥ 5                                         | 55 (14.51%)                | 26 (31.71%)                  | 0.003     |
| Hoạt động thể lực (METs-min/week):          |                            |                              |           |
| < 600                                       | 147 (38.79%)               | 48 (58.54%)                  |           |
| ≥ 600                                       | 232 (61.21%)               | 34 (41.46%)                  | 0.001     |

\*Giá trị p lấy từ kiểm định Chi-2 test

**Nhận xét:**

- Nhóm gãy xương có độ tuổi cao hơn và tiền sử gãy xương ngoài cột sống cao hơn so với nhóm không gãy xương ( $p < 0,005$ ).
- Tỷ lệ nhẹ cân ở nhóm gãy xương cao hơn nhóm không gãy xương ( $p = 0,001$ )
- Nhóm gãy xương có tỷ lệ sinh > 5 con cao hơn nhóm không gãy xương ( $p = 0,003$ )
- Nhóm gãy xương ít hoạt động thể lực hơn nhóm không gãy xương ( $p = 0,001$ )

**IV. BÀN LUẬN**

Nghiên cứu này được thực hiện trên 461 phụ nữ mãn kinh miền Bắc với độ tuổi trung bình là 59,3 tuổi (44 – 90), tuổi mãn kinh trung bình là 48,8 tuổi. Đa số bệnh nhân sống ở nông thôn (77%), sinh từ 3-4 con

(51,9%). Hầu hết các bệnh nhân BMI bình thường và có hoạt động thể lực nhiều. Phần lớn không có tiền sử gãy xương trước đó (**bảng 1**).

Trong nghiên cứu này chúng tôi đã loại đi các gãy xương thứ phát, gãy xương do nguyên nhân chấn thương, va đập mạnh, gãy xương do các bệnh lý mạn tính, các bệnh lý chuyển hóa hay do sử dụng các thuốc có ảnh hưởng đến chuyển hóa xương. Do vậy kết quả thu được thể hiện khách quan các gãy xương nguyên phát, hay các gãy xương do loãng xương (osteoporotic fracture) tại cột sống. Chiều cao đốt sống đã được xác định bằng phương pháp định lượng trên phần mềm ImageJ bởi các nghiên cứu viên được

đào tạo và có kinh nghiệm, nên đảm bảo tính chính xác của số liệu. Chúng tôi phân tích kết quả XQuang cột sống cho 461 bệnh nhân trong đó nhóm không gãy xương đốt sống chiếm tỉ lệ 82.2 %, còn lại nhóm có gãy xương đốt sống là 17.8% (**biểu đồ 1**). Tỉ lệ gãy xương trong nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu dịch tễ tại Thái Lan và Trung Quốc cho thấy tần suất gãy xương đốt sống ở phụ nữ sau mãn kinh là 10 và 30%. Tại Việt Nam tỷ lệ gãy xương đốt sống ở nam là 23% và ở nữ là 26% [4]. Trong nhóm gãy xương thấy gãy độ I là 7.2%, còn lại chủ yếu gãy độ II là 10.6% (**biểu đồ 1**). Chúng tôi quan sát thấy vị trí gãy xương thường gặp nhất ở T12 và L1 đến L3 (**biểu đồ 2**). Có thể giải thích sự phân bố này do các đốt sống này nằm tại các vị trí bản lề thường xuyên chịu tác động lớn về cơ học nên sẽ xuất hiện biến dạng gãy nhiều hơn các vị trí khác.

Chúng tôi ghi nhận thấy tỉ lệ gãy lún là cao nhất (43%), gãy bờ và gãy đĩa chiếm lần lượt 35% và 22% (**biểu đồ 3**). Tỉ lệ này phù hợp với kết quả của tác giả Hồ Phạm Thục Lan [3] với tỉ lệ gãy lún là cao nhất (59%), và khác với nghiên cứu của Eastell [2] nghiên cứu trên 195 phụ nữ da trắng với độ tuổi từ 47 đến 94. Đồng thời kết quả này cũng thể hiện đặc thù lao động của phụ nữ nông thôn Việt Nam chủ yếu là nghề nông, đòi hỏi động tác cúi nhiều hơn, nên gãy lún và gãy bờ gặp nhiều hơn. Trong cả 3 hình thái gãy thì phần lớn là gãy xương độ II (**biểu đồ 3**).

Mối liên quan giữa mật độ xương ở cả hai vị trí là cột sống và cổ xương đùi của nhóm gãy xương đều thấp hơn nhóm không gãy xương ( $p < 0.001$ ), chênh lệch mật độ xương

cột sống thể hiện rõ ràng hơn chênh lệch mật độ cổ xương đùi (**bảng 2**). Điều này phù hợp với nhiều bằng chứng trước đó khẳng định mối liên quan giữa mật độ xương và nguy cơ gãy xương. Cứ thấp hơn một độ lệch chuẩn của MĐX đốt sống lưng thì nguy cơ gãy xương đốt sống mới tăng lên gấp 2 – 5 lần [6].

Qua nghiên cứu này ngoài MĐX chúng tôi cũng thấy một số yếu tố liên quan đến gãy xương đốt sống như tuổi, tiền sử gãy xương, BMI hay như mức độ hoạt động thể lực (**bảng 3**). Các bệnh nhân trong nhóm gãy xương có độ tuổi trung bình (64,1 tuổi) cao hơn nhóm không gãy xương (58.3 tuổi) ( $p < 0.005$ ). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Van der Klift cho thấy phụ nữ ở các nhóm tuổi 65-69 và 70-74 có tỷ lệ gãy xương đốt sống mới cao hơn nhiều so với nhóm tuổi trẻ hơn. Bệnh nhân trong nhóm gãy xương có tiền sử gãy xương trước đây cao hơn nhóm không gãy ( $p = 0.004$ ). Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu tổng hợp thấy rằng gãy xương ở phụ nữ cao tuổi da trắng, những người có tiền sử GXĐS thì xác suất sẽ gãy một xương đốt sống mới trong một năm sau cao hơn gấp 5 lần so với nhóm so sánh [7]. Chúng tôi cũng quan sát thấy tỉ lệ bệnh nhân có BMI nhẹ cân ở nhóm gãy xương cao hơn nhóm không gãy xương ( $p = 0.001$ ). Chỉ số khối cơ thể (BMI) thấp là một trong những yếu tố nguy cơ của GXĐS, đặc biệt ở nữ giới. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả trong nghiên cứu của Vũ Thị Thanh Thủy, Trần Thị Tô Châu tại miền bắc Việt Nam, những người có chiều cao từ 145cm trở xuống là yếu tố nguy cơ gây giảm MĐX. Bên cạnh các yếu tố như trên thì hoạt

động thể lực giữa 2 nhóm cũng có sự khác biệt. Những bệnh nhân ở nhóm gãy xương có hoạt động thể lực nặng ít hơn so với nhóm không gãy xương ( $p=0.001$ ). Điều này có thể lý giải được là phần lớn các bệnh nhân trong nhóm GXĐS có tuổi cao hơn, có ít hoạt động thể lực mức độ nặng, mà sự giảm vận động là yếu tố nguy cơ dẫn đến sự mất xương. Sự vận động của các cơ kích thích sự tạo xương và tăng khối lượng xương, đồng thời vận động còn giúp tăng sức mạnh của cơ và giảm nguy cơ ngã. Ngược lại, sự giảm vận động dẫn tới mất xương nhanh.

Qua nghiên cứu này cũng phản ánh được trong số các đối tượng PNMK đi khám tại Bệnh viện Bạch Mai, có khoảng 20% đã có biểu hiện gãy xương đốt sống. Những bệnh nhân này cần được chẩn đoán và điều trị sớm để phòng một gãy xương trong tương lai.

## V. KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ gãy xương đốt sống ở phụ nữ sau mãn kinh miền Bắc Việt Nam là 17.8%, chủ yếu gãy độ II, vị trí T12 và L1 có tỷ lệ gãy xương cao nhất. Kiểu gãy thường gặp là gãy lún và gãy bờ.

2. Các yếu tố: tuổi, tiền sử gãy xương, nhẹ cân, hoạt động thể lực là các yếu tố liên quan đến gãy xương đốt sống có ý nghĩa thống kê ( $p<0.005$ )

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cummings S. R. và Melton L. J. (2002).** Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*, 359(9319), 1761-1767.
2. **Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ, 3rd.** Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 1991;6(3):207-15.
3. **Ho-Pham L. T., Mai L. D., Pham H. N. et al. (2012).** Reference ranges for vertebral heights and prevalence of asymptomatic (undiagnosed) vertebral fracture in Vietnamese men and women. *Archives of osteoporosis*, 7(1-2), 257-266.
4. **Ho-Pham L. T., Nguyen U. D., Pham H. N. et al. (2011).** Reference ranges for bone mineral density and prevalence of osteoporosis in Vietnamese men and women. *BMC musculoskeletal disorders*, 12(1), 1.
5. **Lau EM, Chan HH, Woo J, Lin F, Black D, Nevitt M, et al.** Normal ranges for vertebral height ratios and prevalence of vertebral fracture in Hong Kong Chinese: a comparison with American Caucasians. *J Bone Miner Res* 1996;11(9):1364-8.
6. **Cauley, J.A., et al.,** Long-term risk of incident vertebral fractures. *Jama*, 2007. **298**(23): p. 2761-7.
7. **Lindsay, R., et al.,** Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Jama*, 2001. **285**(3): p. 320-3.

## ĐÁNH GIÁ SỰ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ THUỐC LOÃNG XƯƠNG ALENDRONATE VÀ IBANDRONATE TẠI KHOA CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Văn Hiếu\*, Trần Thị Tô Châu\*\*

### TÓM TẮT

**Mục đích:** Đánh giá sự tuân thủ điều trị thuốc loãng xương Alendronate và Ibandronate ở bệnh nhân loãng xương và tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 36 bệnh nhân được chẩn đoán loãng xương điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai, được đánh giá tuân thủ điều trị bằng thang điểm Morisky thông qua phỏng vấn.

**Kết quả nghiên cứu:** 36 bệnh nhân nữ, độ tuổi trung bình  $68.03 \pm 10.35$ , mật độ xương trung bình Tscore CXD/CSTL:  $-1.72/-3.26$ . Có 26 bệnh nhân tuân thủ điều trị, chiếm 72.3%, trong đó 19.4% tuân thủ cao, 52.8% tuân thủ trung bình. Có 10 bệnh nhân không tuân thủ điều trị, chiếm 27.8%. Tỷ lệ không tuân thủ của nhóm Ibandronate và Alendronate lần lượt là 25% và 31.3%.

**Kết luận:** Tỷ lệ không tuân thủ điều trị thuốc loãng xương nhóm bisphosphonate cao. Tỷ lệ tuân thủ điều trị của nhóm thuốc uống hàng tháng cao hơn của nhóm thuốc uống hàng tuần.

**Từ khóa:** Tuân thủ điều trị, bisphosphonate.

### SUMMARY

#### ADHERENCE TO MONTHLY IBANDRONATE AND WEEKLY ORAL BISPHOSPHONATES ALENDRONATE IN WOMEN

**Aim:** To assess the compliance with osteoporosis drugs Alendronat and Ibandronat in patients with osteoporosis and to understand the factors affecting adherence.

**Patients and methods:** We analysed 36 patients diagnosed with osteoporosis at the Department of Osteoarthritis, Bach Mai Hospital, were assessed for adherence with Morisky scale through interviews.

**Results:** 36 female patients, mean age  $68.03 \pm 10.35$ , average bone density Tscore CXD / CSTL:  $-1.72 / -3.26$ . There were 26 patients who complied with the treatment, accounting for 72.3%, of which 19.4% were high, 52.8% were moderate. There were 10 patients who did not comply with the treatment, accounting for 27.8%. and Alendronat 25% and 31.3% respectively.

**Conclusion:** The rate of non-adherence oral bisphosphonate for treatment osteoporosis is high. Adherence to bisphosphonates may be superior for monthly treatment than for weekly treatment.

**Keywords:** Adherence, Bisphosphonates, Compliance. Osteoporosis, Persistence, Treatment regimen

\*Nội trú nội khóa 43, trường Đại học Y Hà Nội

\*\* Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hiếu

Email: vanhieuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 13.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2020

Ngày duyệt bài: 21.6.2020

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là một vấn đề đang được quan tâm rất nhiều hiện nay. Loãng xương được đặc trưng bởi sự giảm khối lượng xương và tổn thương vi cấu trúc của tổ chức xương, gây hậu quả làm xương giảm độ chắc và dễ gãy [1]. Ở Việt Nam, theo một nghiên cứu dịch tễ học cho thấy có khoảng 20% phụ nữ trên 60 tuổi có triệu chứng loãng xương. Hậu quả nghiêm trọng nhất của loãng xương là gãy xương [2]. Gãy xương do loãng xương có tần suất trong cộng đồng cao, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống của người bệnh và là gánh nặng kinh tế cho cộng đồng. Đặc biệt tỷ lệ tử vong do gãy xương do loãng xương khá cao. Tại Việt Nam ước tính số người gãy cổ xương đùi do loãng xương năm 2010 là 26000 người và đến năm 2030 sẽ là 41000 người. Chính vì vậy vấn đề điều trị loãng xương mang tính thời sự cao và rất cần thiết. Biphosphonate là loại thuốc chống huy xương được sử dụng hàng đầu trong điều trị loãng xương hiện nay, trong đó có Alendronate và Ibandronate là những biphosphonate đường uống đã được chứng minh có hiệu quả trong phòng và điều trị loãng xương cũng như gãy xương do loãng xương [3]. Hiệu quả của điều trị của những thuốc này phụ thuộc nhiều vào việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Tuy nhiên việc tuân thủ điều trị còn kém ngay cả ở các nước phát triển: các nghiên cứu cho thấy chỉ 50% bệnh nhân tiếp tục điều trị trong 12 tháng và 43% từ 13 đến 24 tháng [4]. Hậu quả của sự tuân thủ điều trị kém làm giảm mật độ xương, tăng nguy cơ gãy xương, thậm chí tử vong.

Tuân thủ điều trị là sự hợp tác tự nguyện của bệnh nhân sử dụng thuốc theo đơn đã

được kê bao gồm thời gian sử dụng thuốc, liều dùng và số lần dùng nhưng để đo lường tuân thủ là một thách thức. Các phương pháp đánh giá trực tiếp như định lượng trực tiếp nồng độ thuốc trong máu hoặc định lượng dấu sinh học trong máu khó thực hiện trong lâm sàng. Các nghiên cứu gián tiếp qua bảng câu hỏi phỏng vấn dựa vào thang điểm đã được kiểm chứng được áp dụng phổ biến trên lâm sàng. Trong đó, thang đo tuân thủ thuốc (MMAS-8), ban đầu được phát triển như một biện pháp tự báo cáo về tuân thủ điều trị thuốc tăng huyết áp, đã được sửa đổi để đánh giá tuân thủ điều trị thuốc loãng xương đường uống áp dụng phổ biến, rộng rãi với độ tin cậy và chính xác cao, hợp lý để xác định nhanh tuân thủ điều trị trong một khoảng thời gian ngắn. Thang MMAS-8 đánh giá mức độ tuân thủ dựa trên sự quên thuốc của bệnh nhân, ảnh hưởng của tác dụng phụ, nguyên nhân, thái độ, hành vi tuân thủ sử dụng thuốc. Các câu hỏi được thiết kế dễ hiểu cùng với độ tin cậy Cronbach's alpha là 0,83, cao hơn mức chấp nhận được là 0,7, thang MMAS-8 [5]. Thực tế ở Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu đánh giá sự tuân thủ điều trị thuốc tăng huyết áp, đái tháo đường bằng thang điểm Morisky mang lại hiệu quả trong cải thiện sự tuân thủ điều trị, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá tuân thủ điều trị nhóm thuốc biphosphonate trên bệnh nhân loãng xương [6]. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu sau: Đánh giá sự tuân thủ điều trị thuốc loãng xương Alendronate và Ibandronate ở bệnh nhân loãng xương tại khoa cơ xương khớp Bạch Mai.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành trên 36 bệnh nhân được chẩn đoán loãng xương điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2019 đến tháng 8/2020, thỏa mãn các điều kiện dưới đây:

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân*

Bệnh nhân được chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn của WHO (1994) :

-Chỉ số T-Score (đo tại cổ xương đùi) < -2,5.

Chỉ số T-Score từ -1.0 đến -2.5 và có yếu tố nguy cơ loãng xương (người cao tuổi hoặc nữ giới ; tiền sử gia đình loãng xương, người có vóc dáng nhỏ, gầy; người châu Á, da trắng; tiền sử gãy xương, người có nồng độ hormone giới tính giảm, ít vận động; chế độ ăn thiếu vitamin D và Canxi, lạm dụng rượu hoặc thuốc lá; có rối loạn ăn uống hoặc bị bệnh viêm khớp mạn tính; sử dụng corticoid với liều tương đương prednisolon 7,5 mg/ngày kéo dài từ 3 tháng trở lên)

#### *Tiêu chuẩn loại trừ BN khỏi nghiên cứu:*

-Chống chỉ định dùng Biphosphonate uống: Độ thanh thải Creatinin <35 ml/phút hoặc dị ứng với thành phần của thuốc.

-BN không thể trả lời phỏng vấn được (như là rối loạn tri giác, tâm thần, không nói được) và bệnh nhân không đồng ý hợp tác.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, không có nhóm chứng dựa trên phiếu khảo sát gồm các thông tin của bệnh nhân, thông tin chung, thông tin về tình hình bệnh tật, thông tin về sử dụng thuốc và tuân thủ sử dụng thuốc theo thang điểm Morisky-8. Cuộc phỏng vấn được thực hiện trực tiếp bởi tác giả, giải thích từ ngữ câu hỏi cho bệnh nhân, đảm bảo độ tin cậy.

#### **Các thông số nghiên cứu**

\* Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: về tuổi, giới, chỉ số T-Score đo tại cột sống thắt lưng và tại cổ xương đùi, BMD, thời gian sau mãn kinh, tiền sử gia đình gãy xương, tiền sử gãy xương, nghề nghiệp, trình độ học vấn, BMI, cân nặng, chiều cao, nơi ở, thu nhập, hoàn cảnh sống.

\* Đánh giá sự tuân thủ uống thuốc loãng xương loại uống biphosphonat hàng tuần và hàng tháng bằng thang điểm Morisky. Theo thang điểm Morisky, tuân thủ điều trị được đánh giá theo 8 câu hỏi trong đó cho điểm là 0 hoặc 1, các tiêu chí được cộng lại, nếu số điểm là 8 điểm người bệnh được đánh giá là “tuân thủ tốt”; “tuân thủ trung bình” nếu số điểm là 6 - 7, số điểm từ 0-5 được xếp vào nhóm “tuân thủ kém” hay có thể gọi là không tuân thủ [5].

**2.3 Xử lý số liệu:** Theo thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

#### Bộ câu hỏi “Thang tự đánh giá mức độ tuân thủ điều trị thuốc Morisky - 8”

|                                                                                               |   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| Ông (bà) vui lòng trả lời các câu hỏi này dựa trên kinh nghiệm khi sử dụng thuốc loãng xương. |   |   |
| Không = 1 Có = 0                                                                              |   |   |
| 1. Thỉnh thoảng ông (bà) có quên uống thuốc hay không?                                        | 1 | 0 |
| 2. Trong 2 lần uống thuốc gần nhất, có lần nào ông (bà) đã không uống thuốc                   | 1 | 0 |

|    |                                                                                          |   |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
|    | hay không?                                                                               |   |   |
| 3. | Ông (bà) có ngưng sử dụng thuốc mà không thông báo cho bác sĩ vì cảm thấy xấu hơn không? | 1 | 0 |
| 4. | Khi đi xa nhà hoặc du lịch, thỉnh thoảng ông (bà) có quên mang theo thuốc không?         | 1 | 0 |
| 5. | Lần gần nhất ông bà có uống thuốc loãng xương đầy đủ không?                              | 1 | 0 |
| 6. | Khi ông (bà) cảm thấy bệnh thuyên giảm hoặc hết, ông (bà) có ngưng uống thuốc hay không? | 1 | 0 |
| 7. | Ông (bà) có cảm thấy phiền phức khi phải tuân thủ nghiêm ngặt uống thuốc?                | 1 | 0 |
| 8. | Ông (bà) có thường cảm thấy khó mà nhớ việc sử dụng thuốc loãng xương không?             | 1 | 0 |

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.**

| Đặc điểm                  |                      | Ibandronat<br>(n=20) | Alendronat<br>(n=16) | Tổng<br>(n=36) | P     |
|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|-------|
| Tuổi                      | TB                   | 64.9                 | 71.88                | 68.03          | 0.063 |
| Thời gian sau<br>mãn kinh | TB                   | 14.6                 | 20.94                | 17.4           | 0.097 |
| BMI                       | <=18.5               | 1 (5.0%)             | 3(18.8%)             | 4 (11.1%)      | 0.361 |
|                           | 18.5-24.9            | 17(85%)              | 12(75%)              | 29(80.6%)      |       |
|                           | 23                   | 2(10%)               | 1(6.2%)              | 3(8.3%)        |       |
| Học vấn                   | Từ THCS trở<br>xuống | 4(20%)               | 4(25%)               | 8(22.2%)       | 0.542 |
|                           | THPT                 | 14(70%)              | 11(68.7%)            | 17(47.2%)      |       |
|                           | ĐH trở lên           | 2 (10%)              | 1(6.3%)              | 11(30.6%)      |       |
| Nghề nghiệp               | Đang đi làm          | 6(30%)               | 4(25%)               | 10(27.8%)      | 0.739 |
|                           | Đang không đi<br>làm | 14(70%)              | 12(75%)              | 26(72.2%)      |       |
| Địa chỉ                   | Nông thôn            | 7(35%)               | 8(50%)               | 15(41.7%)      | 0.364 |
|                           | Thành phố            | 13(65%)              | 8(50%)               | 21(58.3%)      |       |
| Bệnh mạn tính<br>kèm theo | Có                   | 15 (75%)             | 14(87.5%)            | 29(80.6%)      | 0.426 |
|                           | Không                | 5(25%)               | 2(12.5%)             | 7(19.4%)       |       |
| Tiền sử gãy<br>xương      | Có                   | 5(25%)               | 8(50%)               | 13(36.1%)      | 0.169 |
|                           | Không                | 15(75%)              | 8(50%)               | 23(63.9%)      |       |



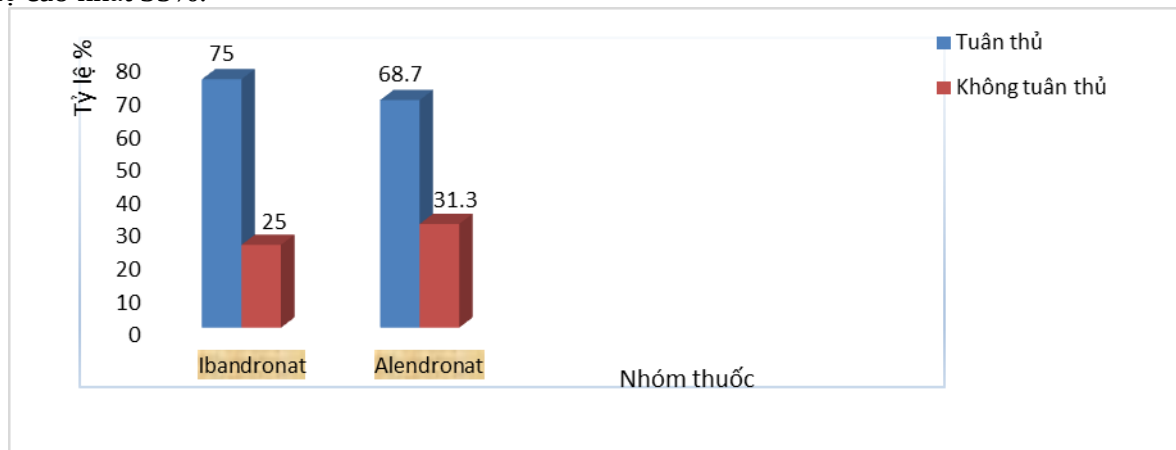
**Nhận xét:** 36 bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu, trong đó có 20 bệnh nhân dùng Ibandronat và 16 bệnh nhân dùng Alendronat trong điều trị loãng xương. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 68.03. Đặc điểm chung của hai nhóm uống thuốc Ibandronat và Alendronat không có sự khác biệt  $p > 0.05$ .

## 2. Đánh giá mức độ tuân thủ thuốc loãng xương biphosphonat uống hàng tháng và hàng tuần bằng thang điểm Morisky.

**Bảng 2. Điểm tuân thủ sử dụng thuốc loãng xương biphosphonat đường uống theo Morisky**

| Câu hỏi                                                        | Ibandronat |    | Alendronat |      | Tổng |      |
|----------------------------------------------------------------|------------|----|------------|------|------|------|
|                                                                | n=20       | %  | N=16       | %    | N=36 | %    |
| 1. Thường xuyên quên uống thuốc                                | 7          | 35 | 5          | 31.3 | 12   | 33.3 |
| 2. Không uống thuốc trong vòng 2 lần gần nhất                  | 3          | 15 | 3          | 18.8 | 6    | 16.7 |
| 3. Tự ý dừng thuốc mà chưa hỏi bác sĩ                          | 2          | 10 | 3          | 18.8 | 5    | 13.9 |
| 4. Quên mang thuốc khi đi du lịch                              | 4          | 20 | 2          | 12.5 | 6    | 16.7 |
| 5. Lần cuối không uống thuốc                                   | 3          | 15 | 3          | 18.8 | 6    | 16.7 |
| 6. Tự ý dừng thuốc khi cảm thấy sức khỏe tốt                   | 3          | 15 | 3          | 18.8 | 6    | 16.7 |
| 7. Cảm thấy phiền phức với việc uống thuốc của mình            | 3          | 15 | 3          | 18.8 | 6    | 16.7 |
| 8. Thường xuyên gặp khó khăn để nhớ uống tất cả các loại thuốc | 5          | 25 | 7          | 43.8 | 12   | 33.3 |

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân thường xuyên quên thuốc chung cho cả 2 loại thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất 35%.



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ tuân thủ điều trị thuốc uống biphosphonat theo nhóm thuốc uống hàng tháng và hàng tuần.**

**Nhận xét:** Tỷ lệ tuân thủ chiếm 72.3%, tỷ lệ không tuân thủ chiếm 27.8%. Tỷ lệ tuân thủ điều trị của nhóm Ibandronate và Alendronate lần lượt tương ứng là 75%, 68,7%. Tỷ lệ không tuân thủ điều trị của nhóm bệnh nhân dùng Ibandronate là 25%, của nhóm Alendronate là 31.3% (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Đánh giá mức độ tuân thủ dùng thuốc thông qua bộ câu hỏi Morisky là phương pháp có tính ứng dụng cao trên lâm sàng, tiết kiệm thời gian và chi phí [5]. Thời gian phỏng vấn trung bình khoảng 15 phút/bệnh nhân.

Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu khá lớn tuổi (tuổi trung bình  $68,3 \pm 10,6$  tuổi). Đặc điểm chung của nhóm uống thuốc loại Ibandronate và Alendronate tương đồng nhau về các đặc điểm nhân trắc và trình độ học vấn.

Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc khá cao, chiếm 72.2%, trong đó chiếm đại đa số là các bệnh nhân tuân thủ trung bình 52.8%. Theo nghiên cứu của Kristi Reynolds tiến hành trên 197 bệnh nhân mới dùng Biphosphonate điều trị loãng xương sau 3 tháng bằng thang điểm Morisky thì tỷ lệ tuân thủ kém, trung bình, cao lần lượt là 30.7%, 32.7%, and 36.7% [5] có sự tương đồng tỷ lệ không tuân thủ

Tỷ lệ không tuân thủ điều trị lần lượt ở hai nhóm Ibandronate và Alendronate là 25% và 31.3%.

Theo nghiên cứu của A Cooper từ năm 2005-2006 trên 1103 bệnh nhân kết quả tỷ lệ tuân thủ điều trị sau 6 tháng với nhóm dùng Ibandronate và Alendronate lần lượt là 56.6% và 38.6% [7] và của Cotte từ năm 2007-2008 trên 1073 bệnh nhân có kết quả tỷ lệ tuân thủ điều trị sau 12 tháng với nhóm Ibandronate và Alendronate lần lượt là 47.5% và 30.4%, cả 2 nghiên cứu cho thấy sự tuân thủ điều trị tăng lên khi dùng nhóm thuốc Ibanronate mỗi tháng. Tuy nhiên ở một nghiên cứu khác của Gold trong 4 tháng năm

2006 ở Mỹ trên 617 phụ nữ loãng xương lại cho kết quả tuân thủ điều trị kém hơn ở phụ nữ dùng Ibandronate hàng tháng so với nhóm điều trị bằng risedronate hàng tuần [8]. Các nghiên cứu này không được so sánh cùng một lúc bằng cách sử dụng cùng phương pháp nghiên cứu và vì thời gian theo dõi khác nhau, sự tác động của nhiều yếu tố đến việc tuân thủ, do đó cần tiến hành thêm các nghiên cứu đánh giá sự tuân thủ điều trị và lựa chọn điều trị.

Tỷ lệ tuân thủ khi dùng Biphosphonate loại uống hàng tháng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với hàng tuần, tuy nhiên không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê. Lí giải điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu này còn nhỏ, để khắc phục và đánh giá so sánh tốt hơn cần tiếp tục nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân nhiều hơn và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

#### V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 36 bệnh nhân loãng xương uống thuốc biphosphonat, chúng tôi ghi nhận: Tỷ lệ tuân thủ điều trị thuốc biphosphonate uống chiếm tỷ lệ cao. Trong đó tỷ lệ tuân thủ thuốc của nhóm Ibandronate là 75%, của Alendronate là 68.7%. Tỷ lệ không tuân thủ điều trị của nhóm Ibandronate là 25%, Alendronate là 31.3% còn cao. Tỷ lệ tuân thủ điều trị của nhóm thuốc uống hàng tháng cao hơn của nhóm thuốc uống hàng tuần.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Ngọc Ân (1999), “Bệnh loãng xương, Bệnh thấp khớp”, tái bản lần thứ 6, Nhà xuất bản Y học: 22-23. .

2. **Vũ Thị Thanh Thủy, Nguyễn Thị Ngọc Lan và cs (2009)**, “Bệnh loãng xương”, Chẩn đoán và điều trị những bệnh cơ xương khớp thường gặp, NXB Y học: 16-32. .
3. **Kastelan D., Lozo P., Stamenkovic D. và cộng sự. (2008)**. Ưu tiên cho bisphosphonates hàng tuần và hàng tháng trong số những bệnh nhân bị loãng xương sau mãn kinh: kết quả từ Nghiên cứu Promo của Croatia. Clin Rheumatol, **28**, 321–326.
4. **Barrett-Connor E., Wade S.W., Do T.P. và cộng sự. (2012)**. Treatment satisfaction and persistence among postmenopausal women on osteoporosis medications: 12-month results from POSSIBLE US™. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA, **23**(2), 733–741.
5. **Reynolds K., Viswanathan H.N., Muntner P. và cộng sự. (2014)**. Validation of the Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale in long-term users of bisphosphonates. Qual Life Res, **23**(7), 2109–2120.
6. **Võ Thị Dế Võ Thị Dế (2010)**. Sự tuân thủ điều trị thuốc chống kết tập tiểu cầu của bệnh nhân đặt stent động mạch vành tại Bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh năm 2007 -2008. Y học thực hành. 730: p. 34-36. .
7. **Cooper A., Drake J., Brankin E. và cộng sự. (2006)**. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study\*: RESULTS OF THE PERSIST STUDY. Int J Clin Pract, **60**(8), 896–905.
8. **Cotté F.-E., Fardellone P., Mercier F. và cộng sự. (2010)**. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int, **21**(1), 145–155.

## BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG THIỂU CƠ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN NỮ LOÃNG XƯƠNG SAU MÃN KINH

Phạm Thị Giang<sup>1</sup>, Nguyễn Mai Hồng<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

Xác định tỷ lệ thiếu cơ và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân nữ loãng xương sau mãn kinh điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai.

**Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 51 phụ nữ đã mãn kinh mắc bệnh loãng xương đến khám và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 12/2019 đến tháng 06/2020. Chẩn đoán thiếu cơ theo tiêu chuẩn của Nhóm cộng tác châu Á về thiếu cơ AWGS 2014.

**Kết quả:** Tỷ lệ thiếu cơ ở phụ nữ loãng xương sau mãn kinh, chẩn đoán theo tiêu chuẩn của AWSP 2014 là 54,9%. Bộ câu hỏi SARC-F, đo lực bóp tay, test tốc độ dáng đi là công cụ tốt để sàng lọc và đánh giá thiếu cơ. Có mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng thiếu cơ với BMI, tình trạng dinh dưỡng và nguy cơ té ngã.

**Kết luận:** Đánh giá tình trạng thiếu cơ ở bệnh nhân nữ loãng xương sau mãn kinh để có chế độ dinh dưỡng, luyện tập nhằm tăng khối lượng cơ, phòng té ngã và gãy xương.

**Từ khóa:** Thiếu cơ, phụ nữ loãng xương sau mãn kinh

### SUMMARY

#### PRELIMINARY ASSESSMENT SARCOPENIA AND ASSOCIATED

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Vũ Thư – Thái Bình

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Mai Hồng

Email: drmaihong@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.6.2020

Ngày phản biện khoa học: 26.6.2020

Ngày duyệt bài: 26.6.2020

### FACTORS IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS WOMEN

To determine the prevalence and factors associated with Sarcopenia in postmenopausal osteoporosis women in Bach Mai Hospital.

**Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study on 51 postmenopausal osteoporosis women who were diagnosed and treated at Bach Mai Hospital, from 12/2019 to 06/2020. Sarcopenia was diagnosed according to Asia Working Group for Sarcopenia AWGS.

**Result:** The percentage of sarcopenia in postmenopausal osteoporosis women, diagnosed according to the AWSP 2014 is: 54.9%. SARC-F questionnaire, grip strength, gait speed can be used to evaluate and minimize sarcopenia. There are strong correlation between sarcopenia and BMI, nutrition, fall risk.

**Conclusions:** Evaluate sarcopenia in postmenopausal osteoporosis women to provide diet, exercise to increase muscle mass, prevent falls and fractures.

**Keywords:** Sarcopenia, postmenopausal osteoporosis women

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu cơ là một rối loạn cơ xương tiến triển và toàn thể, có liên quan đến tăng nguy cơ ngã, gãy xương, tàn tật và tử vong. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu về thiếu cơ đã được tiến hành và công bố. Tại Việt Nam, thiếu cơ vẫn chưa được quan tâm, và các nghiên cứu cũng chưa có nhiều. Đặc biệt, chưa có đề tài nào nghiên cứu cụ thể về tình trạng loãng xương và thiếu cơ trên nhóm đối

tượng có nguy cơ cao là phụ nữ sau mãn kinh. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu:

- *Bước đầu đánh giá tình trạng thiếu cơ ở bệnh nhân nữ loãng xương sau mãn kinh.*
- *Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tình trạng thiếu cơ ở nhóm đối tượng trên.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- + Tiêu chuẩn lựa chọn:
  - Bệnh nhân nữ, đã mãn kinh
  - Được chẩn đoán xác định loãng xương theo tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO.
  - Có khả năng nghe hiểu, trả lời phỏng vấn và tham gia các bài kiểm tra vận động.
  - Đồng ý tham gia nghiên cứu.
- + Tiêu chuẩn loại trừ:
  - Bệnh nhân mắc các bệnh liên quan tới chuyển hóa xương và các yếu tố có thể ảnh hưởng đến mật độ xương: bệnh lý nội tiết (cường giáp, cường cận giáp, suy giáp, Cushing, đái tháo đường), bệnh lý tiêu hóa (sau cắt dạ dày, ruột, rối loạn tiêu hóa kéo dài, xơ gan), suy thận, viêm khớp mạn tính, bệnh hệ thống (viêm cột sống dính khớp, viêm khớp dạng thấp...).

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu được thăm khám và hỏi bệnh tiến hành theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

### 2.3. Các biến số nghiên cứu:

- Tuổi.
- Số năm đã mãn kinh.
- Chỉ số khối cơ thể BMI đánh giá theo tiêu chuẩn dành cho người châu Á.
- Mật độ xương (đo bằng máy DXA HOLOGIC tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, bình thường T-score  $\geq$  - 1SD, thiếu xương: T - score dưới

- 1SD đến - 2,5SD, loãng xương T - score dưới - 2,5SD).

- Chỉ số khối cơ xương SMI (đo bằng máy DXA HOLOGIC tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, thiếu cơ: SMI < 5,4 kg/m<sup>2</sup>, không thiếu cơ: SMI  $\geq$  5,4 kg/m<sup>2</sup>) [1].

- Lực cơ tay đo bằng áp lực kế cầm tay CAMRY HO-101 (đo mỗi tay hai lần, lấy giá trị cao nhất, đơn vị tính là kg, bình thường:  $\geq$  18kg, thấp < 18kg) [1]

- Test tốc độ dáng đi (những người tham gia được yêu cầu đi bộ nhanh nhất có thể mà vẫn thấy an toàn thời gian tính theo đơn vị giây, chậm: < 0,8 m/s, bình thường:  $\geq$  0,8 m/s) [1]

- Bệnh nhân được đánh giá sơ bộ tình trạng thiếu cơ bằng bảng câu hỏi SARC-F (khỏe mạnh: 0-3 điểm, có triệu chứng của thiếu cơ: 4-10 điểm)

- Đánh giá nguy cơ ngã (đánh giá bằng bộ câu hỏi 21 câu hỏi Twenty one – item fall rick Index, tổng điểm < 10 là nguy cơ ngã thấp,  $\geq$  10 là nguy cơ ngã cao)

- Đánh giá tình trạng dinh dưỡng bằng bộ câu hỏi MNA (suy dinh dưỡng 0-7 điểm, có nguy cơ suy dinh dưỡng 8-11 điểm, bình thường 12-14 điểm)

**1.4. Xử lý số liệu:** Các số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm tình trạng thiếu cơ ở bệnh nhân nữ loãng xương sau mãn kinh.

Mẫu nghiên cứu chúng tôi thu được là 51 bệnh nhân, trong đó có 28 bệnh nhân bị thiếu cơ và 23 bệnh nhân không bị thiếu cơ.

#### 3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu.

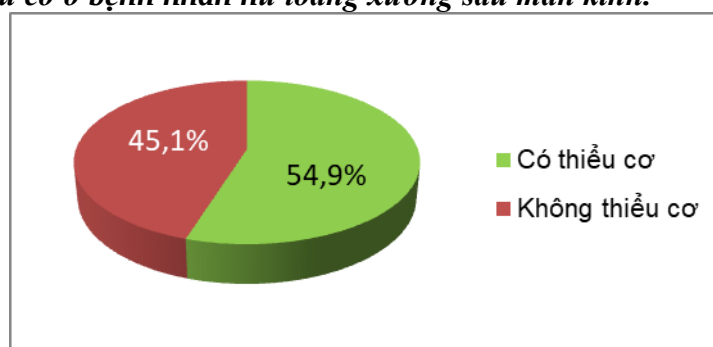
**Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu.**

| Đặc điểm                  |                   | Thiếu cơ |         | Không thiếu cơ |         | p      |
|---------------------------|-------------------|----------|---------|----------------|---------|--------|
|                           |                   | n        | Tỷ lệ % | n              | Tỷ lệ % |        |
| <b>Tuổi</b>               | 50 – 59           | 9        | 69,2    | 4              | 30,8    | > 0,05 |
|                           | 60 – 69           | 12       | 69,2    | 7              | 36,8    |        |
|                           | 70 – 79           | 7        | 46,7    | 8              | 53,3    |        |
|                           | ≥ 80              | 0        | 0,0     | 4              | 100     |        |
| <b>Số năm đã mãn kinh</b> | < 5 năm           | 6        | 75,0    | 2              | 25,0    | > 0,05 |
|                           | 5 – 10 năm        | 4        | 66,7    | 2              | 33,3    |        |
|                           | > 10 năm          | 18       | 48,6    | 19             | 51,4    |        |
| <b>BMI</b>                | Thiếu cân         | 6        | 100,0   | 0              | 0,0     | <0,01  |
|                           | Bình thường       | 21       | 56,8    | 16             | 43,2    |        |
|                           | Thừa cân, béo phì | 1        | 12,5    | 7              | 87,5    |        |
| <b>Dinh dưỡng</b>         | Bình thường       | 8        | 29,6    | 19             | 70,4    | <0,01  |
|                           | Có nguy cơ        | 13       | 76,5    | 4              | 23,5    |        |
|                           | Suy dinh dưỡng    | 7        | 100     | 0              | 0,0     |        |

Trong tổng số 51 đối tượng nghiên cứu, có 13 bệnh nhân thuộc nhóm tuổi 50-59, trong đó có 69,2% bệnh nhân bị thiếu cơ, tỷ lệ này ở nhóm tuổi 60-69 là 69,2%, nhóm tuổi 70-79 là 46,7%, trên 80 là 0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%. Đối tượng tham gia nghiên cứu đa phần đã mãn kinh trên 10 năm, tỷ lệ thiếu cơ trong nhóm mãn kinh < 5 năm là 75%, mãn kinh từ 5-10 năm là 66,7%, mãn kinh trên 10 năm là 48,6%. Tỷ lệ thiếu cơ trong nhóm

bệnh nhân thiếu cân, có BMI < 18,5 là 100%, trong nhóm có BMI bình thường là 56,8%, nhóm thừa cân và béo phì là 12,5%. Sự khác biệt về tỷ lệ thiếu cơ giữa các nhóm BMI rất có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99%. Trong nhóm bệnh nhân có tình trạng dinh dưỡng bình thường, tỷ lệ thiếu cơ chỉ chiếm 29,6%, trong khi tỷ lệ thiếu cơ ở nhóm có nguy cơ suy dinh dưỡng và nhóm suy dinh dưỡng lần lượt là 76,5% và 100%.

### 3.1.2 Tỷ lệ thiếu cơ ở bệnh nhân nữ loãng xương sau mãn kinh.

**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ thiếu cơ ở bệnh nhân nữ loãng xương sau mãn kinh.**

Số bệnh nhân bị thiếu cơ trong nghiên cứu là 28 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 54,90%. Số bệnh nhân không bị thiếu cơ là 23 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 45,10%.

### 3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng thiếu cơ ở bệnh nhân nữ loãng xương sau mãn kinh.

#### 3.2.1 Mối tương quan giữa điểm SARC-F và thiếu cơ.

**Bảng 3.2. Mối tương quan giữa điểm SARC-F và thiếu cơ.**

| Yếu tố liên quan |            | Thiếu cơ |      | Không thiếu cơ |      | p      |
|------------------|------------|----------|------|----------------|------|--------|
|                  |            | n        | %    | n              | %    |        |
| SARC-F           | 0 – 3 điểm | 4        | 22,2 | 14             | 77,8 | < 0,01 |
|                  | 4-10 điểm  | 24       | 72,7 | 9              | 27,3 |        |

Tỷ lệ bị thiếu cơ ở nhóm có điểm SARC-F < 4 điểm là 22,2%, còn ở nhóm có điểm SARC-F  $\geq$  4 điểm là 72,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99%.

#### 3.2.2. Mối liên quan giữa lực bóp tay và thiếu cơ.

**Bảng 3.3. Mối liên quan giữa lực bóp tay và thiếu cơ.**

| Yếu tố liên quan |             | Thiếu cơ |      | Không thiếu cơ |      | p       | Tỷ suất chênh OR | Khoảng tin cậy CI 95% |
|------------------|-------------|----------|------|----------------|------|---------|------------------|-----------------------|
|                  |             | n        | %    | n              | %    |         |                  |                       |
| Lực bóp tay      | Bình thường | 5        | 21,7 | 18             | 78,3 | < 0,001 | 16,560           | 4,147-66,125          |
|                  | Thấp        | 23       | 82,1 | 5              | 17,9 |         |                  |                       |

Tỷ lệ bị thiếu cơ ở nhóm có lực bóp tay thấp (< 18kg) là 82,1%, còn ở nhóm có lực bóp tay bình thường ( $\geq$  18 kg) là 78,3%, khả năng mắc thiếu cơ ở nhóm có lực bóp tay thấp gấp 16,5 lần nhóm có lực bóp tay bình thường. Sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%

#### 3.2.3. Mối liên quan giữa tốc độ đi bộ và thiếu cơ

**Bảng 3.4. Mối liên quan giữa tốc độ đi bộ và thiếu cơ**

| Yếu tố liên quan |             | Thiếu cơ |      | Không thiếu cơ |      | p      | Tỷ suất chênh OR | Khoảng tin cậy CI 95% |
|------------------|-------------|----------|------|----------------|------|--------|------------------|-----------------------|
|                  |             | n        | %    | n              | %    |        |                  |                       |
| Tốc độ đi bộ     | Bình thường | 7        | 28,0 | 18             | 72,0 | < 0,01 | 10,80            | 2,917-39,986          |
|                  | Chậm        | 21       | 80,8 | 5              | 19,2 |        |                  |                       |

Nhóm bệnh nhân có tốc độ đi bộ bình thường ( $\geq$  0,8m/s) có tỷ lệ bị thiếu cơ là 28,0%, còn ở nhóm có tốc độ đi bộ thấp (<0,8 m/s) là 80,8%, khả năng mắc thiếu cơ ở nhóm có tốc độ đi bộ chậm gấp 10,8 lần nhóm có tốc độ đi bộ bình thường. Sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99%.

#### 3.2.4. Mối tương quan giữa thiếu cơ và nguy cơ té ngã.

**Bảng 3.5. Mối tương quan giữa thiếu cơ và nguy cơ té ngã.**

| Tình trạng     | Nguy cơ ngã cao |      | Nguy cơ ngã thấp |      | p      | Tỷ suất chênh OR | Khoảng tin cậy CI 95% |
|----------------|-----------------|------|------------------|------|--------|------------------|-----------------------|
|                | n               | %    | n                | %    |        |                  |                       |
| Thiếu cơ       | 20              | 71,4 | 8                | 28,6 | < 0,01 | 5,714            | 1,706-19,139          |
| Không thiếu cơ | 7               | 30,4 | 16               | 69,6 |        |                  |                       |

Trong nhóm bệnh nhân bị thiếu cơ, tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ ngã cao là 74,1%. Tỷ lệ này trong nhóm bệnh nhân không bị thiếu cơ là 33,3%. Khả năng bị ngã ở nhóm bệnh nhân bị thiếu cơ cao gấp 5,7 lần so với nhóm không bị thiếu cơ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99%.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thiếu cơ ở phụ nữ loãng xương sau mãn kinh tại bệnh viện Bạch Mai là 54,9%. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Mariann C. Wash tại Mỹ, trên 131 phụ nữ tiền mãn kinh và 82 phụ nữ mãn kinh cho kết quả: ở phụ nữ loãng xương tiền mãn kinh, tỷ lệ mắc thiếu cơ là 12,5%, phụ nữ mãn kinh, tỷ lệ thiếu cơ là 25% đối với những người bị thiếu xương và 50% đối với những người bị loãng xương [2]. Còn trong cộng đồng người cao tuổi, theo Hui Wang, tỷ lệ bị thiếu cơ chung là 10,5% (8,4% ở nam và 12,5% ở nữ) [3]. Sự chênh lệch này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi không lấy trong cộng đồng mà chỉ lấy những phụ nữ sau mãn kinh bị loãng xương. Nguy cơ thiếu cơ tỷ lệ nghịch với BMI, và liên quan chặt chẽ đến tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của I.Ozola Zalitea: những bệnh nhân có cân nặng bình thường (BMI 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>) tỷ lệ mắc thiếu cơ dao động từ 29,7 đến 65%, ở những bệnh nhân thừa cân hoặc béo phì (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) là 16,2% [4], và nghiên cứu của E Perissinotto: phụ nữ trong nhóm BMI <22 và/hoặc Albumin <40 g/l có nguy cơ thiếu cơ cao gấp 2,6 lần nhóm còn lại [5]

Theo kết quả nghiên cứu, SARC-F là công cụ đánh giá tốt, với điểm cut-off là 4, sự khác biệt về tỷ lệ thiếu cơ rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Theo nghiên cứu của Michael Drey năm 2019, SARC-F là một công cụ sàng lọc được khuyến cáo cho bệnh thiếu cơ, với độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 67% [6]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Takeshi Kera trên 1060 người cao tuổi trong cộng đồng tại Nhật Bản, SARC-F có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 3,9% và 97,3%. Do độ nhạy thấp nên tác giả khuyến cáo nên sử dụng trong các quần thể được chọn, chẳng hạn như người lớn trong bệnh viện hoặc viện dưỡng lão [7], phù hợp với địa điểm nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu này, lực bóp tay và test tốc độ đáng đi là những công cụ đánh giá tốt thiếu cơ. Khả năng mắc thiếu cơ ở nhóm có tốc độ đi bộ chậm khi đánh giá test tốc độ đáng đi cao gấp 10,8 lần nhóm có tốc độ đi bộ bình thường và khả năng bị thiếu cơ ở nhóm có lực bóp tay thấp cao gấp 16,5 lần so với nhóm có lực bóp tay bình thường ( $p < 0,01$ ). Kết quả này phù hợp với một nghiên cứu thuần tập trên 590 phụ nữ sau mãn kinh ở Phần Lan, kết luận rằng: lực bóp tay là phép đo quan trọng nhất để tiết lộ mối liên quan giữa thiếu cơ và loãng xương, ngã và gãy xương [8]. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cho thấy khả năng ngã ở nhóm bị thiếu cơ cũng cao gấp 5,7 lần nhóm không bị thiếu cơ. Thiếu cơ làm tăng nguy cơ ngã cũng đã được thể hiện trong nghiên cứu của Francesco Landi: những người bị thiếu cơ có nguy cơ bị ngã cao hơn 3,23 lần so với những người không bị thiếu cơ [9]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã góp phần chứng minh: khi khối lượng cơ và chất lượng cơ



suy giảm, sức mạnh của cơ thể hiện qua lực bóp tay và tốc độ đi bộ của chân cũng suy giảm tương ứng, làm tăng nguy cơ té ngã, có thể dẫn đến tàn tật và tử vong của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện sự tương quan giữa thiếu cơ với các yếu tố: tuổi, số năm mãn kinh như một số nghiên cứu trước đó, có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn, chúng tôi sẽ tiếp tục tiến hành nghiên cứu để đánh giá thêm.

## V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ thiếu cơ ở phụ nữ loãng xương sau mãn kinh, chẩn đoán theo tiêu chuẩn của AWSP 2014 khá cao: 54,9%. Có mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng thiếu cơ với BMI, tình trạng dinh dưỡng và nguy cơ té ngã. Nguy cơ té ngã ở bệnh nhân thiếu cơ cao gấp 5,7 lần bệnh nhân bị thiếu cơ.

- Bộ câu hỏi SARC-F, đo lực bóp tay, test tốc độ dáng đi có mối tương quan chặt chẽ với thiếu cơ, là công cụ tốt để sàng lọc và đánh giá thiếu cơ. Bệnh nhân có tốc độ đi bộ < 0,8 m/s có khả năng mắc thiếu cơ cao gấp 10,8 lần, bệnh nhân có lực bóp tay < 18kg có khả năng bị thiếu cơ cao gấp 16,5 lần bình thường.

- Cần đánh giá tình trạng thiếu cơ, dinh dưỡng, loãng xương, đưa ra hướng điều trị, chế độ dinh dưỡng, luyện tập để giảm nguy cơ ngã và gãy xương nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống cho người có tuổi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chen LK, Liu LK, Woo J et al**, Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia, *J Am Med Dir Assoc* (2014), 15: 95–101.
2. **Mariann C. Wash, Gary R. Hunter**, Margaret Barbara Livingstone, Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density, *Osteoporosis International*, (2006), Vol 17:1, pp 61-67.
3. **Hui Wang et al**, Prevalence of Sarcopenia and Associated Factors in Community-dwelling Elderly Populations in Chengdu China, *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2019 Mar;50(2):224-228.
4. **I.Ozola Zalitea, R.Zykusb, M.Francisco Gonzalez et al**, Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review, *Pancreatology*, Volume 15, Issue 1, January–February 2015, Pages 19-24.
5. **A Coin, E Perissinotto, et el**, Predictors of low bone mineral density in the elderly: the role of dietary intake, nutritional status and sarcopenia, *European Journal of Clinical Nutrition* volume 62, 2008, pages 802–809.
6. **Michael Drey et el**, German Version of SARC-F: Translation, Adaption, and Validation, *jamda*.2019.12.011
7. **Takeshi Kera et el**, Limitations of SARC-F in the diagnosis of sarcopenia in community-dwelling older adults, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Volume 87, March–April 2020
8. **Samu Sjöblom**, Juha Suuronen et al, Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia, *Maturitas*, (2013), Vol 75.2, pp 175-180.
9. **Francesco Landi et el**, Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iLSIRENTE study, *Clinical Nutrition* Volume 31, Issue 5, October 2012, Pages 652-658.