

HỘI CHỨNG HOẠT HÓA ĐẠI THỰC BÀO Ở TRẺ EM CHẨN ĐOÁN SỚM - ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG

Lê Quỳnh Chi*, Phan Thị Thúy Ngân*

TÓM TẮT

Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (Macrophage activation syndrome - MAS) là một tình trạng đe dọa tính mạng, và nó là một dạng hoạt hóa đại thực bào lymphohistiocytosis lymphophagocytic (HLH). Các biểu hiện lâm sàng bao gồm sốt cao dai dẳng kéo dài, gan lách hạch to, biểu hiện xuất huyết và các biểu hiện lâm sàng giống như nhiễm trùng huyết. Từ các đặc điểm lâm sàng, thường rất khó để phân biệt giữa nhiễm trùng huyết thực sự, đợt bùng phát bệnh hoặc hội chứng hoạt hóa đại thực bào MAS. Mặc dù các xét nghiệm về cận lâm sàng tương tự như những dấu hiệu của rối loạn đông máu nội mạch lan tỏa, giảm các tế bào máu, rối loạn đông máu, giảm fibrinogen máu, và d-dimer tăng, nó cũng có thể là giai đoạn muộn của hội chứng hoạt hóa đại thực bào. Hiện tại, MAS vẫn còn bị bỏ sót chẩn đoán hoặc chẩn đoán muộn, dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao. Trong bài báo này chúng tôi tổng hợp các triệu chứng lâm sàng, các bất thường về xét nghiệm ở MAS, để cung cấp một số điểm lưu ý chẩn đoán sớm. Hiện nay, đã có các tiêu chuẩn chẩn đoán cho HLH, viêm khớp tự phát thiếu niên hệ thống liên quan đến MAS, và Lupus ban đỏ hệ thống liên quan đến MAS. Do đó, dựa trên các tiêu chuẩn chẩn đoán thích hợp để áp dụng là điều cần thiết bởi vì

không phải tất cả các tiêu chí này đều phù hợp với tất cả các bệnh tự miễn.

Từ khóa: hội chứng hoạt hóa đại thực bào, viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống, Lupus ban đỏ hệ thống, chẩn đoán sớm.

SUMMARY

MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN CHILDREN EARLY DIAGNOSIS – SUCCEEDED TREATMENT

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. This literature review was conducted in the context of the clinical manifestations and the laboratory abnormalities in MAS, which might provide some clues for an early diagnosis. The best ways for an early recognition and a satisfactory diagnosis were based on the relative changes in the overall parameters from the baseline, together with a thorough and continuous physical

*Khoa Dị ứng – Miễn dịch – Khớp Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quỳnh Chi

Email: quynhchileviet@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

examination for these kinds of patients. At present, diagnostic criteria have been proposed for HLH, MAS-associated systemic juvenile idiopathic arthritis, and an MAS-associated systemic lupus erythematosus. Therefore, selecting the proper diagnostic criteria for use is essential because not all of the criteria are suitable for every autoimmune disease

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis, systemic juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, early diagnosis.

I. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng kích hoạt đại thực bào (Macrophage activation syndrome - MAS) là một biến chứng đe dọa tính mạng, cần được chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời và phù hợp với các biểu hiện của mỗi cá thể. Đây là một rối loạn liên quan đến hội chứng thực bào tế bào máu HLH, bao gồm HLH nguyên phát và HLH thứ phát. HLH nguyên phát hoặc HLH gia đình là một bệnh di truyền, trong khi HLH thứ phát được kích hoạt bởi các bệnh khác, bao gồm bệnh lý nhiễm trùng, bệnh ác tính và bệnh tự miễn. MAS là một hội chứng HLH thứ phát, có liên quan đến các bệnh lý tự miễn. Các bệnh tự miễn phổ biến nhất liên quan đến MAS là viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống (systemic juvenile idiopathic arthritis – sJIA), tiếp đến là bệnh lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE), bệnh Kawasaki, và bệnh viêm da cơ thiếu niên (juvenile dermatomyositis - JDM) [1]. MAS xảy ra do mất cân bằng của hệ thống miễn dịch, sự tăng kích thích các tế bào miễn dịch liên tiếp. Các triệu chứng của MAS rất giống với các triệu chứng của bệnh tự miễn hoạt động, hoặc bệnh cảnh nhiễm trùng huyết nặng. Do đó, rất khó để dễ dàng nhận ra chẩn đoán

MAS. Việc điều trị thường bị trì hoãn, dẫn đến tỷ lệ tử vong tăng cao. Các bệnh nhân mắc hội chứng MAS có các dấu hiệu và triệu chứng kinh điển của bệnh là sốt cao dai dẳng, gan lách hạch to, các biểu hiện xuất huyết. Xét nghiệm cho thấy giảm các dòng tế bào máu, rối loạn đông máu, tăng ferritin máu. Những đặc điểm nổi bật này thường xảy ra trong giai đoạn muộn của MAS, gây ra sự chậm trễ chẩn đoán, và dẫn đến một kết quả tồi tệ hơn. Do đó, việc nhận biết sớm MAS là rất quan trọng. Đây là chìa khóa để cải thiện tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân mắc hội chứng hoạt hóa đại thực bào [2] [3].

Mục đích của bài báo này nhằm đưa ra các triệu chứng lâm sàng giai đoạn sớm, những thay đổi về các xét nghiệm cận lâm sàng trong giai đoạn đầu của MAS, điểm quan trọng là phải chú ý phát hiện các dấu hiệu cần nghi ngờ về hội chứng MAS, tổng hợp các dấu hiệu lâm sàng, các bất thường về xét nghiệm, và do đó sẽ sớm đưa ra được các quyết định quan trọng.

II- DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mắc bệnh thực tế của MAS trong các bệnh thấp khớp vẫn còn chưa rõ, do chưa được chẩn đoán. Hầu hết các nghiên cứu đều chẩn đoán MAS dựa theo các tiêu chuẩn chẩn đoán của HLH-2004 hoặc các tiêu chí được đề xuất bởi Ravelli [4]. Ước tính tỷ lệ mắc hội chứng hoạt hóa đại thực bào ở các bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống ~ 10%, tăng đến 40% ở các bệnh nhân chỉ biểu hiện thay đổi về các xét nghiệm cận lâm sàng, cho thấy bằng chứng về hội chứng MAS chỉ xảy ra tại tủy xương [5]. Tỷ lệ mắc hội chứng hoạt hóa đại thực bào MAS trong SLE thay đổi từ 0,9% đến 4,6% và tăng lên 9,4% ở những bệnh nhân

này bị rối loạn chức năng gan. Sự xuất hiện của hội chứng thực bào tế bào máu không liên quan đến mức độ nặng của bệnh lupus. Tần suất mắc hội chứng thực bào tế bào máu trong bệnh Kawasaki thấp hơn trong bệnh viêm khớp thiếu niên và bệnh lupus, ước tính khoảng 1.1%. Tỷ lệ tử vong thay đổi tùy từng trung tâm, sự hiểu biết về bệnh này. Các báo cáo trước đây cho thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống thay đổi từ 8% - 23%, tỷ lệ tử vong ở bệnh lupus ban đỏ là 5%-35% [6]. Tỷ lệ tử vong này ở người lớn cao hơn, khoảng 50%.

III-CƠ CHẾ BỆNH SINH

Cơ chế bệnh sinh của hội chứng hoạt hóa đại thực bào hiện chưa rõ bởi vì đặc điểm lâm sàng của hội chứng hoạt hóa đại thực bào khá giống với HLH gia đình và có thể có một số cơ chế có liên quan giữa hai hội chứng này. Biểu hiện về sự bất thường của các tế bào máu, giảm hoạt động của các tế bào NK trên các bệnh nhân có hội chứng hoạt hóa đại thực bào thứ phát sau các bệnh nền như viêm khớp tự phát thiếu niên trong nhiều nghiên cứu. Những bất thường này xảy ra do các biến thể protein của các gen khác nhau bao gồm PRF1, MUNC13-14, STX11, STXBP2, LYST, and RAB27A, liên quan đến con đường gây độc tế bào qua trung gian các tế bào hạt. Đột biến dị hợp tử ở một số gen này có thể liên quan với sự phát triển của hội chứng hoạt hóa đại thực bào MAS, đặc biệt nếu có yếu tố thúc đẩy như nhiễm trùng. Hơn nữa tình trạng tăng viêm đặc biệt trong viêm khớp thiếu niên thể hệ thống làm tăng nồng độ IL6. Điều này đã được chứng minh là một yếu tố góp phần cho làm giảm thoát qua hoạt động gây độc tế bào của các tế bào NK. Các cơ chế chính của hội chứng hoạt hóa đại thực bào MAS có thể được kích hoạt

bởi sự gia tăng các hoạt động mức độ cao của bệnh tự miễn hoặc các tác nhân nhiễm trùng, dẫn đến kích hoạt phản ứng miễn dịch kéo dài, chủ yếu là do các tế bào Tc gây độc và các đại thực bào. Bất kỳ sự khiếm khuyết trong việc chấm dứt các phản ứng miễn dịch đều dẫn đến tăng nồng độ các cytokine trong máu hoặc dẫn đến cơn bão cytokine. Những cytokine này bao gồm interferon gamma ($IFN\gamma$), $TNF\alpha$, IL-2, IL-1, IL-6, IL-18, cũng như yếu tố kích thích dòng đại thực bào - yếu tố M-CSF. Một nghiên cứu trước đây cũng đã chứng minh nồng độ tăng cao đáng kể của $IFN\gamma$ và chemokine gây ra bởi $IFN\gamma$, chemokine (C-X-C motif) phối tử 9 (CXCL9), trong bệnh nhân SJIA bị MAS và bệnh nhân HLH thứ phát khác, trong khi nồng độ của chúng là bình thường trong cả SJIA hoạt động không có hội chứng MAS và SJIA không hoạt động [3].

Một số nghiên cứu trước đây đã chứng minh được có thay đổi của các cytokine trong khi xảy ra MAS và điều này dẫn đến sự nghi ngờ về bệnh lý SJIA liên quan tới MAS. Tỷ lệ IL18/ IFN gamma giảm đi càng làm tăng sự nghi ngờ về sự xuất hiện của MAS trong SJIA. Ngoài ra, Shimizu và cộng sự cũng báo cáo rằng nhiều bệnh nhân SJIA có nồng độ IL18 tăng cao, đặc biệt với nồng độ > 47750 pg/ml, có nguy cơ cao xuất hiện MAS. Theo dõi nồng độ IL18 trong cơ thể có lợi ích nhằm tiên đoán khả năng xuất hiện MAS [7].

IV. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM, CHẨN ĐOÁN SỚM

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. 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 đợt hoạt động của một số bệnh như sJIA, SLE và MAS, tuy nhiên nặng hơn khi xảy ra MAS. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu của Kosstik và cộng sự, các triệu chứng này mặc dù có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu rất thấp [8].

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. Ngoài ra bệnh nhân cũng có thể kích thích, li bì, hôn mê, đau đầu. Những triệu chứng liên quan đến thần kinh trung ương này được quan sát thấy trong MAS sớm và rõ ràng hơn so với sJIA, SLE giai đoạn hoạt động, tuy nhiên các triệu chứng này không được coi là các dấu hiệu khởi phát và là triệu chứng để chẩn đoán sớm của MAS. Các biểu hiện xuất huyết thường được thấy ở MAS toàn thể (khoảng 20%) từ các triệu chứng bầm tím tới chảy máu niêm mạc, xuất huyết tiêu hóa và đông máu nội mạch lan tỏa. Các ca bệnh MAS nặng cần nhập viện tại các đơn vị ICU khi có suy đa tạng (tim, phổi, thận...). Những dấu hiệu này thường thấy ở giai đoạn muộn của MAS. Khi xảy ra MAS tất cả các triệu chứng lâm sàng không cùng xuất hiện một lúc, mà có thể 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. 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 mặc dù đôi khi chúng rất hữu ích để

tiên lượng bệnh. Ngoài ra, các triệu chứng của MAS rất khó phân biệt với các biểu hiện giống như đợt cấp của JIA thể hệ thống hay tình trạng nhiễm trùng huyết [6]. Vì vậy, trên một bệnh nhân mắc bệnh lý tự miễn có nguy cơ MAS, xuất hiện tình trạng sốt cao liên tục, gan lách to, hạch to toàn thân, rối loạn chức năng hệ thần kinh và các biểu hiện xuất huyết chúng ta cần nghĩ đến hội chứng MAS và làm thêm các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán bệnh.

Sự thay đổi trong các xét nghiệm cùng với phát hiện các dấu hiệu lâm sàng sớm khi khởi phát MAS rất quan trọng để có thể chẩn đoán sớm MAS. Các chỉ số xét nghiệm bao gồm tiểu cầu, AST, ALT, ferritin, LDH, Triglycerid và d-dimer thay đổi > 50% giữa trước MAS và khi khởi phát MAS. Ngoài ra, sự giảm tương đối số lượng tiểu cầu là dấu hiệu có giá trị để phân biệt giữa khởi phát MAS và đợt hoạt động của bệnh. Thiếu máu là triệu chứng ở các đợt bệnh hoạt động hoặc khởi phát MAS, nhưng tỷ lệ phần trăm sự thay đổi Hb nhỏ hơn so với các thông số khác [6]. Tăng cao ferritin huyết tương cũng là một dấu ấn sinh học quan trọng chẩn đoán MAS. Vì vậy, định lượng nồng độ ferritin huyết tương được sử dụng để sàng lọc bệnh nhân có nguy cơ phát triển MAS [9]. Bằng chứng về thực bào máu khi sinh thiết tủy xương, hạch bạch huyết, lách hoặc bất kỳ cơ quan nào khác của bệnh nhân, cũng là một đặc điểm của MAS. Khoảng 60% bệnh nhân sJIA đã chứng minh có hiện tượng thực bào máu khi sinh thiết tủy xương và ~ 30% trong số những bệnh nhân này cho thấy thực bào máu khi sinh thiết các hạch bạch huyết và/hoặc gan [6]. Do đó, khi không thể phát hiện thực bào máu qua sinh thiết tủy xương, hạch bạch huyết hoặc gan của bệnh nhân thì

cũng không loại trừ chẩn đoán MAS, đặc biệt là giai đoạn đầu của MAS.

V- CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán sớm và điều trị ban đầu kịp thời là cả hai yếu tố chính để có một kết quả điều trị hiệu quả. Tuy nhiên, các triệu chứng của MAS tương tự như triệu chứng đợt hoạt động của bệnh và nhiễm trùng huyết, khiến cho việc chẩn đoán sớm trở nên khó khăn. Vì MAS là một tập hợp con của HLH, một số bác sĩ vẫn sử dụng tiêu chí HLH-2004 để

chẩn đoán MAS. Tuy nhiên, tiêu chí HLH-2004 không phù hợp với bệnh nhân mắc bệnh tự miễn, đặc biệt là đối với những bệnh nhân sJIA.

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. Họ đồng thuận đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán MAS như sau (bảng 1) [2]

Bảng 1: Tiêu chuẩn chẩn đoán MAS ở bệnh nhân JIA thể hệ thống [2]

Trẻ mắc/người 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	≤ 181 G/L
AST	>48 UI/l
Triglycerid	>156 mg/dl
Fibrinogen	≤ 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 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.

Trên thực tế, mặc dù có nhiều hướng dẫn chẩn đoán hội chứng MAS, đặc biệt khi có các bệnh nền khác nhau, cách tốt nhất để nhận biết và chẩn đoán sớm là thăm khám kỹ, liên tục và nghĩ đến biến chứng MAS khi có những triệu chứng lâm sàng gợi ý trên ở những bệnh nhân này là rất quan trọng, từ đó tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán MAS đặc biệt là xét nghiệm

ferritin trong máu. Kết hợp chặt chẽ giữa thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng này giúp các bác sĩ chẩn đoán và điều trị sớm MAS, dẫn đến cải thiện kết quả điều trị của bệnh.

VI- ĐIỀU TRỊ

Nền tảng chính trong điều trị MAS là liệu pháp glucocorticoid. Hầu hết bắt đầu bằng methylprednisolone tiêm tĩnh mạch 30 mg/kg/liều (tối đa 1g) trong 1-3 ngày. Nếu bệnh nhân đáp ứng tốt, giảm liều methylprednisolon 2-3 mg/kg/ ngày. Nếu tình trạng lâm sàng của bệnh nhân ổn định, chuyển prednisolone đường uống. Những bệnh nhân không đáp ứng, nên sử dụng liệu

pháp bổ sung Cyclosporin A 2-7 mg/kg/ngày [11].

Bệnh nhân kháng trị với corticosteroid và cyclosporin A, nên cân nhắc điều trị theo phác đồ HLH-2004, bao gồm etoposide (hoặc VP16). Etoposide không được khuyến cáo là liệu pháp đầu tiên cho MAS, vì các tác dụng phụ nghiêm trọng [12]. Bệnh nhân mắc MAS kháng trị, suy gan, suy thận, dùng thuốc chống tế bào tuyến ức (ATG).

Phương pháp điều trị khác, bao gồm immunoglobulin tiêm tĩnh mạch, cyclophosphamide và trao đổi huyết tương mang lại kết quả không nhất quán. Gần đây, đã có nhiều báo cáo về việc sử dụng các liệu pháp sinh học cho MAS như Anakinra, Canakinumab, Tocilizumab, mặc dù chỉ có dữ liệu hạn chế trong điều trị tình trạng sJIA liên quan đến MAS. Cần theo dõi các biến chứng không mong muốn phát sinh sau khi điều trị thuốc sinh học cho những bệnh nhân này [13].

VII- KẾT LUẬN

Mặc dù các triệu chứng lâm sàng của MAS và các đợt hoạt động của các bệnh tự miễn khá giống nhau. Tuy nhiên một số đặc điểm lâm sàng gợi ý sốt cao liên tục, gan lách to, hạch to toàn thân, rối loạn chức năng hệ thần kinh và các biểu hiện xuất huyết và đặc biệt là sự thay đổi của một số chỉ số xét nghiệm như giảm các dòng tế bào máu, tăng men gan, LDH, triglycerid, D-dimer và thụ thể hòa tan IL2 (CD25 hòa tan), hình ảnh thực bào khi chọc hút hoặc sinh thiết tủy xương, hạch và đặc biệt là tăng ferritin trong máu có thể giúp các bác sĩ chẩn đoán sớm MAS. Từ đó sử dụng các bộ tiêu chuẩn chẩn đoán MAS trong các bệnh tự miễn khác nhau có thể giúp chúng ta chẩn đoán được MAS

sớm hơn, từ đó đưa ra quyết định điều trị kịp thời và cải thiện tiên lượng bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lin C.-I., Yu H.-H., Lee J.-H., et al. (2012).** Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*, **31**(8), 1223–1230.
2. **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 & Rheumatology (Hoboken, NJ)*, **68**(3), 566–576.
3. **Lerkvaleekul B. and Vilaiyuk S. (2018).** Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*, **10**, 117–128.
4. **Ravelli A., Magni-Manzoni S., Pistorio A., et al. (2005).** Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*, **146**(5), 598–604.
5. **Behrens E.M., Beukelman T., Paessler M., et al. (2007).** Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, **34**(5), 1133–1138.
6. **Minoia F., Davi S., Horne A., et al. (2014).** Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of

- 362 patients. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ), **66**(11), 3160–3169.
7. **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*, **160**(2), 277–281.
8. **Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V., et al. (2015).** Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **44**(4), 417–422.
9. **Emmenegger U., Reimers A., Frey U., et al. (2002).** Reactive Macrophage Activation Syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss medical weekly*, **132**, 230–6.
10. **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.
11. **Ravelli A., De Benedetti F., Viola S., et al. (1996).** Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr*, **128**(2), 275–278.
12. **Ravelli A., Grom A.A., Behrens E.M., et al. (2012).** Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*, **13**(4), 289–298.
13. **Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J., et al. (2018).** Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, **70**(3), 409–419.

KHẢO SÁT CHỈ SỐ TEI THẤT TRÁI BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER TIM Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Hoàng Trung Dũng*, Bùi Hải Bình*, Đoàn Văn Đệ**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát chỉ số Tei thất trái ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (VKDT) và tìm hiểu mối liên quan chỉ số Tei thất trái với nồng độ CRP huyết thanh. **Đối tượng và phương pháp:** 122 BN VKDT và 51 người bình thường được khảo sát chỉ số Tei thất trái bằng siêu âm Doppler tim và xét nghiệm nồng độ CRP huyết thanh. **Kết quả:** Chỉ số Tei thất trái ở BN VKDT là $0,61 \pm 0,35$ không có sự khác biệt so với nhóm chứng là $0,55 \pm 0,09$, $p > 0,05$. Có mối liên quan giữa chỉ số Tei thất trái với nồng độ CRP huyết thanh. **Kết luận:** Chỉ số Tei thất trái ở BN VKDT có mối liên quan với nồng độ CRP huyết thanh.

Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp; Chỉ số Tei thất trái; Nồng độ CRP huyết thanh.

SUMMARY

EXAMINATION OF THE LEFT VENTRICULAR TEI INDEX BY DOPPLER IMAGING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Objectives: To investigate left ventricular Tei index in patients with rheumatoid arthritis (RA) and the relationship of left ventricular Tei index with serum CRP concentration. **Subjects and methods:** 122 RA patients and 51 healthy

controls were examined left ventricular Tei index by echocardiography Doppler and serum CRP levels test. **Results:** The index of left ventricular Tei in RA patients is 0.61 ± 0.35 and the control group is 0.55 ± 0.09 had no statistically significant differences, $p > 0.05$. There was a relationship between left ventricular Tei index and serum CRP concentration. **Conclusion:** There was a relationship between left ventricular Tei index and serum CRP concentration

Keywords: Rheumatoid arthritis; left ventricular Tei index; serum CRP levels.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh viêm khớp mạn tính tự miễn, tổn thương cơ bản tại màng hoạt dịch các khớp. Bệnh diễn biến mạn tính với nhiều đợt tiến triển cấp tính. Trong đợt tiến triển cấp tính có sưng đau nhiều khớp dẫn tới hủy khớp gây tàn phế cho người bệnh. Ngoài tổn thương khớp bệnh có thể kèm theo tổn thương các cơ quan khác như tim, phổi... Các tổn thương tim bao gồm: viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, bệnh lý van tim... có thể dẫn đến suy tim. Đây là một yếu tố tiên lượng nặng có thể dẫn tới tử vong [1].

Chỉ số Tei thất trái do Tei và cộng sự đề xuất năm 1995 nhằm đánh giá chức năng tâm thu (CNTTh) và chức năng tâm trương (CNTTr) thất trái. Trong đợt tiến triển của bệnh VKDT nồng độ protein C phản ứng (CRP) huyết thanh sẽ tăng cao và có thể xuất hiện suy CNTTr thất trái trong đợt tiến triển của bệnh.

*Bệnh viện Bạch Mai

**Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Trung Dũng

Email: dungbsbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

Ở Việt Nam chưa có tác giả nào khảo sát chỉ số Tei thất trái ở BN VKDT nên chúng tôi tiến hành đề tài nhằm: *Khảo sát chỉ số Tei thất trái ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và tìm hiểu mối liên quan chỉ số Tei thất trái với nồng độ CRP huyết thanh.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Nhóm nghiên cứu: 122 BN VKDT đến khám và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2014 đến tháng 04/2018. Chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 và 51 người bình thường cùng tuổi và giới làm nhóm chứng.

Loại khỏi nghiên cứu những BN có nhiễm khuẩn: viêm phổi, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm tiết niệu sinh dục... Các BN có bệnh nội khoa khác kết hợp có thể ảnh hưởng đến chức năng tim: tăng huyết áp, bệnh Basedow, hội chứng Cushing, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng thận hư, đái tháo đường.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, có so sánh bệnh chứng.

Tất cả BN được khám lâm sàng và làm một số xét nghiệm để xác định là VKDT.

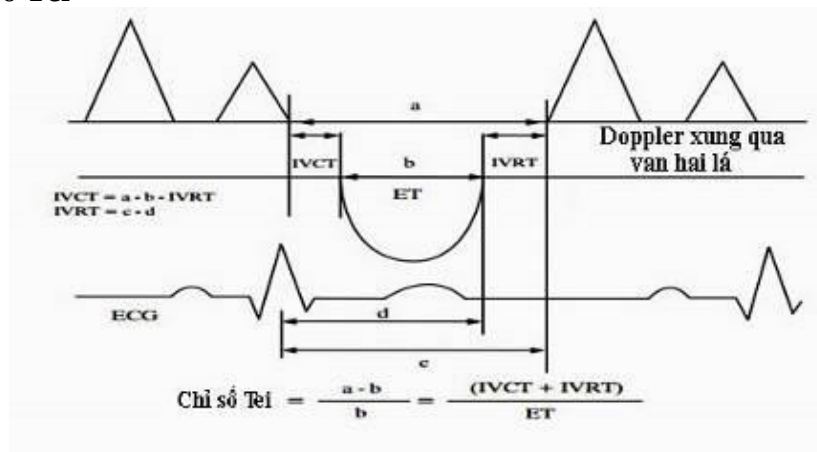
Xét nghiệm nồng độ CRP huyết thanh: được định lượng bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục trên máy AU 5800 với test của hãng Beckman Coulter.

Siêu âm Doppler tim thực hiện trên máy siêu âm Doppler màu 4D Prosoud F75 của hãng Aloka tại Phòng Siêu âm Tim - Bệnh viện Bạch Mai do bác sĩ chuyên khoa tim mạch có chứng chỉ siêu âm tim thực hiện.

Các chỉ số đánh giá phổ Doppler dòng chảy qua VHL bao gồm:

- Vận tốc tối đa của sóng đồ đầy đầu tâm trương E (cm/s)
- Vận tốc tối đa của sóng đồ đầy cuối tâm trương A (cm/s)
- Thời gian giảm tốc của sóng đồ đầy đầu tâm trương DT (ms)

Tính chỉ số Tei



Hình 1. Cách đo IVCT, IVRT, ET để tính chỉ số Tei

Chỉ số Tei thất trái = $\frac{ET}{IVCT + IVRT}$

Trong đó: a: thời gian cơ cơ đồng thể tích IVCT (ms)

b: thời gian giãn cơ đồng thể tích IVRT (ms)

c: thời gian tổng máu thất trái ET (ms)

Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 20.0. Biểu định lượng biểu diễn $\bar{X} \pm SD$ (T-test). Đánh giá mối tương quan bằng hệ số r. So sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm bệnh (n = 122)	Nhóm chứng (n = 51)	p
Tuổi (năm)		48,9 ± 11,3	48,1 ± 11,7	> 0,05
Giới	Nam, n (%)	19 (15,6%)	8 (15,7%)	> 0,05
	Nữ, n (%)	103 (84,4%)	43 (84,3%)	> 0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg)		119,3 ± 5,73	117,5 ± 8,27	> 0,05
Huyết áp tâm trương (mmHg)		77,2 ± 4,55	76,6 ± 4,74	> 0,05

Nhận xét: Tuổi, giới, huyết áp tâm thu và tâm trương của nhóm bệnh và nhóm chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.2. Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Đặc điểm lâm sàng	Nhóm bệnh (n = 122)		
	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Min-Max
Thời gian mắc bệnh (năm)	5,4 ± 5,25	3,60	0,3 - 25,0
Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)	61,5 ± 27,64	60	10 - 180
Số khớp đau (khớp)	13,3 ± 4,34	13	4 - 23
Số khớp sưng (khớp)	9,9 ± 3,71	10	1 - 19
Chỉ số DAS28 CRP	5,8 ± 0,94	6,02	2,8 - 7,9

Nhận xét: thời gian mắc bệnh trung bình của BN VKDT là $5,4 \pm 5,25$ năm. Thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình là $61,5 \pm 27,64$ phút. Số khớp đau trung bình là $13,3 \pm 4,34$ khớp, số khớp sưng trung bình là $9,9 \pm 3,71$ khớp. Chỉ số DAS28 CRP BN VKDT đều ở mức độ hoạt động bệnh cao.

Bảng 3.3. Chỉ số siêu âm Doppler qua van hai lá và chỉ số Tei thất trái của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm bệnh (n = 122)	Nhóm chứng (n = 51)	p
Vận tốc tối đa của sóng đổ đầy đầu tâm trương E (cm/s)	69,0 ± 16,71	69,7 ± 12,87	> 0,05
Vận tốc tối đa của sóng đổ đầy cuối tâm trương A (cm/s)	71,4 ± 15,84	64,8 ± 12,41	< 0,01
Tỷ lệ E/A	1,0 ± 0,35	1,1 ± 0,28	< 0,05

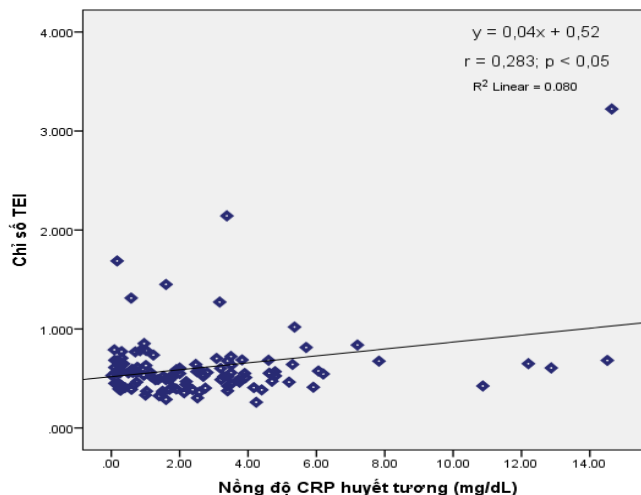
Thời gian giảm tốc của sóng đồ đầy đầu tâm trương DT (ms)	162,9 ± 49,79	184,5 ± 37,51	< 0,01
Thời gian giãn cơ đồng thể tích IVRT (ms)	78,3 ± 23,16	84,3 ± 16,27	< 0,05
Chỉ số Tei thất trái	0,61 ± 0,35	0,55 ± 0,09	> 0,05

Nhận xét: Sóng A của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tỷ lệ E/A và chỉ số IVRT của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chỉ số DT của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Chỉ số Tei thất trái của nhóm bệnh không có sự khác biệt so với nhóm chứng với $p > 0,05$.

Bảng 3.4. Tương quan chỉ số siêu âm Doppler qua van hai lá và chỉ số Tei thất trái với nồng độ CRP huyết thanh

Các biến tương quan	Nồng độ CRP huyết thanh (mg/dL)	
	r	p
Vận tốc tối đa của sóng đồ đầy đầu tâm trương E (cm/s)	- 0,149	> 0,05
Vận tốc tối đa của sóng đồ đầy cuối tâm trương A (cm/s)	0,106	> 0,05
Tỷ lệ E/A	- 0,141	> 0,05
Thời gian giảm tốc của sóng đồ đầy đầu tâm trương DT (ms)	- 0,080	> 0,05
Thời gian giãn cơ đồng thể tích IVRT (ms)	0,150	> 0,05
Chỉ số Tei thất trái	0,283	< 0,01

Nhận xét: Không có mối liên quan một số chỉ số chức năng tim với nồng độ CRP huyết thanh.



Biểu đồ 1: Tương quan chỉ số Tei thất trái với nồng độ CRP huyết thanh

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa nồng độ CRP huyết thanh và chỉ số Tei thất trái của BN VKDT có ý nghĩa thống kê với $r = 0,283$; $p < 0,01$.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi của BN VKDT dao động từ 18 - 73 tuổi, trung bình là $48,9 \pm 11,3$ tuổi. Tuổi của nhóm chứng từ 22 - 75 tuổi, trung bình là $48,1 \pm 11,7$ tuổi. Tuổi trung bình của nhóm bệnh và nhóm chứng tương đồng nhau, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các chỉ số về hình thái và chức năng tim, đặc biệt là CNTTTr thất trái có liên quan đến tuổi nên chúng tôi chọn hai nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình tương tự nhau để đảm bảo tính khách quan và chính xác khi so sánh các chỉ số nghiên cứu. Theo tác giả Tomas L. và cs (2013) [2] nghiên cứu 60 BN VKDT và 30 người khỏe mạnh làm nhóm chứng ở Slovakia. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $48,8 \pm 1,5$ tuổi, nhóm chứng là $46,7 \pm 2,0$ tuổi, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Huyết áp tâm thu trung bình của nhóm bệnh là $119,3 \pm 5,73$ (mmHg), nhóm chứng là $117,5 \pm 8,27$ (mmHg), khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Huyết áp tâm trương trung bình của nhóm bệnh là $77,2 \pm 4,55$ (mmHg), nhóm chứng là $76,6 \pm 4,74$ (mmHg), khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Huyết áp có ảnh hưởng đến chức năng tim nên BN có tăng huyết áp đã loại ra khỏi nghiên cứu của chúng tôi.

Thời gian mắc bệnh trung bình là $5,4 \pm 5,25$ năm (từ 0,3 - 25 năm). Theo Mokotedi L. và cs (2017) [3] người Bỉ nghiên cứu 176 BN VKDT có thời gian mắc bệnh trung bình là 14,5 năm (thấp nhất là 8,9 năm, cao nhất là 22 năm). Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi BN VKDT có thời gian mắc bệnh trung bình ngắn hơn tác giả trên.

Số khớp sưng trung bình là $9,9 \pm 3,71$ khớp (từ 1 - 19 khớp, trung vị 10 khớp), số

khớp đau trung bình là $13,3 \pm 4,34$ khớp (từ 4 - 23 khớp, trung vị 13 khớp).

Chỉ số DAS28 CRP trung bình là $5,77 \pm 0,94$ (từ 2,85 - 7,86, trung vị 6,02). Theo nghiên cứu của Shrivastava A.K. và cs (2015) [4] chỉ số DAS28 CRP trung bình là $4,1 \pm 1,77$. Qua kết quả nghiên cứu có thể thấy BN nghiên cứu của chúng tôi có mức độ hoạt động bệnh cao hơn tác giả trên.

Một số chỉ số siêu âm Doppler tim của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BN VKDT có rối loạn CNTTTr thất trái rõ, thể hiện tỷ lệ E/A của nhóm bệnh là $1,0 \pm 0,35$ thấp hơn nhóm chứng là $1,1 \pm 0,28$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các chỉ số để đánh giá CNTTTr như: vận tốc tối đa của sóng đồ đầy cuối tâm trương A của nhóm bệnh là $71,4 \pm 15,84$ (cm/s) cao hơn nhóm chứng là $64,8 \pm 12,41$ (cm/s), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Vận tốc tối đa của sóng đồ đầy đầu tâm trương E của nhóm bệnh là $69,0 \pm 16,71$ (cm/s) tương đương nhóm chứng là $69,7 \pm 12,87$ (cm/s) với $p > 0,05$.

Theo nghiên cứu của Fatma, E và CS (2015) [5] tỷ lệ E/A của nhóm bệnh là $1,1 \pm 0,8$ thấp hơn nhóm chứng là $1,24 \pm 0,1$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Theo nghiên cứu của Davis J.M. và cs (2015) [6] nghiên cứu 160 BN VKDT và 1391 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. Kết quả trên siêu âm Doppler qua VHL cho thấy: tỷ lệ E/A ở BN VKDT thấp hơn nhóm chứng với $p < 0,0001$. Có sự tăng vận tốc sóng A theo thời gian giữa các BN VKDT so với nhóm chứng với $p < 0,01$. Theo nghiên cứu của Tomas L. và cs (2013) [2] kết quả trên siêu âm Doppler qua VHL cho thấy: tỷ lệ E/A nhóm bệnh là $1,11 \pm 0,05$ thấp hơn

nhóm chứng là $1,32 \pm 0,07$, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi ở BN VKDT có sự rối loạn CNTTTr thất trái rõ rệt thể hiện trên siêu âm Doppler qua VHL: ở tỷ lệ E/A giảm và chỉ số sóng A tăng so với nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả trên.

Chỉ số Tei thất trái của đối tượng nghiên cứu

Trên thế giới và ở Việt Nam, chỉ số Tei ngày càng được áp dụng rộng rãi để đánh giá tình trạng rối loạn chức năng thất trái trong nhiều bệnh như: suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp, Lupus ban đỏ hệ thống... Chỉ số Tei đánh giá cả CNTTTh và CNTTTr thất trái thông qua thời gian co đồng thể tích, thời gian tổng máu và thời gian giãn đồng thể tích. Chỉ số Tei được chứng minh là có giá trị đánh giá CNTTTr thất trái. Có nhiều cách đo chỉ số Tei: qua Doppler xung hoặc Doppler mô cơ tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số Tei được đánh giá bằng Doppler xung của dòng chảy qua van hai lá.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số Tei trung bình của nhóm bệnh là $0,61 \pm 0,35$ không có sự khác biệt so với nhóm chứng là $0,55 \pm 0,09$ với $p > 0,05$. Theo Levandoglu F. và cs (2003) [7] chỉ số Tei thất trái tăng lên ở nhóm BN VKDT so với nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ số Tei không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có thể là do số lượng BN nghiên cứu chưa đủ lớn.

Liên quan chỉ số Tei thất trái với nồng độ CRP huyết thanh

CRP là một protein được tổng hợp trong quá trình viêm và tổn thương tổ chức. Nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh tim mạch là một

bệnh lý viêm mạn tính với sự gia tăng của các chất chỉ điểm viêm, đặc biệt là CRP. CRP có các ảnh hưởng lên cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch và rối loạn chức năng tế bào nội mô. CRP kích thích IL-6 và sản xuất ra endothelin-1, thúc đẩy các biến cố gây hình thành cục máu đông. CRP có vai trò trực tiếp trong hoạt hóa lớp nội mạc mạch máu, trong tiến trình viêm và tổn thương xơ vữa động mạch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có mối tương quan thuận giữa chỉ số Tei thất trái với nồng độ CRP huyết thanh ($r = 0,283$; $p < 0,05$). Không có mối tương quan giữa: sóng E, sóng A và tỷ lệ E/A với nồng độ CRP huyết thanh với $p > 0,05$.

Theo Muizz A.M. và cs (2011) [8] kết quả trên siêu âm Doppler qua VHL cho thấy: không có mối tương quan giữa một số chỉ số chức năng tim với nồng độ CRP huyết thanh ở BN VKDT.

Như vậy có mối tương quan thuận giữa chỉ số Tei thất trái với nồng độ CRP huyết thanh ($r = 0,283$; $p < 0,05$) ở BN VKDT.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 122 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và 51 người khỏe mạnh làm nhóm chứng chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Có sự thay đổi một số chỉ số chức năng tim ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp so với nhóm chứng: sóng A nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng. Tỷ lệ E/A, chỉ số IVRT của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng.
- Không có sự khác biệt chỉ số Tei thất trái của nhóm bệnh và nhóm chứng.
- Có mối tương quan yếu giữa chỉ số Tei thất trái với nồng độ CRP huyết thanh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Holmqvist M., Ljung L., Askling J., (2018)** Mortality following new-onset Rheumatoid Arthritis: has modern Rheumatology had an impact? *Ann Rheum Dis.*77(1):85-91.
2. **Tomas L., Lazurova I., Oetterova M., et al., (2013)** Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr.*125(9-10):233-238.
3. **Mokotedi L., Gunter, S., Robinson, C.,, (2017)** The Impact of Different Classification Criteria Sets on the Estimated Prevalence and Associated Risk Factors of Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Rheumatology.*
4. **Shrivastava A.K., Singh H.V., Raizada A., et al., (2015)** Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr).*43(1):81-87.
5. **Fatma E., Bunyamin K., Savas S., et al., (2015)** Epicardial fat thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Afr Health Sci.*15(2):489-495.
6. **Davis J.M., Lin G., Oh J.K., et al., (2015)** Five-year progression of left ventricular diastolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *Scientific Abstracts.* DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4711.
7. **Levendoglu F., Temizhan A., Ugurlu H., et al., (2003)** Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int.*24(3):141-146.
8. **Muizz A.M., Shahrir M.S., Sazliyan S., et al., (2011)** A cross-sectional study of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis and its association with disease activity. *Int J Rheum Dis.*14(1):18-30.

TÌNH HÌNH SÀNG LỌC VIÊM GAN B Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP ĐIỀU TRỊ THUỐC SINH HỌC TẠI KHOA CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Phùng Văn Anh Đức¹, Hoàng Văn Dũng²,
Phạm Thị Minh Nhâm³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tìm hiểu các đặc điểm về sàng lọc viêm gan B ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị thuốc sinh học tại khoa Cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai tại thời điểm trước khi bắt đầu sử dụng thuốc sinh học và trong quá trình theo dõi. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** dữ liệu được hồi cứu từ hồ sơ bệnh án và tiền cứu của 70 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bắt đầu dùng thuốc sinh học từ tháng 10/2019 đến tháng 3/2020 để tìm hiểu các đặc điểm về sàng lọc viêm gan B ở những bệnh nhân này trước khi bắt đầu và trong quá trình theo dõi điều trị thuốc sinh học. **Kết quả:** tất cả các bệnh nhân đều được dùng HBsAg để sàng lọc trước khi bắt đầu dùng thuốc sinh học, phát hiện 5 bệnh nhân (7,14%) có kết quả HBsAg (+), cả 5 bệnh nhân này đều được làm HBV-DNA cho kết quả dưới ngưỡng phát hiện và được dùng tenofovir dự phòng đồng thời với điều trị thuốc sinh học. Chỉ có 16/65 (chiếm 24,62%) bệnh nhân âm tính với HBsAg được lặp lại xét nghiệm trong thời gian theo dõi (trung bình 1 lần mỗi 39 tháng); trong khi đó có 4/5 (chiếm 80%) bệnh nhân dương tính với HBsAg trước khi dùng

thuốc sinh học được lặp lại xét nghiệm HBV-DNA trong quá trình theo dõi (trung bình 1 lần mỗi 14 tháng).

Từ khóa: Viêm gan B, viêm khớp dạng thấp, thuốc sinh học.

SUMMARY

SITUATION OF HEPATITIS B SCREENING FOR BIOLOGIC- TREATED RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN RHEUMATOLOGY DEPARTMENT OF BACH MAI HOSPITAL

Objective: To review the situation of hepatitis B screening in rheumatoid arthritis patients treated with biological agents at the Rheumatology department of Bach Mai hospital. **Subjects and method:** data were retrieved from the medical records of 70 patients with rheumatoid arthritis having biologic drugs initiation from October 2019 to March 2021 to describe the screening protocol for hepatitis B in these patients prior to initiation and during biological drug therapy. **Results:** All patients received HBsAg test for screening before starting the biologics. 5 patients (7.14%), whose HBV-DNA levels were below the threshold of detection, were positive to HBsAg and given prophylactic tenofovir concurrently with biological drug therapy. Only 16 of 65 (24.62%) of HBsAg-negative patients had their test repeated during follow-up (once every 39 months on average); while 4 of 5 (accounting for 80%)

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng

³Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Văn Anh Đức

Email: phungvananhduc@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

of HBsAg-positive patients had their HBV-DNA tests repeated during follow-up (once every 14 months on average).

Key words: Hepatitis B, rheumatoid arthritis, biological agents.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT – Rheumatoid arthritis) là bệnh lý phổ biến nhất trong nhóm các bệnh khớp viêm¹. Các thuốc sinh học, còn được gọi là tác nhân sinh học (Biologic Agents), bắt đầu được sử dụng để điều trị VKDT tại Việt Nam từ năm 2009 cho các trường hợp VKDT thất bại với các DMARDs kinh điển, đã mang lại bước tiến và hy vọng mới cho các bệnh nhân VKDT cũng như các bác sĩ chuyên ngành Thấp khớp học. Tuy nhiên, do tác dụng thông qua các cơ chế miễn dịch, các thuốc sinh học nói chung gây nên những lo ngại làm bùng phát các nhiễm trùng tiềm tàng, trong đó có viêm gan B.

Hướng dẫn của Hiệp hội nghiên cứu các bệnh gan của Mỹ năm 2018 đã khuyến cáo: (1) làm xét nghiệm HBsAg và anti-HBc cho tất cả các bệnh nhân trước khi dùng thuốc sinh học; (2) dùng thuốc kháng vi rút cho các bệnh nhân HBsAg(+); (3) làm lại HBV-DNA mỗi 1 đến 3 tháng với các bệnh nhân dùng thuốc kháng vi rút dự phòng². Guideline điều trị viêm khớp dạng thấp của Hội Thấp khớp học Mỹ (ACR) 2015 khuyến cáo làm lại xét nghiệm HBV-DNA mỗi 6 đến 12 tháng với những bệnh nhân có miễn dịch tự nhiên (anti-HBc(+), men gan bình thường, anti-HBsAg(+) và HBsAg(-))³.

Khoa Cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai đã sử dụng thuốc sinh học để điều trị các bệnh lý khớp viêm từ 2010 đến nay, tuy

nhiên cũng chưa có nghiên cứu nào tổng kết và đánh giá kết quả việc sàng lọc viêm gan B ở nhóm bệnh nhân này. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Tìm hiểu các đặc điểm và kết quả sàng lọc viêm gan B ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị thuốc sinh học tại khoa Cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai.

- Đối tượng nghiên cứu: các bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR 1987 và/hoặc EULAR 2010, bắt đầu dùng thuốc sinh học từ tháng 10/2019 đến tháng 3/2021.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu hồ sơ bệnh án và tiến cứu theo dõi dọc từ lần đầu sử dụng thuốc sinh học và trong quá trình theo dõi điều trị.

- Chọn mẫu thuận tiện, n = 70 bệnh nhân.

- Các chỉ số nghiên cứu

+ Đặc điểm nhân trắc học của người bệnh

+ Đặc điểm về bệnh viêm khớp dạng thấp, mức độ hoạt động bệnh theo DAS 28

+ Đặc điểm sử dụng các loại thuốc sinh học

+ Thông tin về các xét nghiệm sàng lọc viêm gan B trước khi điều trị thuốc sinh học lần đầu và trong quá trình sử dụng thuốc sinh học các lần tiếp theo.

- **Phân tích và xử lý số liệu:** sử dụng phần mềm Microsoft Excel và SPSS để thực hiện các thuật toán thống kê: tính phần trăm, tính trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu lấy dữ liệu hồi cứu từ hồ sơ và tiền cứu theo dõi dọc của 70 bệnh nhân bắt đầu dùng thuốc sinh học từ tháng 10/2019 đến tháng 3/2021, thời gian theo dõi trung bình 10 tháng.

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

cứu như sau: tỉ lệ nam:nữ là 1:10,6; tuổi trung bình là $56,7 \pm 10,11$ tuổi; cân nặng trung bình $50,36 \pm 8,07$ kg; chiều cao trung bình $153,27 \pm 5,83$ cm, chỉ số BMI trung bình là $21,37 \pm 2,66$. Phần lớn bệnh nhân khởi phát triệu chứng và được chẩn đoán hơn 1 năm trước khi dùng thuốc sinh học.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh viêm khớp dạng thấp ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	$\bar{x}$	sd
Tổng số khớp đau	9,0	4,0
Tổng số khớp sưng	2,9	2,7
Thời gian khởi phát triệu chứng(tháng)	78,7	70,6
Cứng khớp buổi sáng (giờ)	1,55	1,37
CDAI	22,2	8,6
SDAI	24,6	9,7
CRP	2,4	2,0
DAS28-CRP	4,8	0,95
	n	%
RF dương tính	67	95,7
RF âm tính	3	4,3

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân dương tính với yếu tố dạng thấp RF (67/70, chiếm 95,7%); theo thang điểm DAS28-CRP: 22 bệnh nhân (31,4%) có mức độ hoạt động bệnh mạnh và 48 bệnh nhân (68,6%) có mức độ hoạt động bệnh trung bình.

Bảng 2: Thuốc sinh học được chỉ định điều trị lần đầu

Thuốc sinh học	n	%
Tocilizumab (Actemra)	50	71,4
Adalimumab (Humira)	10	14,3
Infliximab (Remicade)	5	7,14
Golimumab (Simponi)	5	7,14
Tổng	70	100

Nhận xét: Thuốc Tocilizumab (Actemra) có tỷ lệ cao nhất (71,4%); Adalimumab (Humira) 14,3%, Infliximab (Remicade) 7,14%;

2. Đặc điểm sàng lọc viêm gan B ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3: Sàng lọc viêm gan B tại thời điểm xét chỉ định dùng thuốc sinh học

Xét nghiệm	n	%
HBsAg	70	100
HBsAg (+)	5	7,14
HBeAg	8	11,4
Anti-HBc	0	0
Anti-HBs	0	0
ALT	70	100
AST	70	100
HBV - DNA	5	7,14
Tổng số bệnh nhân	70	100

Nhận xét: 100% bệnh nhân đã được làm xét nghiệm HBsAg, ALT và AST trước khi dùng thuốc sinh học, kết quả tất cả xét nghiệm AST, ALT trong giới hạn bình thường, có 5 bệnh nhân (7,14%) dương tính với HBsAg, cả 5 bệnh nhân này sau đó được làm xét nghiệm HBV-DNA và đều có kết quả dưới ngưỡng phát hiện. Không có bệnh nhân nào được làm anti-HBc. Có 8 bệnh nhân (11,4%) được làm xét nghiệm HBeAg.

Bảng 4: Kết quả sàng lọc lại viêm gan B

Số bệnh nhân được xét nghiệm lại	n	%
HBsAg ở bệnh nhân HBsAg (-)	Sau 3 tháng	1
	Sau 6 tháng	3
	Sau 9 tháng	6
	Sau 1 năm	16
	Trung bình	1 lần mỗi 39 tháng theo dõi
HBV DNA ở bệnh nhân HBsAg (+)*	Sau 3 - 6 tháng	1
	Sau 6 - 9 tháng	2
	Sau 9 - 12 tháng	3
	Sau > 1 năm	4
	Trung bình	1 lần sau mỗi 14 tháng theo dõi
* Các bệnh nhân này được dùng tenofovir 300mg/ngày để dự phòng và được tiếp tục điều trị thuốc sinh học cho bệnh viêm khớp dạng thấp		

Nhận xét: 16 bệnh nhân (24,62%) trong số các bệnh nhân HBsAg(-) được làm lại xét nghiệm HBsAg trong thời gian theo dõi, trung bình 1 lần mỗi 39 tháng. 4 bệnh nhân (80%) trong số các bệnh nhân HBsAg(+) được làm lại xét nghiệm HBV-DNA trong thời gian theo dõi, trung bình làm lại một lần mỗi 14 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành hồi cứu lại hồ sơ và tiến cứu theo dõi dọc của 70 bệnh nhân có sử dụng thuốc sinh học lần đầu từ tháng 9/2019 đến tháng 3/2021, tuổi trung bình $56,7 \pm 10,11$ tuổi, với thời gian theo dõi trung bình 10 tháng để tìm hiểu các đặc điểm cùng kết quả sàng lọc viêm gan B ở những bệnh nhân này.

Đặc điểm bệnh viêm khớp dạng thấp ở đối tượng nghiên cứu: Phần lớn bệnh nhân khởi phát triệu chứng và được chẩn đoán hơn 1 năm trước khi dùng thuốc sinh học, thời gian khởi phát triệu chứng đến khi được dùng thuốc sinh học trung bình là 78,7 tháng. Hầu hết bệnh nhân dương tính với yếu tố dạng thấp RF (67/70, chiếm 95,7%); số khớp đau và số khớp sưng (trên tổng số 28 khớp của chỉ số DAS28) lần lượt là 9 ± 4 và $2,9 \pm 2,7$; thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình hơn 90 phút; theo thang điểm DAS28-CRP: 22 bệnh nhân (31,4%) có mức độ hoạt động bệnh mạnh và 48 bệnh nhân (68,6%) có mức độ hoạt động bệnh trung bình (**Bảng 1**). Đặc điểm bệnh viêm khớp dạng thấp ở các bệnh nhân này có thể được giải thích là do các bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc sinh học đã có một thời gian điều trị và thất bại với các công thức DMARD kinh điển, do đó thời gian từ lúc khởi phát bệnh dài hơn và bệnh cũng không được kiểm soát. Tỷ lệ RF dương tính lên tới 95,7% trong số các bệnh nhân khởi động điều trị thuốc sinh học là phù hợp với việc RF là một trong số các yếu tố tiên lượng nặng của bệnh. Có 4 thuốc sinh học được lựa chọn để bắt đầu điều trị cho các bệnh nhân này, trong đó được lựa chọn nhiều nhất là Tocilizumab (Actemra) là thuốc

thuộc nhóm ức chế IL-6, chiếm 71,4%; tiếp theo là các thuốc thuộc nhóm kháng TNF- α : Adalimumab (Humira) chiếm 14,3 %, Infliximab (Remicade) và Golimumab (Simponi) mỗi thuốc được lựa chọn bắt đầu ở 7,14% bệnh nhân (**Bảng 2**). Các thuốc kháng TNF- α đã được cho là liên quan đến tái hoạt viêm gan B trong một số nghiên cứu quan sát nhỏ ở những bệnh nhân sử dụng thuốc kháng TNF- α cho bệnh Crohn, bệnh khớp viêm và vẩy nến^{4,5}.

Trong số các bệnh nhân HBsAg(+), tần suất tái hoạt HBV dao động từ 0 đến 40%. Ngược lại, tái hoạt viêm gan B không hay gặp ở những bệnh nhân HBsAg(-). Năm 2015, trong một nghiên cứu đăng trên tạp chí "Hepatology", Barone M và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu theo dõi 146 bệnh nhân HBsAg(-) và anti-HBc(+) được dùng các thuốc kháng TNF- α để điều trị các bệnh thấp, sau thời gian theo dõi trung bình 56 tháng, không có bệnh nhân nào được phát hiện viêm gan B tái hoạt⁶. Dữ liệu từ các nghiên cứu nguy cơ gây tái hoạt viêm gan B của Tocilizumab còn hạn chế ở các nghiên cứu quan sát cỡ mẫu nhỏ, nhưng các dữ liệu đã có cho thấy nguy cơ tái hoạt viêm gan B chỉ cao ở những bệnh nhân HBsAg(+) không được dùng thuốc kháng virus dự phòng⁷.

Đặc điểm sàng lọc viêm gan B trước khi dùng thuốc sinh học: Tất cả bệnh nhân đều được sàng lọc bằng xét nghiệm HBsAg và hoạt độ ALT, AST trước khi sử dụng thuốc sinh học, trong đó phát hiện 5 bệnh nhân có kết quả HBsAg dương tính, 5 bệnh nhân này được làm xét nghiệm đo tải lượng virus HBV DNA và cả 5 đều cho kết quả tải lượng vi rút dưới ngưỡng phát hiện. Các bệnh nhân này

được dùng tenofovir 300mg/ngày để dự phòng và được tiếp tục điều trị thuốc sinh học cho bệnh viêm khớp dạng thấp. Để sàng lọc viêm gan B trước điều trị thuốc sinh học, ngoài HBsAg, có 8 bệnh nhân (chiếm 11,4%) bệnh nhân được làm thêm xét nghiệm HBeAg, tuy nhiên tất cả đều kết quả đều âm tính. Không có bệnh nhân nào được làm xét nghiệm anti-HBc và anti-HBs (**Bảng 3**). Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Mỹ (AASLD) khuyến cáo tất cả bệnh nhân trước khi dùng các thuốc ức chế miễn dịch cần được sàng lọc viêm gan B bằng HBsAg, anti-HBc và có thể dùng cả anti-HBs². Ở đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có hai nhóm thuốc sinh học được sử dụng là kháng IL-6 Tocilizumab và các thuốc kháng TNF- α . Các dữ liệu hiện tại cho thấy các thuốc này tương đối an toàn ở những bệnh nhân có HBsAg(-), anti-HBc (+) và các bệnh nhân mắc viêm gan B không hoạt động được dùng thuốc kháng virus dự phòng. Tuy nhiên việc làm thêm xét nghiệm anti-HBc và anti-HBs có thể giúp phân loại nguy cơ bệnh nhân tốt hơn, tránh lặp lại xét nghiệm không cần thiết và giúp tư vấn bệnh nhân tiêm phòng trước khi sử dụng thuốc sinh học. Việc làm xét nghiệm HBeAg ngay từ đầu để sàng lọc là không cần thiết.

Đặc điểm xét nghiệm sàng lọc lại viêm gan B trong quá trình theo dõi điều trị thuốc sinh học: Tất cả các bệnh nhân đều được làm lại xét nghiệm AST và ALT ở trước mỗi liều thuốc sinh học, các kết quả đều trong giới hạn bình thường. Trong số 65 bệnh nhân có kết quả HBsAg âm tính lúc đầu, chỉ có 16 bệnh nhân (tương ứng 24,62%) bệnh nhân được làm lại xét nghiệm HBsAg trong toàn

bộ thời gian theo dõi, trung bình mỗi 39 tháng có một lần lặp lại xét nghiệm HBsAg. Trong số 5 bệnh nhân có HBsAg(+) từ đầu và được dùng tenofovir dự phòng, 4/5 bệnh nhân được làm lại xét nghiệm HBV DNA, bệnh nhân còn lại chưa được làm lại xét nghiệm HBV DNA sau hơn 10 tháng theo dõi, tuy nhiên kết quả AST và ALT ở tất cả các lần vào viện để dùng thuốc sinh học cho kết quả trong giới hạn bình thường. Thời gian trung bình được lặp lại xét nghiệm HBV DNA ở những bệnh nhân này là 14 tháng. Tần suất lặp lại các xét nghiệm sàng lọc này còn thấp so với khuyến cáo của AASLD và ACR: lặp lại xét nghiệm HBV-DNA mỗi 1 đến 3 tháng với các bệnh nhân phải dùng thuốc kháng vi rút dự phòng và mỗi 6 đến 12 tháng với những bệnh nhân có miễn dịch tự nhiên (anti-HBc(+), men gan bình thường, anti-HBsAg(+) và HBsAg(-)^{2,3}.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 70 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có sử dụng thuốc sinh học tại khoa Cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai, quy trình sàng lọc viêm gan B trước điều trị thuốc sinh được thực hiện 100%, tuy nhiên chưa đầy đủ theo khuyến cáo của AASLD. 100% bệnh nhân được làm HBsAg và men gan, nhưng không có bệnh nhân nào được làm anti-HBc. Trong số những bệnh nhân có HBsAg (+), tất cả đều được định lượng HBV-DNA. Tuy nhiên, trong số những bệnh nhân có HBsAg (-) chỉ có 24,62% được làm lại xét nghiệm HBsAg trong thời gian theo dõi, trung bình 1 lần mỗi 39 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates

- from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316-1322. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204627
2. **Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al.** Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800
 3. **Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al.** 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA TREATMENT RECOMMENDATIONS. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. doi:10.1002/art.39480
 4. **Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al.** Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):749-754. doi:10.1002/acr.20130
 5. **Lee YH, Bae S-C, Song GG.** Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):527-531. doi:10.1111/1756-185X.12154
 6. **Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, et al.** Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology Baltim Md*. 2015;62(1):40-46. doi:10.1002/hep.27716
 7. **Kuo MH, Tseng C-W, Lu M-C, et al.** Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment. *Dig Dis Sci*. Published online January 2, 2021. doi:10.1007/s10620-020-06725-1.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ VITAMIN D HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM THẬN LUPUS

Nguyễn Thị Huyền¹, Nguyễn Mai Hồng²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thiếu vitamin D liên quan đến tỷ lệ mắc, tỷ lệ tử vong, ảnh hưởng đến mức độ hoạt động bệnh, khởi phát đợt bệnh cấp tính trên bệnh nhân viêm thận lupus. Ngược lại, tình trạng viêm thận là một yếu tố tiên lượng thiếu vitamin D ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. **Mục tiêu:** Đánh giá nồng độ vitamin D huyết thanh và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân viêm thận lupus. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 32 bệnh nhân viêm thận lupus nội trú tại Trung tâm Thận – Tiết niệu và Lọc máu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2020 đến tháng 3/2021, được chẩn đoán xác định viêm thận lupus theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) năm 1997 có biểu hiện tổn thương thận trên xét nghiệm hoặc sinh thiết thận. Bệnh nhân khám lâm sàng, làm xét nghiệm chức năng thận, đo nồng độ 25(OH)D huyết thanh bằng kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang. **Kết quả:** 100% bệnh nhân thiếu vitamin D (<30 ng/mL). Nồng độ vitamin D huyết thanh trung bình là $11,12 \pm 4,74$ ng/mL. Có mối tương quan thuận giữa vitamin D với nồng độ albumin và creatinin huyết thanh với hệ số r lần lượt là 0,591 ($p=0,000$) và 0,397 ($p=0,032$). Chỉ số SLEDAI và hội chứng thận hư (HCTH) có liên quan đến nồng độ vitamin D ở nhóm nghiên cứu. **Kết**

luận: Thiếu vitamin D ở bệnh nhân viêm thận lupus là phổ biến. Có mối liên quan giữa nồng độ vitamin D với nồng độ albumin huyết thanh, mức độ hoạt động bệnh và hội chứng thận hư.

Từ khóa: vitamin D, viêm thận lupus, SLEDAI.

SUMMARY

THE FIRST STEP EVALUATION ABOUT SERUM VITAMIN D LEVEL AND THE RELATIONSHIP WITH SOME RELATED FACTORS IN LUPUS NEPHRITIS

Background: Vitamin D deficiency has known to lead to morbidity, mortality, effects level of disease activity, onset of acute disease in lupus nephritis patients (LN). In contrast, the inflammatory nephritis is an important predictor of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus patients (SLE). **Objectives:** To evaluate relationships among serum vitamin D and some factors in LN. **Materials and methods:** Cross-sectional descriptive analysis from 32 LN outpatients at Nephrology - urology and Hemodialysis Center, Bach Mai Hospital from 10/2020 to 3/2021. Patients from with a diagnosis of lupus nephritis according to the standards of the American Society of Rheumatology (ACR) in 1997 showed kidney damage on a kidney test or biopsy. Clinical examinations, kidney function tests, serum 25 (OH) D concentration measured by electroluminescent immunochromatographic technique. **Results:** 100% patients have vitamin D deficiency. Mean serum vitamin D was $11,12$

¹Bệnh viện Đa khoa MEDLATEC

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Huyền
Email: huyennt.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

$\pm 4,74$ ng/mL. There are moderate correlation between serum vitamin D with serum albumin ($r=0,59$; $p<0,000$) and serum creatinin ($r=0,397$, $p=0.032$). Disease activity and nephrotic syndrome relate serum vitamin D levels. **Conclusion:** Vitamin D deficiency is common in LN patients. There is a relationship between vitamin D levels with serum albumin, disease activity levels, and nephrotic syndrome.

Keywords: vitamin D, lupus nephritis, SLEDAI.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vitamin D là một vitamin tan trong dầu với vai trò quan trọng trong chuyển hóa canxi-phospho và sức khỏe của xương. Ngoài ra vitamin D còn tác động điều hòa đối với sự tăng trưởng, tăng sinh, apoptosis và chức năng của các tế bào hệ thống miễn dịch, đặc biệt là bảo vệ thận qua nhiều cơ chế [3], [8]. Tình trạng thiếu vitamin D xảy ra phổ biến ở bệnh nhân viêm thận lupus, chiếm khoảng 67% - 86% tùy từng nghiên cứu. Nhiều bằng chứng cho thấy thiếu vitamin D liên quan đến tỷ lệ mắc, tỷ lệ tử vong, ảnh hưởng đến mức độ hoạt động bệnh, sự xuất hiện các đợt cấp ở bệnh nhân viêm thận lupus và ngược lại tổn thương viêm thận là yếu tố dự báo quan trọng tình trạng thiếu vitamin D ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống [6].

Tình trạng thiếu vitamin D gặp ở bệnh nhân viêm thận lupus do nhiều nguyên nhân như tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời vì tình trạng phát ban nhạy cảm có thể gây ra đợt cấp, do điều trị cloroquin, do mất protein mang vitamin D qua nước tiểu, do suy giảm chức năng thận, do cung cấp không đủ, do tác dụng phụ của thuốc điều trị như sử dụng corticoid kéo dài [3]. Do đó đề tài tiến hành với 2 mục tiêu:

1. *Bước đầu đánh giá nồng độ vitamin D huyết thanh ở bệnh nhân viêm thận lupus tại Trung tâm Thận - Tiết niệu và Lọc máu, bệnh viện Bạch Mai.*

2. *Tìm hiểu một số yếu tố liên quan với nồng độ vitamin D huyết thanh.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Đối tượng: Bệnh nhân viêm thận lupus điều trị nội trú tại Trung tâm Thận – Tiết niệu và Lọc máu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2020 đến tháng 3/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên, được chẩn đoán xác định viêm thận lupus theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) năm 1997 có biểu hiện tổn thương thận trên xét nghiệm hoặc sinh thiết thận [2].

Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân mắc bệnh lý mạn tính ảnh hưởng đến nồng độ vitamin D huyết thanh, phụ nữ có thai, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập số liệu tiền cứu.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: 32 bệnh nhân điều trị viêm thận lupus điều trị nội trú tại Trung tâm Thận – Tiết niệu và Lọc máu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2020 đến tháng 3/2021.

2.3. Nội dung nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân đều được khám lâm sàng, làm xét nghiệm máu, định lượng vitamin D thông qua đo nồng độ 25(OH)D huyết thanh bằng kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang trên máy Cobas e 6000 của hãng Roche .

Phân loại thiếu vitamin D theo Michael Holick 2007 theo nồng độ 25(OH)D (ng/mL)

[3]: bình thường ≥ 30 ng/mL, thiếu < 30 ng/mL, thiếu nhẹ: $20 - < 30$ ng/mL, thiếu trung bình: $10 - < 20$ ng/mL, thiếu nặng < 10 ng/mL.

Rối loạn về canxi, phospho, PTH theo Hội Thận học Quốc tế 2003: Canxi hiệu chỉnh theo albumin máu = canxi toàn phần + $0,02 \times (40 - \text{albumin})$ (mmol/L); Canxi máu thấp: $< 8,5$ mg/dL ($< 2,1$ mmol/L); Tăng phospho máu: $> 4,6$ mg/dL ($> 1,5$ mmol/L); Tăng PTH > 65 pg/ml ($> 6,9$ pmol/L); $(\text{Ca} \times \text{P})^2 < 4.4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$

Giai đoạn bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 dựa vào mức lọc cầu thận (MLCT) (ml/phút/1,73m²): Bình thường ≥ 90 ; Giảm nhẹ: 60-89; Giảm vừa: 30-59; Giảm nặng: 15-29; Giảm rất nặng cần điều trị thay thế thận: < 15 .

Đánh giá mức độ hoạt động bệnh của SLE dựa vào thang điểm SLENA-SLEDAI: Hoạt động nhẹ: ≤ 5 điểm; Hoạt động trung bình: 6-10 điểm; Hoạt động mạnh: 11-19 điểm; Hoạt động rất mạnh: ≥ 20 điểm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới nhóm nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân (n, %)	Trung bình $\bar{X} \pm SD$	Giới	Số bệnh nhân (n, %)
Dưới 30 tuổi	13 (40,6)	$33,9 \pm 9,68$ (năm)	Nam	2 (6,2)
Từ 30 – 49 tuổi	17 (53,1)		Nữ	30 (93,8)
Từ 50 – 60 tuổi	2 (6,3)		Tỷ lệ nữ/nam: 15/1	
Trên 60 tuổi	0 (0,0)			

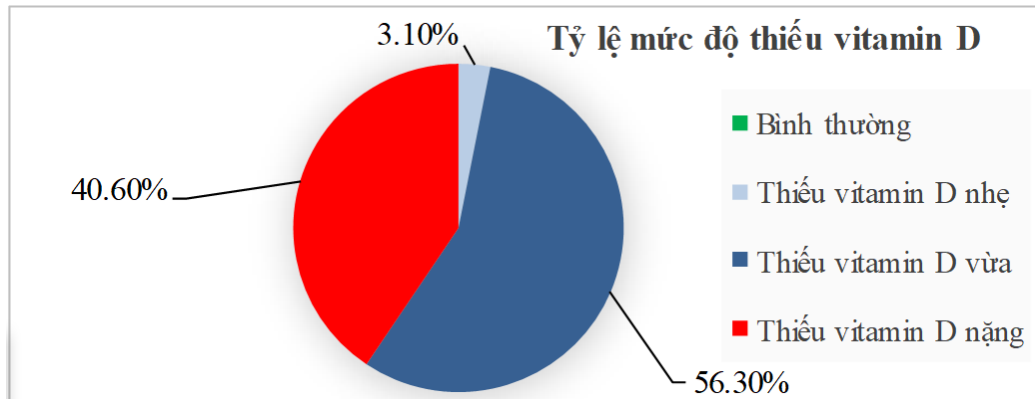
Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu $33,9 \pm 9,68$ năm. Nhóm dưới 49 tuổi gặp nhiều nhất chiếm 93,7%. Tỷ lệ nữ/nam: 15/1, trong đó nữ chiếm 93,8%.

3.2. Đặc điểm nồng độ vitamin D huyết thanh ở nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Phân bố nồng độ vitamin D huyết thanh theo giới

Nồng độ vitamin D huyết thanh (ng/mL)	Nam	Nữ	p	Nhóm nghiên cứu
Max	12,80	23,20		23,20
Min	6,30	3,10		3,10
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	$9,55 \pm 4,59$	$11,22 \pm 4,81$	0,636	$11,12 \pm 4,74$
Bình thường: n (%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)
Thiếu vitamin D: n (%)	2 (100%)	30 (100%)		32 (100%)

Nhận xét: 100% bệnh nhân thiếu vitamin D, nồng độ vitamin D thấp nhất là 3,1 ng/mL, cao nhất là 23,2 ng/mL. Nồng độ vitamin D huyết thanh trung bình ở nhóm nghiên cứu là $11,12 \pm 4,74$ ng/mL, không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p = 0,636$).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ mức độ thiếu vitamin D ở nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân thiếu vitamin D mức vừa đến nặng, chiếm tỷ lệ lần lượt là 56,3% và 40,6%.

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D huyết thanh và một số yếu tố

Bảng 4. Mối liên quan giữa vitamin D với một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		n (%)	$\bar{X} \pm SD$	p
Bổ sung thuốc calci và vitamin D	Không	11 (34,4)	$11,83 \pm 5,24$	0.546
	Có	21 (65,6)	$10,75 \pm 4,55$	
Tiền sử dùng corticoid	Không	10 (21,2)	$12,49 \pm 5,03$	0.278
	Có	22 (68,8)	$10,50 \pm 4,59$	
Tiền sử dùng cloroquin	Không	9 (28,2)	$11,71 \pm 4,25$	0,667
	Có	23 (71,8)	$10,89 \pm 4,99$	
Thời gian chẩn đoán bệnh	< 12 tháng	19 (59,3)	$11,48 \pm 5,39$	0,516
	≥ 12 tháng	13 (40,7)	$10,59 \pm 3,75$	
Triệu chứng thiếu vitamin D	Không	18 (56,2)	$11,57 \pm 5,38$	0,551
	Có	14 (43,8)	$10,54 \pm 3,88$	
Tổn thương da	Có	6 (18,7)	$9,43 \pm 4,54$	0,341
	Không	26 (81,3)	$11,51 \pm 4,79$	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nồng độ vitamin D ở nhóm có và không có tiền sử dùng corticoid, cloroquin, thuốc canxi và vitamin D, triệu chứng thiếu vitamin D, tổn thương da ($p > 0,05$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa vitamin D với biểu hiện tổn thương thận

Đặc điểm		n (%)	$\bar{X} \pm SD$	p
Mức lọc cầu thận (MLCT)	≥ 90	1 (3,1)	10,30	0,175
	60 - 89	5 (15,6)	$8,28 \pm 4,89$	
	30 - 59	10 (31,3)	$9,33 \pm 6,17$	
	15 - 29	7 (21,9)	$12,98 \pm 2,34$	

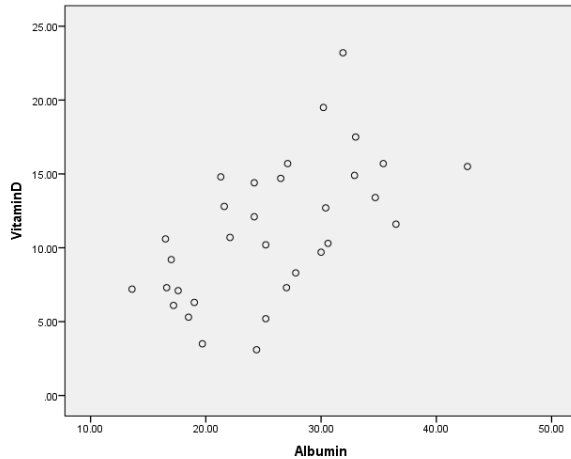
(ml/phút)	< 15	9 (28,1)	13,33 ± 3,24	
Protein niệu 24h (g/24h)	< 3,5	17 (53,1)	11,21 ± 3,88	0,911
	≥ 3,5	15 (46,9)	11,02 ± 5,70	
Hội chứng thận hư	Đơn thuần	0 (0)	-	0,021
	Không đơn thuần	20 (62,5)	9,65 ± 4,34	
	Không có	12 (37,5)	13,57 ± 4,51	
Sinh thiết thận	Class I	0 (0)	-	0,139
	Class II	0 (0)	-	
	Class III	1 (3,1)	23,20	
	Class IV	4 (12,5)	10,35 ± 5,73	
	Class V	1 (3,1)	10,20	
	Class VI	1 (3,1)	12,10	
	Chưa sinh thiết	25 (78,1)	10,76 ± 4,31	
Mức độ hoạt động theo SLEDAI	Nhẹ	1 (3,1)	11,60 ± 1,83	0,044
	Trung bình	2 (6,2)	16,20 ± 4,90	
	Mạnh	13 (40,7)	12,98 ± 3,93	
	Rất mạnh	16 (50,0)	8,94 ± 4,74	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa nồng độ vitamin D huyết thanh với biểu hiện hội chứng thận hư, không có mối liên quan với MLCT, nồng độ protein niệu 24h, tổn thương thận trên sinh thiết và chỉ số SLEDAI.

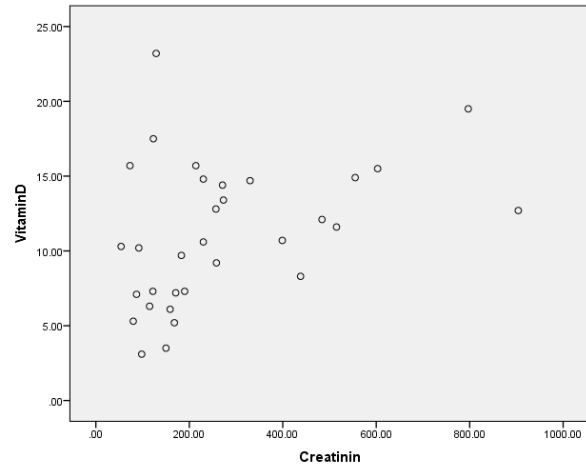
Bảng 6. Mối liên quan giữa vitamin D với chuyển hóa Ca-P, protid máu

Đặc điểm		n (%)	$\bar{X} \pm SD$	p
PTH (pmol/L)	>6.9	10 (90,9)	11,79 ± 3,07	0,071
	≤6.9	1 (9,1)	5,20	
Canxi hiệu chỉnh (mmol/L)	>2,1	26 (81,3)	13,33 ± 5,33	0,956
	≤2,1	6 (18,7)	13,33 ± 5,33	
Phospho (mmol/L)	>1,5	9 (81,8)	11,59 ± 3,33	0,582
	≤1,5	2 (18,2)	13,55 ± 2,76	
CaxP (mmo/L) ²	> 4,4	4 (36,4)	11,47 ± 2,14	0,210
	≤4,4	7 (63,6)	12,21 ± 3,82	
Protein máu g/l	< 60	19 (59,4)	9,75 ± 3,90	0,047
	≥ 60	13 (40,6)	13,11 ± 5,29	
Albumin máu g/l	< 30	22 (68,8)	9,16 ± 3,73	0,000
	≥ 30	10 (32,2)	15,43 ± 3,86	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ vitamin D huyết thanh giữa 2 nhóm protein, albumin bình thường và giảm với p lần lượt là 0,047 và 0,000.



Sơ đồ 3. Mối tương quan thuận giữa nồng độ vitamin D và albumin huyết thanh



Sơ đồ 4. Mối tương quan thuận giữa nồng độ vitamin D và creatinin huyết thanh

Nhận xét: Có mối tương quan tuyến tính thuận giữa vitamin D với nồng độ albumin và creatinin huyết thanh với hệ số r lần lượt là 0,591 ($p=0,000$) và 0,397 ($p = 0.032$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nữ chiếm 93,8% ($n=30$), tỷ lệ nữ/nam: 15/1, tuổi trung bình của nhóm là $33,9 \pm 9,68$ năm. Tuổi gặp chủ yếu dưới 49 tuổi, không gặp bệnh nhân trên 60 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với tác giả Mok CC (2013), bệnh đa số gặp ở nữ và biểu hiện bệnh tổn thương thận xuất hiện trước tuổi mãn kinh [3]. Tất cả các bệnh nhân đều thiếu vitamin D và đa số đều thiếu ở mức độ vừa đến nặng (chiếm 96,9%). Nồng độ vitamin D trung bình của nhóm nghiên cứu là $11,12 \pm 4,74$ ng/mL, thấp hơn tác giả Nguyễn Thị Phương (2011) là $17,51 \pm 1,04$ ng/mL [1]. Tỷ lệ thiếu vitamin D của chúng tôi cao hơn các tác giả như Mok CC (2012) 96%, Nguyễn Thị Phương (2011) 87,7% (trong đó 70,1% nồng độ vừa đến nặng) là do tất cả

bệnh nhân của chúng tôi đều có tổn thương thận [4],[1]. Tác giả Sumethkul (2013) nghiên cứu vitamin D trên bệnh nhân viêm thận lupus cho thấy 86% thiếu vitamin D, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi mặc dù có 21/32 bệnh nhân của chúng tôi đã bổ sung thuốc chứa canxi và vitamin D trước đó và do cỡ mẫu của chúng tôi còn hạn chế. Nồng độ vitamin D trung bình ở nhóm có tổn thương da, có tiền sử dùng corticoid, cloroquin không khác biệt so với nhóm không có tổn thương da và không sử dụng các thuốc trên [6]. Kết quả này khác với nghiên cứu của tác giả Mok CC (2013) cho thấy giảm nồng độ vitamin D có liên quan đến việc tránh ánh nắng mặt trời, sử dụng steroid và hydrocloroquin kéo dài [3].

Nồng độ vitamin D huyết thanh trung bình của nhóm bệnh nhân phải lọc máu

(MLCT < 15ml/phút $13,33 \pm 3,24$ ng/mL cao hơn hẳn nhóm chưa phải lọc máu (MLCT > 60 ml/phút) là $8,28 \pm 4,89$ ng/mL. Chúng tôi cũng thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ creatinin máu với nồng độ vitamin D huyết thanh với $r = 0,397$ ($p = 0,032$). Nguyên nhân có thể là do cơ chế mất protein chất mang vitamin D qua nước tiểu ở những bệnh nhân chưa phải lọc máu, còn nhóm đã lọc máu dẫn đến thiếu niệu, giảm sự mất vitamin D qua nước tiểu. Nồng độ vitamin D ở nhóm có HCTH ($9,65 \pm 4,34$ ng/mL) có khác biệt ($p = 0,021$) so với nhóm không có HCTH ($13,57 \pm 4,51$ ng/mL), tuy nhiên không có sự liên quan với nồng độ protein niệu 24h.

Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ vitamin D và chỉ số hoạt động bệnh SLEDAI [6],[4],[5],[7]. Tác giả Sumethkul (2013) và Mok CC (2012) nghiên cứu thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ vitamin D với chỉ số SLEDAI [6],[4]. Kết quả của chúng tôi cũng thấy có mối liên quan giữa chỉ số SLEDAI với nồng độ vitamin D với $p = 0,044$.

Như chúng ta đã biết sự tổng hợp $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (dạng hoạt tính sinh học của vitamin D) được điều hòa bởi nồng độ canxi, phospho ở trong huyết thanh. Ở thận, PTH kích thích enzyme 1α -hydroxylase tăng tổng hợp $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Chính bởi vậy chuyển hóa canxi – phospho có liên quan đến nồng độ vitamin D. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ PTH, chỉ số canxi, phospho máu không ảnh hưởng đến nồng độ vitamin D có thể do cỡ mẫu của chúng tôi chưa nhiều.

Một trong những nguyên nhân gây giảm vitamin D ở bệnh nhân viêm thận lupus là do mất qua nước tiểu. Sau khi được sản xuất tại thận dưới tác dụng của enzyme 1α -hydroxylase, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ được vận chuyển trong máu nhờ gắn với VDBP và một lượng nhỏ albumin huyết thanh. Do vậy ở bệnh nhân viêm thận lupus, nồng độ protein huyết thanh cũng có mối liên quan đến nồng độ vitamin D. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự giảm nồng độ vitamin D có liên quan đến giảm nồng độ albumin và protein với p lần lượt là 0,000 và 0,047. Trong đó nồng độ albumin có mối tương quan thuận với nồng độ vitamin D với $r = 0,591$ ($p = 0,000$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của tác giả Sumethkul (2013) có thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ vitamin D và albumin huyết thanh [6].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 32 bệnh nhân điều trị nội trú tại Trung tâm Thận – tiết niệu và Lọc máu, bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi thu được kết quả như sau:

- Thiếu vitamin D ở bệnh nhân viêm thận lupus chiếm tỉ lệ cao.
- Có mối liên quan giữa nồng độ vitamin D với nồng độ albumin huyết thanh, chỉ số hoạt động bệnh SLEDAI và hội chứng thận hư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Phương (2011).** Khảo sát nồng độ vitamin D3 (25-OH) huyết thanh ở những bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. Tạp chí Y học Thực hành, 870(5):60-62.
2. **Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al (2012).** American College of

- Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(6), 947-808.
3. **Mok CC (2013).** Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Rev Clin Immunol*, 9(5):453-63.
 4. **Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW et al (2012).** Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 51(4):644-52.
 5. **Petri M, Bello KJ, Fang H et al (2013).** Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum*, 65(7):1865-71.
 6. **Sumethkul K, Boonyaratavej S, Kitumnuaypong T et al. (2013)** The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 33:1461–1467.
 7. **Sun J, Zhang S, Liu JS et al (2019).** Expression of vitamin D receptor in renal tissue of lupus nephritis and its association with renal injury activity. *Lupus. Mar*;28(3):290-294.
 8. **Yang S, Li A, Wang J et al (2018).** Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. *Curr Med Chem*;25(27):3256-3271.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘ DÀY DA TRÊN SIÊU ÂM VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG BỆNH XƠ CỨNG BÌ HỆ THỐNG

Hoàng Viết Tài*, Bùi Hải Bình**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tổn thương da ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống bằng phương pháp siêu âm da tại 5 vị trí trên cơ thể, đánh giá mối liên quan giữa độ dày da trên siêu âm với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 52 bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống khám và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Da liễu trung ương từ 7/2019 đến 7/2020. **Kết quả:** độ dày da ba lớp trên siêu âm dày nhất tại vị trí ngực $5,8 \text{ mm} \pm 2,4 \text{ mm}$, mỏng nhất ở mu bàn tay và mu ngón tay $2,7 \text{ mm} \pm 0,7 \text{ mm}$, tính riêng độ dày da hai lớp thượng bì và trung bì dày nhất tại vùng ngực $1,6 \text{ mm} \pm 0,4 \text{ mm}$ và mỏng nhất tại mu bàn tay và cẳng chân $1,2 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$. Có mối tương quan thuận giữa độ dày da trên siêu âm ở cả 5 vị trí với thời gian bệnh, tổng thang điểm Rodnan cải tiến ($r = 0,312$ đến $0,587$, $p < 0,05$), có mối tương quan giữa độ dày da ngực (lớp thượng bì và trung bì) với khó nuốt ($r = 0,357$, $p = 0,009$), giữa độ dày da vùng cẳng tay với tổn thương trên X-quang. **Kết luận:** Siêu âm da cho phép đánh giá tốt tổn thương da ở bệnh xơ cứng bì hệ thống.

Từ khóa: siêu âm da, xơ cứng bì hệ thống

SUMMARY

THE CORRELATION BETWEEN ULTRASOUND MEASUREMENT OF SKIN THICKNESS AND SOME CLINICAL AND SUBCLINICAL FACTORS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Methods: To investigate skin lesions in patients with systemic scleroderma by skin ultrasound method at 5 locations on the body, to evaluate the correlation between skin thickness on ultrasound and some clinical, subclinical features. **Methods:** Cross-sectional descriptive studies were performed on 52 scleroderma patients at Bach Mai Hospital and National Hospital of Dermatology from 7/2019 to 7/2020. **Results:** the thickest ultrasound-measured three-layers skin thickness at chest position was $5.8 \text{ mm} \pm 2.4 \text{ mm}$, the thinnest at back of hand and finger was $2.7 \text{ mm} \pm 0.7 \text{ mm}$, separately the thickest skin of epidermis and dermis layers in the chest area was $1.6 \text{ mm} \pm 0.4 \text{ mm}$ and the thinnest at the back of the hand and forearm was $1.2 \text{ mm} \pm 0.3 \text{ mm}$. There were well correlations between skin thickness on ultrasound at five sites with disease duration, Rodnan's overall body improvement ($r = 0.312$ to 0.587 , $p < 0.05$), there was a relationship between thoracic skin thickness (epidermis and dermis layers) with dysphagia ($r = 0.357$, $p = 0.009$); regional skin thickness on forearms were associated with x-ray lesions. **Conclusion:** Skin ultrasound is a reliable tool for assessing skin involvement in systemic scleroderma.

*Bệnh viện E

**Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Viết Tài

Email: Taihoangviet@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

Keywords: ultrasound measurement of skin thickness, systemic sclerosis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ cứng bì hệ thống (XCBHT) là một bệnh của tổ chức liên kết, tổn thương cơ bản là các tổn thương trên da như dày da, cứng, giảm đàn hồi...và các tổn thương nội tạng, thường gặp nhất là tiêu hóa, hô hấp và thận. Siêu âm da là một phương pháp hiện đại được áp dụng để đánh giá độ dày da và các tổn thương trên da. Ở Việt Nam, siêu âm da ít được sử dụng cũng như có ít các nghiên cứu về phương pháp này. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: Khảo sát đặc điểm tổn thương da ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống và đánh giá mối liên quan giữa siêu âm da với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân trên 16 tuổi được chẩn đoán xác định XCBHT theo tiêu chuẩn chẩn đoán ACR năm 2013, điều trị nội và ngoại trú tại

Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Da liễu trung ương từ tháng 7/2019 đến tháng 7/2020. Loại trừ các bệnh nhân XCBHT kèm các biểu hiện của bệnh mô liên kết khác, bệnh nhân bị khuyết phần cơ thể không có khả năng đánh giá tương đương và không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang gồm 52 bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng đánh giá về tình trạng bệnh, các đặc điểm tổn thương da; siêu âm đo độ dày da ba lớp thượng bì (ThB), trung bì (TrB), hạ bì tại 5 vị trí trên cơ thể; tính điểm độ dày da bằng thang điểm Rodnan cải tiến (Modified Rodnan skin score - mRSS) đánh giá trên 17 vị trí, dựa trên độ đàn hồi của da cho điểm từng vị trí từ 0 đến 3 điểm, tổng điểm tối đa là 51 điểm; thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng như đo chức năng hô hấp xác định dung tích phổi thở mạnh (FVC), đo áp lực động mạch phổi (ALĐMP) bằng siêu âm tim, tìm hiểu mối liên quan giữa độ dày da trên siêu âm với một số biểu hiện của bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung và đặc điểm tổn thương da ở bệnh XCBHT

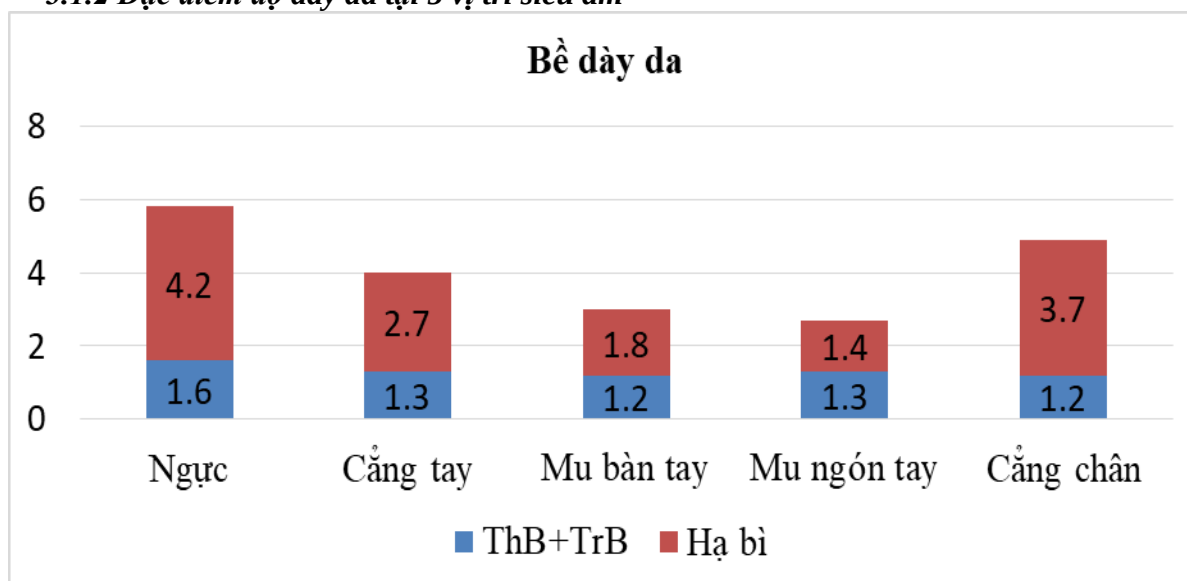
3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Tỷ lệ (n=52)					
Tuổi	16 – 30	30 – 60	> 60	TB	Lớn nhất	Nhỏ nhất
	3,8 %	78,9 %	17,3 %	44,4	69	28
Giới	Nam: 21,1%			Nữ: 78,9%		
Thời gian mắc bệnh	< 1 năm: 19,2%		1-3 năm: 32,7%		>3 năm: 67,3%	
Điểm mRSS	Trung bình	SD	Lớn nhất	Nhỏ nhất	Trung vị	
	17,6	8,9	41	1	16	

Nhận xét: Độ tuổi trung bình mắc bệnh là 44,4 tuổi, tỉ lệ mắc bệnh cao nhất trong khoảng từ 30 – 60 tuổi chiếm tỉ lệ 78,9%, bệnh xuất hiện ở cả 2 giới với nữ giới chiếm tỉ lệ cao với 78,9%.

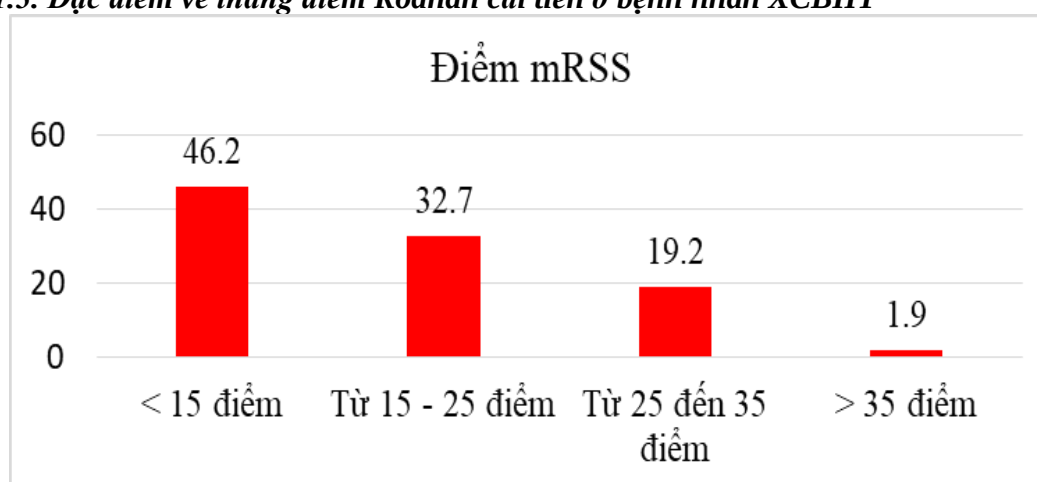
3.1.2 Đặc điểm độ dày da tại 5 vị trí siêu âm



Biểu đồ 3.1 Đặc điểm độ dày da tại 5 vị trí (n=52)

Nhận xét: Da đo ở vùng ngực dày nhất (trung bình 5,8mm) còn mỏng nhất là da vùng mu ngón tay (trung bình 2,7 mm), đo riêng bề dày hai lớp thượng bì và trung bì da cẳng chân và mu ngón tay mỏng nhất (1,2 mm).

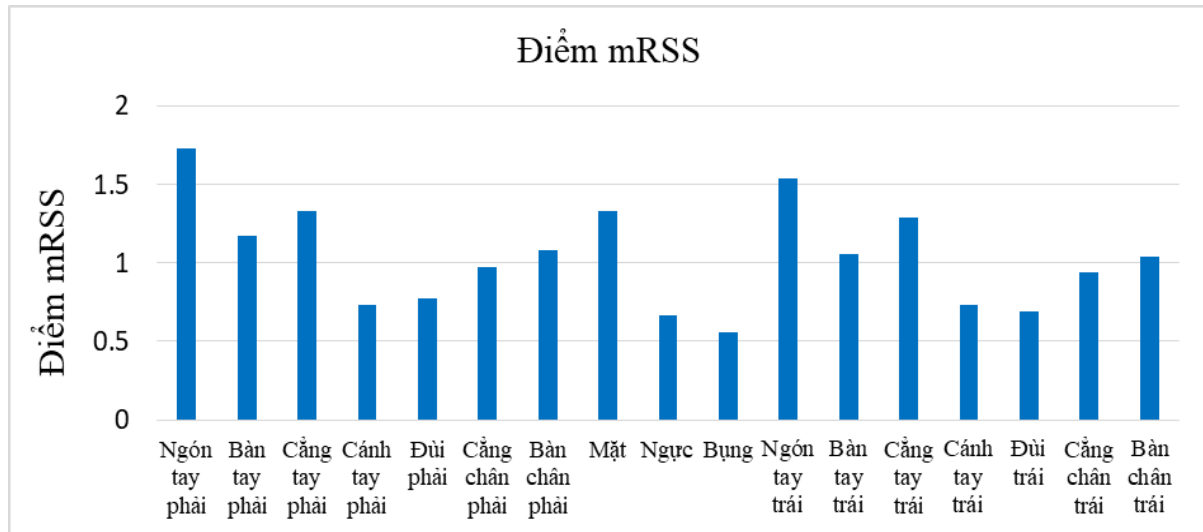
3.1.3. Đặc điểm về thang điểm Rodnan cải tiến ở bệnh nhân XCBHT



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân theo thang điểm Rodnan cải tiến

Nhận xét: Bệnh nhân điểm mRSS < 15 điểm chiếm tỷ lệ 46,2 %, điểm mRSS >35 chỉ chiếm 1,9%.

3.1.4. Đặc điểm về độ dày da dựa trên thang điểm Rodnan cải tiến



Biểu đồ 3.3. Độ dày da theo thang điểm Rodnan cải tiến tại 17 vị trí đo

Nhận xét: Điểm số trung bình tại mỗi vị trí dày nhất tại ngón tay 1,73 điểm, cẳng tay, mặt 1,33 điểm, mỏng nhất là vùng ngực và bụng điểm 0,67 và 0,56 điểm.

3.2 . Khảo sát mối liên quan giữa siêu âm da với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân XCBHT

3.2.1. Mối liên quan giữa độ dày da trên siêu âm với thời gian mắc bệnh

Bảng 3.2. Mối liên quan giữa độ dày da ThB+TrB với thời gian mắc bệnh

Vị trí		ThB+TrB+ Hạ bì		ThB+TrB	
		r	p	r	p
Ngực	Thời gian mắc bệnh	-0,51	0,72	-0,385	0,005
Cẳng tay		-0,1	0,49	-0,462	0,001
Mu bàn tay		-0,3	0,03	-0,292	0,036
Mu ngón tay		-0,23	0,1	-0,187	0,183
Cẳng chân		-0,12	0,39	-0,308	0,026

Nhận xét:

+ Có mối tương quan nghịch giữa độ dày da đo tổng 3 lớp tại mu bàn tay và độ dày ThB+TrB tại các vị trí ngực, cẳng tay, mu bàn tay và cẳng chân với thời gian mắc bệnh với $p < 0,05$.

+ Độ dày da ở mu ngón tay có mối tương quan yếu với thời gian mắc bệnh và mối tương quan này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.2 Mối liên quan giữa độ dày da ThB+TrB trên siêu âm với thang điểm Rodnan cải tiến

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa độ dày da ThB+TrB với thang điểm Rodnan cải tiến

Vị trí		r	p
Ngực	Thang điểm Rodnan cải tiến	0,426	0,002
Cẳng tay		0,587	0,001

Mu bàn tay		0,485	0,001
Mu ngón tay		0,364	0,008
Cẳng chân		0,312	0,024

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa độ dày ThB+TrB với thang điểm Rodnan cải tiến và mối tương quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.3 Mối liên quan giữa độ dày da trên siêu âm với thang điểm Rodnan cải tiến tại 5 vị trí tương ứng

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa độ dày da ThB+TrB với thang điểm Rodnan cải tiến tại 5 vị trí tương ứng

Vị trí	r	p
Ngón tay Phải	0,258	0,065
Mu bàn tay phải	0,541	0,001
Cẳng tay phải	0,414	0,002
Ngực	0,323	0,02
Cẳng chân	0,217	0,123

Nhận xét: + Có mối tương quan thuận giữa độ dày ThB+TrB các vị trí ngực, cẳng tay, mu bàn tay với thang điểm Rodnan cải tiến tại vị trí đo với $p < 0,05$.

+ Độ dày da ở mu đốt gần ngón tay và cẳng chân có mối tương quan yếu với thang điểm Rodnan cải tiến tại vị trí đo và mối tương quan này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.4 Mối liên quan giữa độ dày da trên siêu âm với triệu chứng khó nuốt

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa độ dày da ThB+TrB với khó nuốt

Vị trí		r	p
Ngực	Khó nuốt	-0,357	0,009
Cẳng tay		-0,126	0,38
Mu bàn tay		0,31	0,83
Mu ngón tay		-0,176	0,21
Cẳng chân		0,056	0,7

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch giữa độ dày ThB+TrB vị trí ngực với triệu chứng khó nuốt và mối tương quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.5 Mối liên quan giữa độ dày da ThB+TrB trên siêu âm với FVC và ALĐMP

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa độ dày da ThB+TrB với FVC và ALĐMP

Vị trí		r	p		r	p
Ngực	FVC	-0,174	0,22	ALĐMP	-0,089	0,5
Cẳng tay		-0,027	0,85		-0,224	0,11
Mu bàn tay		-0,093	0,51		-0,243	0,08
Mu ngón tay		-0,063	0,66		-0,053	0,7
Cẳng chân		0,207	0,14		-0,242	0,08

Nhận xét: Độ dày ThB+TrB có mối tương quan nghịch yếu với FVC và ALĐMP với $p > 0,05$.

3.2.6. Mối liên quan giữa độ dày da trên siêu âm với tổn thương phổi trên X-quang

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa độ dày da ThB+TrB với tổn thương trên X-quang

Vị trí	Tổn thương	r	p	Tổn thương	r	p
Ngực	Hình dải hoặc nốt	0,187	0,18	Xơ phổi	0,093	0,51
Cẳng tay		0,315	0,02		0,286	0,04
Mu bàn tay		0,095	0,5		0,221	0,12
Mu ngón tay		0,192	0,17		-0,147	0,3
Cẳng chân		0,023	0,87		0,363	0,01

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa độ dày ThB+TrB cẳng tay với tổn thương hình dải hoặc nốt mờ và xơ phổi, mối tương quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung và đặc điểm tổn thương da trên siêu âm ở bệnh xơ cứng bì hệ thống

Xơ cứng bì hệ thống là bệnh gặp chủ yếu ở nữ giới với tỉ lệ nữ/nam là 4/1, tỉ lệ này cũng tương tự như tác giả Lưu Phương Lan là 3,5/1¹, tuổi trung bình mắc bệnh của nhóm nghiên cứu nằm trong khoảng từ 30 – 50 tuổi ($44,4 \pm 11$), là độ tuổi lao động chính trong gia đình, tiếp xúc trực tiếp với nhiều yếu tố nguy cơ cũng như thay đổi trong nội tiết (sinh con, tiền mãn kinh), không có bệnh nhân nào dưới 20 tuổi là độ tuổi phát triển và hoàn thiện về nội tiết, chưa sinh sản cũng như sự tiếp xúc với môi trường lao động, nhiệt độ, hóa chất.. ít hơn.

Tổn thương của da ở bệnh XCBHT là dấu hiệu đặc trưng và quan trọng nhất thể hiện được mức độ hoạt động bệnh, mức độ nghiêm trọng cũng như tiên lượng bệnh^{6,7}. Da càng dày tiên lượng bệnh càng kém⁵, trong nghiên cứu của chúng tôi mRSS trung bình là $17,6 \pm 8,9$, trong đó 46,2% bệnh nhân

có mRSS < 15 điểm, trên 35 điểm chỉ có 1,9% thấp hơn nghiên cứu của Phạm Thị Tuyền⁴, mRSS càng thấp mức độ bệnh hoạt động càng thấp cũng như nguy cơ đối với các cơ quan nội tạng. mRSS thấp cũng là yếu tố dự đoán về tiến bộ của việc quản lý và điều trị bệnh⁶.

Nghiên cứu độ dày da trên siêu âm cho thấy, độ dày chung tổng của 3 lớp thượng bì, trung bì và hạ bì tại vị trí ngực dày nhất (trung bình $5,8 \text{ mm} \pm 2,4 \text{ mm}$) và mỏng nhất tại vị trí mu ngón tay ($2,7 \text{ mm} \pm 0,7 \text{ mm}$). Điều này phù hợp với lâm sàng là các triệu chứng xơ cứng hay xảy ra và được phát hiện sớm nhất ở các ngón tay^{2,8}. Nếu tính riêng độ dày của lớp thượng bì và trung bì (là độ dày thường được các nghiên cứu chú ý phân tích), trung bình dày nhất ở vị trí ngực, sau đó đến các vị trí cẳng tay, mu bàn tay, mu ngón tay, cẳng chân lần lượt là $1,6 \pm 0,44 \text{ mm}$, $1,3 \pm 0,39 \text{ mm}$, $1,2 \pm 0,27 \text{ mm}$, $1,3 \pm 0,42 \text{ mm}$, $1,2 \pm 0,33 \text{ mm}$ (biểu đồ 3.1). Độ dày của lớp hạ bì dày hơn tổng hai lớp thượng bì và trung bì, tuy nhiên lại là lớp

lỏng lẻo nhất, dao động nhất và không đại diện cho tính xơ cứng của da. Kết quả cũng cho thấy lớp hạ bì dày nhất là ở vùng ngực $4,2 \pm 2,23$ mm. Da vị trí vùng ngực dày nhất, kết quả này cũng tương tự như kết quả các nghiên cứu của Akesson (2004)⁵ và Ngô Thị Trang (2015)³. Nhiều nghiên cứu trước đó đều kết luận siêu âm da ở bệnh nhân XCBHT có giá trị phát hiện độ dày da cũng như cho thấy độ dày của cả ba lớp dày hơn da người bình thường một cách rõ rệt, tuy nhiên không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về độ dày của riêng lớp thượng bì do lớp này quá mỏng^{3,5,7}.

4.2 Mối liên quan giữa siêu âm da với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Trong phần khảo sát mối tương quan giữa độ dày da trên siêu âm và một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh xơ cứng bì chúng tôi chủ yếu đề cập tới độ dày da của hai lớp thượng bì và trung bì. Ở bảng 3.2 chúng tôi thấy có mối tương quan nghịch giữa thời gian mắc bệnh với độ dày da hai lớp trên ở vị trí ngực ($r = 0,385$, $p = 0,005$), cẳng tay ($r = 0,462$, $p = 0,001$), mu bàn tay và cẳng chân có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, trong khi đó nếu đo tổng bề dày chung cả 3 lớp thì chỉ có da vùng mu tay có mối tương nghịch với thời gian mắc bệnh có ý nghĩa thống kê ($r = -0,3$, $p = 0,03$). Mối tương quan nghịch thể hiện siêu âm da càng dày thì thời gian mắc bệnh của bệnh nhân càng ngắn, điều này có ý nghĩa trong dự đoán thời gian mắc bệnh của bệnh nhân⁵.

Thang điểm Rodnan cải tiến được coi là tiêu chuẩn vàng và là công cụ hữu ích trong đánh giá độ dày da trên lâm sàng. Ở bảng 3.3 chúng tôi thấy có mối tương quan thuận giữa

độ dày da trên siêu âm ở cả 5 vị trí đo với thang điểm Rodnan cải tiến với $p < 0,05$. Điều này cũng tương tự như kết quả của tác giả Ngô Thị Trang (2012)³. Khi đánh giá mối tương quan tại từng vị trí tương ứng vị trí siêu âm chúng tôi thấy có mối tương có ý nghĩa thống kê giữa siêu âm da và thang điểm Rodnan cải tiến tại mu bàn tay ($r = 0,541$, $p = 0,001$), cẳng tay ($r = 0,414$, $p = 0,002$) và ngực ($r = 0,323$, $p = 0,02$). Có thể thấy ở 3 vị trí trên cả hai phương pháp đánh giá độ dày da bằng siêu âm và thang điểm Rodnan cải tiến đều cho kết quả tương đồng. Riêng mu đốt gần ngón tay và cẳng chân chưa thấy được mối tương quan này.

Chỉ có độ dày da tại vùng ngực có mối tương quan với khó nuốt ($r = 0,357$, $p = 0,009$) (bảng 3.5), và độ dày da vùng ngực cũng đã cho thấy có mối tương quan với thời gian mắc bệnh cũng như điểm Rodnan cải tiến. Do vậy có thể dựa vào siêu âm da vùng ngực để tiên lượng bệnh. Khi đánh giá mối tương quan giữa độ dày da trên siêu âm với cơ quan hô hấp, chúng tôi thấy có mối tương quan giữa độ dày da tại cẳng tay với tổn thương hình dải hoặc nốt mờ và xơ phổi với $p < 0,05$ (bảng 3.7) nhưng không thấy mối tương quan giữa độ dày da với thăm dò đo chức năng hô hấp và áp lực động mạch phổi (bảng 3.6). Kết quả này có thể là do mức độ rối loạn thông khí của bệnh nhân chủ yếu do mức độ tổn thương phổi kẽ quyết định. Do đó để đánh giá tình trạng tăng áp lực động mạch phổi cũng mức độ tổn thương của cơ quan hô hấp ở bệnh nhân XCBHT vẫn rất cần đến kỹ thuật siêu âm tim và chụp cắt lớp vi tính phổi độ phân giải cao (HRCT) và đo chức năng thông khí định kỳ.

V. KẾT LUẬN

Siêu âm da có độ dày khác nhau tại các vị trí được đo, dày nhất tại vùng ngực và mỏng nhất tại vị trí mu ngón tay. Độ dày da trên siêu âm (thượng bì + trung bì) tại 5 vị trí có mối tương quan với thời gian mắc bệnh và điểm Rodnan cải tiến. Độ dày da vùng ngực có mối tương quan với triệu chứng nuốt khó, độ dày da tại cẳng tay có mối tương quan với tổn thương phổi trên X-quang.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] **Lưu Phương Lan, 2015**, Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng thông khí phổi ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội,
- [2] **Nguyễn Thị Nga**. Đánh giá độ dày của da và mô dưới da ở bệnh nhân xơ cứng bì toàn thể bằng siêu âm. Hà Nội, Đại Học Y Hà Nội; 2005
- [3] **Ngô Thị Trang**. Nghiên cứu đặc điểm tổn thương da trên siêu âm ở bệnh nhân xơ cứng bì toàn thể. Hà Nội, Đại học Y Hà Nội; 2015.
- [4] **Phạm Thị Tuyền, 2012**, "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng, mối liên quan giữa tổn thương da với nội tạng ở bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống," Đại học Y Hà Nội, Hà Nội
- [5] **Scheja A, Akesson A, (1997)**. Comparison of high frequency (20 MHz) ultrasound and palpation for the assessment of skin involvement in systemic sclerosis (scleroderma). Clin Exp Rheumatol. p. 283-8.
- [6] **S. Amjadi et al., 2009**, Course of the modified Rodnan skin thickness score in systemic sclerosis clinical trials: analysis of three large multicenter, double-blind, randomized controlled trials, Arthritis and rheumatism, 60, 8, 2490-2498
- [7] **T. L. Moore, M. Lunt, B. McManus, M. E. Anderson, and A. L. Herrick, 2003**, Seventeen-point dermal ultrasound scoring system--a reliable measure of skin thickness in patients with systemic sclerosis, Rheumatology (Oxford), 42, 12, 1559-63
- [8] **J. Varga, 2014**, Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults, UpToDate. Waltham, MA. Retrieved August, 4, 2014

CHẤT LƯỢNG GIẤC NGỦ Ở BỆNH NHÂN XƠ CỨNG BÌ: CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG

Nguyễn Thị Phương Thủy^{1,2}, Đỗ Gia Trường¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân XCB. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, gồm 51 bệnh nhân được chẩn đoán XCB theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2013 tại Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Da Liễu Trung ương. **Kết quả nghiên cứu:** 88,2% bệnh nhân XCB tham gia nghiên cứu có RLGN khi đánh giá theo thang điểm PSQI. Nhóm bệnh nhân có RLGN có tuổi trung bình cao hơn và các bệnh kết hợp cũng nhiều hơn khi so sánh với nhóm bệnh nhân không có RLGN. Các triệu chứng của tổn thương đường tiêu hóa như khó nuốt, trào ngược dạ dày - thực quản và triệu chứng đường tiêu hóa dưới gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân có RLGN so với nhóm bệnh nhân không có RLGN. Nhóm bệnh nhân có RLGN có tỷ lệ viêm khớp, hội chứng Raynaud và tổn thương xơ cứng da nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN. **Kết luận:** RLGN là một triệu chứng thường gặp ở các bệnh nhân XCB. Các tổn thương của đường tiêu hóa, mức độ xơ cứng da, hội chứng Raynaud và viêm khớp đều có ảnh hưởng nhiều đến chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân XCB.

Từ khoá: Xơ cứng bì, chất lượng giấc ngủ, PSQI, các yếu tố ảnh hưởng.

SUMMARY

THE QUALITY OF SLEEP IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: AFFECTING FACTORS

Objective: To investigate the affecting factors to sleep quality in patients with scleroderma. **Subjects and methods:** We conducted a descriptive cross-sectional study prospectively including 51 patients diagnosed with scleroderma according to ACR/ EULAR 2013 standards and treated in National hospital of Dermatology and Vereneology or at the Rheumatology department in Bach Mai hospital. **Research results:** 88.2% participants had sleep disorders based on PSQI scale. Patients with sleep disorders had higher age and more comorbidities than that without sleep disturbances. Gastrointestinal involvements including dysphagia, gastro-esophageal reflux and lower gastrointestinal symptoms were more common in patients with sleeping disorders. The disorders group had greater ratios of symptoms such as arthritis, Raynaud's syndrome and sclerotic lesions. **Conclusions:** Sleep disorders were common manifestations in patients with systemic sclerosis. Gastrointestinal involvements, sclerotic lesions, Raynaud's syndrome and arthritis affected sleep quality of patients with scleroderma

Keywords: Scleroderma, sleep quality, PSQI, affecting factors.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thủy
Email: phuongthuybm@yahoo.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phân biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ cứng bì (XCB) là một bệnh tự miễn ít gặp với những biểu hiện lâm sàng đa dạng và không đồng nhất. Bệnh gây tổn thương ở da và các cơ quan phủ tạng trong cơ thể, đặc trưng bởi tổn thương các vi mạch máu, sinh các tự kháng thể, có sự lắng đọng collagen và các chất cơ bản ở ngoài tế bào dẫn đến tình trạng xơ hóa. Trong nhóm bệnh tự miễn, XCB là một trong những bệnh gây ảnh hưởng xấu nhất đến chất lượng cuộc sống của người bệnh do các biến chứng của bệnh như loét ngón, xơ cứng da, co rút gân và viêm khớp. Các hoạt động chức năng của người bệnh bị hạn chế do tình trạng đau mạn tính, rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi và trầm cảm. Cho đến nay, trong điều trị XCB, không có thuốc điều trị đặc hiệu để phòng ngừa các tổn thương cũng như ngăn chặn sự tiến triển của bệnh. Vì vậy, việc kiểm soát và phòng ngừa tình trạng tàn phế do bệnh XCB tiến triển gặp rất nhiều thách thức. Những tương tác giữa não và hệ thống miễn dịch có một vai trò quan trọng trong sự kết hợp giữa các bệnh tự miễn và sức khỏe tinh thần, dẫn đến những tác động xấu lên sức khỏe và giấc ngủ của người bệnh [1]. Các bệnh nhân XCB tăng nguy cơ bị rối loạn giấc ngủ (RLGN) do tình trạng xơ phổi, trào ngược dạ dày- thực quản và hội chứng chân không yên. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân XCB bị giảm bởi những tổn thương ở phổi, tim mạch, thực quản và thận [2]. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân XCB.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 51 bệnh nhân XCB được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2013. Thời

gian tiến hành nghiên cứu từ tháng 8/2019 đến tháng 6/2020. Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Da Liễu Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang. Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cần thiết theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng gồm: tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, thể bệnh (XCB toàn thể và XCB khu trú), đánh giá tổn thương da và đầu chi (sẹo lõm, loét hoại tử đầu ngón, đánh giá độ dày da theo thang điểm mRSS, đau - ngứa da), cơ xương khớp (đau cơ, đau khớp, biến dạng khớp, teo cơ, hạn chế vận động), tim mạch (đau ngực, hội hộp trống ngực, rối loạn nhịp tim), hô hấp (ho khan, khó thở, tổn thương viêm phổi kẽ và tăng áp động mạch phổi), tiêu hóa (kém ăn, khó há miệng, khó nuốt, trào ngược dạ dày thực quản, nghẹt thở, ợ nóng, đau bụng, đầy hơi, buồn nôn, nôn). Các bệnh lý kèm theo (đái tháo đường, tăng huyết áp, hội chứng chuyển hóa). Các thuốc điều trị: corticosteroid, thuốc ức chế miễn dịch (liều lượng, thời gian dùng thuốc).

- 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 ≥ 5 điểm là có RLGN.

- Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân XCB: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, thể bệnh XCB, mức độ tổn thương da, hô hấp, tiêu hóa, tim mạch, cơ xương khớp, các bệnh lý kèm theo, sự tuân thủ điều trị.

- **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**

- Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung bình là $51,7 \pm 9,7$ tuổi, trong đó độ tuổi từ 41-60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (70,6%). Thời gian mắc bệnh trung bình là $5,3 \pm 6$

năm và nữ giới chiếm tỷ lệ 82,4%.

- Trong nghiên cứu, có 31 bệnh nhân được chẩn đoán XCB toàn thể (chiếm tỷ lệ 60,8%) và 20 bệnh nhân được chẩn đoán XCB thể khu trú. Trong các bệnh lý kết hợp, suy dinh dưỡng chiếm tỷ lệ cao nhất (29,4%).

Bảng 3.1: Đặc điểm của bệnh xơ cứng bì ở nhóm BN nghiên cứu, n = 51

	Triệu chứng	Đặc điểm
Tổn thương đầu chi	Chỉ số dày da mRSS, $X \pm SD$	$13,4 \pm 10,1$
	Hội chứng Raynaud, n (%)	40 (78,4)
	Sẹo lồi, n (%)	20 (39,2)
	Loét, hoại tử, n (%)	7 (13,7)
Triệu chứng khớp	Viêm khớp, n (%)	24 (47,1)
	Hạn chế vận động khớp, n (%)	11 (21,6)
Triệu chứng hô hấp	Ho khan, n (%)	20 (39,2)
	Khó thở, n (%)	22 (43,1)
	Viêm phổi kẽ, n (%)	32/38 (84,2)
	Tăng áp động mạch phổi, n (%)	27/28 (96,4)
Triệu chứng tiêu hóa	Khó nuốt, n (%)	20 (39,2)
	Khó mở miệng, n (%)	21 (41,2)
	Trào ngược dạ dày thực quản, n (%)	34 (66,7)
	Triệu chứng tiêu hóa dưới, n (%)	14 (27,5)
Triệu chứng tim mạch	Hội hợp đánh trống ngực, n (%)	22 (43,1)
	Rối loạn nhịp tim, n (%)	2 (3,9)
	Suy tim, n (%)	2 (3,9)
Tuân thủ điều trị	Có tuân thủ điều trị, n (%)	42 (82,4)
	Không tuân thủ điều trị, n (%)	9 (17,6)

Nhận xét: Hội chứng Raynaud gặp ở 78,4% bệnh nhân nghiên cứu với điểm đánh giá mức độ dày da trung bình theo mRSS là $13,4 \pm 10,1$. Trong các tổn thương của đường tiêu hóa, triệu chứng trào ngược dạ dày chiếm tỷ lệ cao nhất (66,7%). Tăng áp động mạch phổi và viêm phổi kẽ gặp với tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu (tương ứng 96,4% và 84,2%). Viêm khớp gặp ở 47,1% và hội hợp đánh trống ngực là triệu chứng tim mạch hay gặp nhất ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu (43,1%).

3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn giấc ngủ của bệnh nhân XCB

Bảng 3.2: Tỷ lệ rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân XCB (n = 51)

	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Có RLGN	45	88,2
Không RLGN	6	11,8

Nhận xét: Trong nghiên cứu, 45/51 bệnh nhân có RLGN, chiếm tỷ lệ 88,2% khi đánh giá theo thang điểm PSQI.

Bảng 3.3: Mối liên quan giữa một số đặc điểm của XCB và RLGN

Các yếu tố		Có RLGN (n = 45)		Không RLGN (n = 6)		p
		n	%	n	%	
Tuổi (năm), X ± SD		53 ± 9,3		41,5 ± 6,7		0,005
Các bệnh kèm theo, X ± SD		0,6 ± 1,1		0,0 ± 0,0		0,001
Thể bệnh XCB	XCB toàn thể	28	90,3	3	9,7	0,668
	XCB khu trú	17	85	3	15	
Tổn thương đầu chi	Chỉ số dày da mRSS, X ± SD	14,1 ± 10,2		9,0 ± 5,8		0,103
	Hội chứng Raynaud	40	88,9	0	0	0,000
	Tiến triển da xấu đi trong 1 tháng gần đây	22	45	0	0	0,031
Triệu chứng khớp	Viêm khớp	23	51,1	0	0	0,027
	Hạn chế vận động khớp	11	24,4	0	0	0,319
Triệu chứng tim mạch	Hội hộp đánh trống ngực	20	43,1	2	33,3	0,688
	Rối loạn nhịp tim	2	4,4	0	0	1
Triệu chứng hô hấp	Viêm phổi kẽ	30/36	94,7	2/2	100	1
	Tăng áp động mạch phổi	25/26	96,2	2/2	100	1
Triệu chứng tiêu hóa	Khó nuốt	22	48,9	0	0	0,031
	Trào ngược dạ dày thực quản	32	71,1	2	33,3	0,087
	Triệu chứng tiêu hóa dưới	14	31,1	0	0	0,17
Tuân thủ điều trị		37	82,2	5	83,3	1

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có RLGN có tuổi trung bình cao hơn và các bệnh lý kết hợp cũng gặp nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN. Những tổn thương tim mạch và hô hấp giữa 2 nhóm không có sự khác biệt. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân có RLGN có tỷ lệ của các triệu chứng khó nuốt, viêm khớp, hội chứng Raynaud và sự tiến triển xấu đi của tổn thương da cao hơn rõ rệt so với nhóm không có RLGN. Cả 2 nhóm bệnh nhân đều có tỷ lệ tuân thủ điều trị cao và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

IV. BÀN LUẬN

Theo kết quả của nhiều nghiên cứu, bệnh XCB có những ảnh hưởng xấu lên giấc ngủ của người bệnh khi so sánh với dân số nói chung. Sự xuất hiện của tình trạng trào ngược dạ dày- thực quản, dấu hiệu khó thở mới xuất hiện hoặc diễn biến xấu đi, các triệu chứng trên đường tiêu hóa, mệt mỏi và trầm cảm là những yếu tố nguy cơ độc lập dẫn đến chất lượng giấc ngủ kém ở bệnh nhân XCB. Các bệnh nhân XCB thường khó đi vào giấc ngủ và duy trì giấc ngủ sâu, một sự giảm sút cả chất lượng và thời gian ngủ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 88,2% bệnh nhân XCB tham gia nghiên cứu có RLGN khi đánh giá theo thang điểm PSQI. Nhóm bệnh nhân có RLGN có tuổi trung bình cao hơn và các bệnh kết hợp cũng nhiều hơn khi so sánh với nhóm bệnh nhân không có RLGN (bảng 3.3). Prado và cộng sự đã tiến hành đánh giá chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân XCB và thấy sự rối loạn nhu động thực quản, khó thở và hội chứng chân không yên có liên quan chặt chẽ với tình trạng RLGN của người bệnh [3]. Tình trạng đau mạn tính, trầm cảm và quá trình viêm hệ thống do tổn thương ở nhiều cơ quan trong bệnh XCB cũng ảnh hưởng xấu đến chất lượng giấc ngủ. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi thấy các triệu chứng của tổn thương đường tiêu hóa như khó nuốt, trào ngược dạ dày- thực quản và triệu chứng tiêu hóa dưới gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân có RLGN so với nhóm bệnh nhân không có RLGN, tuy nhiên chỉ dấu hiệu khó nuốt có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sự trào ngược dịch acid dạ dày trong khi ngủ có thể dẫn đến làm chậm sự trống dạ dày và tăng nguy cơ sặc. Trong bệnh XCB, các triệu chứng khó nuốt và trào ngược làm tăng nguy cơ bị bệnh phổi kẽ và trầm cảm. Do vậy, việc

điều trị các tổn thương của đường tiêu hóa và trầm cảm sẽ giúp cải thiện chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân XCB.

Đau khớp và viêm khớp trong các bệnh lý viêm của khớp như lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, xơ cứng bì, viêm cột sống dính khớp cũng là một yếu tố gây RLGN. Số khớp sưng, đau, hạn chế vận động và dấu hiệu cứng khớp buổi sáng có liên quan với chất lượng giấc ngủ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có RLGN có tỷ lệ viêm khớp và hạn chế vận động khớp cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN. Trong bệnh XCB, quá trình tăng tổng hợp các cytokine gây viêm và rối loạn chức năng của hệ thống miễn dịch gồm sự thâm nhiễm mạn tính của các bạch cầu đơn nhân vào các tổ chức, tăng tổng hợp yếu tố tăng trưởng và các tự kháng thể là những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ của người bệnh, gây tình trạng uể oải và buồn ngủ quá mức vào ban ngày [4]. Các bệnh nhân XCB thường có tỷ lệ tàn phế cao và chất lượng cuộc sống bị giảm sút nhiều. Những bệnh nhân XCB toàn thể cũng bị suy giảm các chức năng nhiều hơn so với XCB thể khu trú. Sự xơ cứng da do bệnh tiến triển có thể làm bệnh nhân bị đau và ngứa dẫn đến trầm cảm, rối loạn tâm lý, cảm giác mệt mỏi, RLGN, giảm chất lượng cuộc sống và tàn tật. Trong nghiên cứu, các bệnh nhân có RLGN có tỷ lệ của tổn thương xơ cứng da tiến triển xấu đi trong 1 tháng gần đây và hội chứng Raynaud cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân không có RLGN. Mức độ dày da đánh giá theo thang điểm mRSS của nhóm bệnh nhân có RLGN cũng cao hơn so với nhóm không có RLGN ($14,1 \pm 10,2$ so với $9,0 \pm 5,8$), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,103$. Trong bệnh XCB, do các vi mạch máu bị tổn thương và

xơ hóa lan tỏa, dẫn đến nhiều cơ quan bị tổn thương. Chúng tôi thấy các biểu hiện của tổn thương phổi và tim mạch đều gặp với tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có RLGN và không có RLGN. Hơn 50% các nguyên nhân gây tử vong ở bệnh nhân XCB là do tổn thương tim mạch và phổi như tăng áp động mạch phổi, xơ phổi, viêm phổi kẽ và suy tim [5]. Những tổn thương phủ tạng làm bệnh nhân bị giảm các hoạt động thể lực, mệt mỏi, trầm cảm, RLGN và giảm khả năng làm việc.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ của 51 bệnh nhân XCB tại Khoa Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai và Viện da liễu trung ương, chúng tôi có một số kết luận sau:

- 88,2% bệnh nhân XCB tham gia nghiên cứu có RLGN khi đánh giá theo thang điểm PSQI. Nhóm bệnh nhân có RLGN có tuổi trung bình cao hơn và các bệnh kết hợp cũng nhiều hơn khi so sánh với nhóm bệnh nhân không có RLGN.

- Các triệu chứng của tổn thương đường tiêu hóa như khó nuốt, trào ngược dạ dày-

thực quản và triệu chứng tiêu hóa dưới gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân có RLGN so với nhóm bệnh nhân không có RLGN.

- Nhóm bệnh nhân có RLGN có tỷ lệ viêm khớp, hội chứng Raynaud và tổn thương xơ cứng da nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bollinger T, Bollinger A, Oster H, Solbach W (2010).** Sleep, immunity, and circadian clocks: a mechanistic model. *Gerontology*. 56:574–80
2. **Irwin M.R, Miller A.H (2007).** Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*.21:374–83.
3. **Prado G.F, Allen R.P, Trevisani V.M.F (2002).** Sleep disruption in systemic sclerosis (scleroderma) patients: clinical and polysomnographic findings. *Sleep Med*, 3(4), 341–345.
4. **Abad V.C, Sarinas P.S, Guilleminault C (2008).** Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev*.12:211–28.
5. **Fabio B, Antonella Afeltra (2018).** Fatigue in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatology*. 113(4):150-160.

MÔ TẢ TỔN THƯƠNG CỘNG HƯỞNG TỪ CỦA KHỚP CÙNG CHẬU VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP CỘT SỐNG

Hoàng Thị Hải Yến¹, Nguyễn Mai Hồng²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm khớp cột sống (VKCS) là một nhóm bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng tuy nhiên khởi phát bệnh kéo dài nhiều năm và nhiều khi bị chẩn đoán trễ. Cộng hưởng từ (CHT) khớp cùng chậu có vai trò trong đánh giá các tổn thương viêm và cấu trúc góp phần chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm giúp tiên lượng và điều trị bệnh. Nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá đặc điểm của CHT khớp cùng chậu và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 27 bệnh nhân được chẩn đoán VKCS theo tiêu chuẩn ASAS tại phòng khám và khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9 năm 2020 đến tháng 3 năm 2021. Các bệnh nhân được Xét nghiệm HLA - B27, CRP, chụp CHT khớp cùng chậu, phân loại tổn thương khớp cùng chậu theo tiêu chuẩn ASAS.

Kết quả: Tuổi trung bình 25.6 ± 9.5 . Đau lưng kiểu viêm, hạn chế giãn cột sống thắt lưng và viêm khớp ngoại vi gặp trong 81,5%, 59,3% và 74,1% các trường hợp. Đặc điểm hay gặp nhất trên CHT là phù tủy xương chiếm tỷ lệ 77,8%, thời gian xuất hiện triệu chứng đau kéo dài hơn ở nhóm không có biểu hiện viêm cấp trên CHT.

Kết luận: Phù tủy xương là đặc điểm tổn thương thường gặp nhất trên CHT khớp cùng chậu ở bệnh nhân VKCS, thời gian xuất hiện triệu chứng có liên quan với có ý nghĩa thống kê

với sự xuất hiện của tổn thương viêm cấp trên CHT.

Từ khóa: Viêm khớp cột sống, cộng hưởng từ, khớp cùng chậu.

SUMMARY

DESCRIBE MAGNETIC RESONANCE IMAGING FEATURES OF SACROILIAC JOINT AND RELATED FACTORS IN THE SPONDYLO ARTHRITIS PATIENTS

Purpose: sacroiliac joint, MRI, spondyloarthritis
Patients and methods: Descriptive study on 27 patient were diagnosed spondyloarthritis from September 2019 to January 2020 at Bach Mai hospital and Hanoi medical university hospital. The patient was performed sacroiliac joint MRI

Result: The mean age was 25.6 ± 9.5 . Inflammatory back pain, Schober positive and peripheral joint inflammation was encountered in 77.8%, 81.5% and 74.1% of cases. Sacroiliac joint MRI was positive in 96.3%. The most common feature on MRI is bone marrow edema. The duration of pain was longer in patient who had no acute inflammatory lesion on sacroiliac joint MRI.

Conclusion: The most common feature on MRI is bone marrow edema. The duration of pain was longer in patient who had no acute inflammatory lesion on sacroiliac joint MRI.

Keyword: spondyloarthritis, sacroiliac joint, MRI.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp cột sống (VKCS) là một nhóm bệnh có tỷ lệ mắc trong cộng đồng từ 0,5 đến 1,9% bao gồm viêm cột sống dính khớp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp liên quan đến

¹Bệnh viện đa khoa thành phố Vinh,

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Hải Yến

Email: yenthu8479@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

bệnh lý viêm ruột, viêm khớp phản ứng và viêm khớp không định danh. Biểu hiện lâm sàng chính là đau và hạn chế vận động cột sống có kèm theo viêm các khớp chi dưới. Nếu không phát hiện và điều trị kịp thời bệnh có xu hướng tiến triển đến dính khớp, cột sống, gây đau mạn tính, giảm chức năng vận động, giảm chất lượng cuộc sống và nguy cơ tàn phế cao. Trong chẩn đoán bệnh VKCS, CHT khớp cùng chậu có vai trò quan trọng trong phát hiện sớm và điều trị bệnh vì có thể đánh giá được các tổn thương "viêm" cấp cũng như các thay đổi cấu trúc. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa CHT với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh. Vì vậy nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm tổn thương khớp cùng chậu trên cộng hưởng từ ở bệnh nhân viêm khớp, cột sống.*

2. *Khảo sát mối liên quan giữa đặc điểm tổn thương khớp cùng chậu trên cộng hưởng từ với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp, cột sống.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

27 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp cột sống theo tiêu chuẩn ASAS đến khám và điều trị tại khoa cơ xương khớp Bệnh viện Bạch mai từ tháng 08 năm 2020 đến tháng 1 năm 2021.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân chống chỉ định chụp cộng hưởng từ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Lâm sàng: ghi nhận tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, đặc điểm bệnh như đau lưng kiểu viêm, viêm khớp ngoại biên, viêm móng mắt, hạn chế độ giãn cột sống thắt lưng, hạn chế độ giãn lồng ngực, viêm điểm bám gân, viêm ruột, tiền căn gia đình, đáp ứng với thuốc NSAIDs.

Đặc điểm cận lâm sàng: CRP, HLA B27.

Đánh giá thang điểm điểm hoạt động BASDAI, ASDAS - CRP.

Bảng 2.1: Tiêu chuẩn ASAS 2009 chẩn đoán bệnh VKCS

Bệnh nhân đau lưng kiểu viêm ≥ 3 tháng và khởi phát < 45 tuổi

Viêm khớp cùng chậu qua hình ảnh học và có ≥ 1 đặc tính SpA	hoặc	HLAB – 27 (+) và có ≥ 2 đặc tính SpA
Đặc tính SpA : - Đau lưng kiểu viêm - Viêm khớp - Viêm điểm bám gân - Viêm màng bồ đào - Viêm ngón tay - Vẩy nến - Bệnh Crohn/Viêm đại tràng xuất huyết - Đáp ứng tốt với NSAIDs - Tiền căn gia đình SpA - Human leukocyte antigen (HLA)-B27 - Tăng C-reactive protein (CRP)		

Chụp CHT khớp cùng chậu không tiêm thuốc đối quang từ bằng máy cộng hưởng từ echelon 1.5 hãng Hitachi – Nhật bản. Sử dụng mặt cắt Axial trên xung STIR, mặt cắt Coronal oblique T1W và STIR.

Bảng 2.2. Thay đổi tín hiệu trên CHT khớp cùng chậu [6]

Đặc điểm tín hiệu		T1W	T2W	STIR
Tổn thương viêm cấp tính	Phù tủy xương	Giảm	Tăng	Tăng
	Viêm điểm bám gân	Giảm	Tăng	Tăng
	Tràn dịch khớp	Giảm	Tăng	Tăng
	Viêm màng hoạt dịch	Giảm	Tăng	Tăng
	Viêm bao khớp	Giảm	Tăng	Tăng
Tổn thương viêm mạn tính	Đặc xương dưới sụn	Giảm	Giảm	Giảm
	Lắng đọng mỡ	Tăng		

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1: Đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình		25,6 ± 9,5 (Min:16 , Max: 58)	
Giới	Nam	18	66,7
	Nữ	9	33,3
Tổng số		27	

Nghiên cứu thu nhận 27 bệnh nhân với tuổi trung bình là 25,6 ± 9,5, tuổi thấp nhất là 16 và lớn nhất là 58. 18 bệnh nhân nam và 9 bệnh nhân nữ.

Bảng 3.2: Phân loại nhóm tuổi (n=27)

	Số lượng	Tỷ lệ (%)
16 - 30	22	81,4
30 - 50	4	14,8
> 50	1	3,8

Nghiên cứu thu nhận 22 bệnh nhân có độ tuổi từ 16 -30 tuổi chiếm tỷ lệ 81,4%. Có 1 bệnh nhân trên 50 tuổi chiếm tỷ lệ 3,8%.

Bảng 3.3: Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu (n=27)

Đặc điểm	N	Tỷ lệ (%)
Đau lưng kiểu viêm	22	81,5
Viêm khớp ngoại biên	20	74,1
Hạn chế độ dẫn cột sống thắt lưng	16	59,3
Viêm điểm bám gân	6	22,2
Viêm ruột	1	3,8

Đáp ứng với NSAID	13	38,1
Tiền căn gia đình	2	7,4
Đau móng	8	29,6

Nghiên cứu thu nhận 27 bệnh nhân, tỷ lệ bệnh nhân có đau lưng kiểu viêm, viêm khớp ngoại biên, hạn chế giãn cột sống thắt lưng rất thường gặp với tỷ lệ lần lượt là 81,5%, 74,1% và 59,3%. Không gặp bệnh nhân viêm móng mắt. Tiền căn gia đình không thường gặp với tỷ lệ 7,4%.

Bảng 3.4: Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

		Số lượng	Tỷ lệ (%)
HLA B27	Dương tính	20	74
	Âm tính	7	26
CRP – hs (mg/l)	< 5 (mg/l)	5	18,5
	≥ 5 (mg/l)	22	81,5

Trong 27 bệnh nhân có 20 bệnh nhân xét nghiệm HLA B27 dương tính chiếm tỷ lệ 91,1%. Có 22 bệnh nhân có CRP ≥ 5 chiếm tỷ lệ 81,5%.

3.2: Đặc điểm tổn thương trên CHT khớp cùng chậu:

Bảng 3.5: Đặc điểm tổn thương trên CHT khớp cùng chậu

Tổn thương trên CHT	Khớp cùng chậu P		Khớp cùng chậu T		Cả hai khớp		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Phù tủy xương	5	18,5	10	37,0	6	22,2	21	77,8
Viêm điểm bám gân	2	7,4	2	7,4	2	0	4	14,8
Viêm bao hoạt dịch	1	3,7	4	14,8	4	14,8	9	33,3
Viêm bao khớp	0	0,0	0	0	2	7,4	2	7,4
Lắng đọng mỡ	1	3,7	1	3,7	2	7,4	4	14,8

Phù tủy xương có 21 trường hợp chiếm tỷ lệ 77,8% trong đó có 10 trường hợp ở khớp cùng chậu bên trái chiếm 37%. Viêm bao hoạt dịch có 9 trường hợp chiếm tỷ lệ 33,3%. Viêm điểm bám gân và viêm bao khớp chiếm 14,8%.

Bảng 3.6: Đặc điểm vị trí tổn thương

Tổn thương trên CHT	Phía xương chậu		Phía xương cùng		Cả hai phía		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Phù tủy xương	14	51,8	3	11,1	4	14,8	21	77,8
Lắng đọng mỡ	3	11,1	1	3,7	0	0	4	14,8

Tổn thương phù tủy xương chủ yếu ở phía xương chậu chiếm 51,8%. Lắng đọng mỡ phía xương chậu chiếm 11,1%.



Hình : Hình ảnh CHT khớp cùng chậu của một bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp cột sống: hình CHT trên xung STIR cho thấy phù tủy xương cạnh khớp cùng chậu hai bên (mũi tên).

3.3: Mối liên quan giữa CHT khớp cùng chậu với đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.7: Mối liên quan giữa điểm ASDAS - CRP và BASDAI với sự xuất hiện của các dấu hiệu viêm cấp tính trên CHT.

Dấu hiệu viêm trên CHT	BASDAI	ASDAS-CRP
Có (n=23)	3.6±0.1	2.1±0.1
Không (n=4)	3.6±0.2	2.2±0.2
Mann-Whitney test (p)	0.9	0.5

Điểm ASDAS-CRP và điểm BASDAI không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi có sự xuất hiện dấu hiệu viêm cấp trên CHT khớp cùng chậu bao gồm phù tủy xương, viêm điểm bám gân, viêm bao hoạt dịch và dịch khớp so với nhóm không có biểu hiện viêm cấp trên CHT ($p>0.05$).

Bảng 3.8: Mối liên quan giữa thời gian mắc bệnh và sự xuất hiện của tổn thương viêm cấp trên CHT khớp cùng chậu.

Viêm cấp trên CHT	Thời gian mắc bệnh (tháng)
Có (n=23)	8.1±2.9
Không (n=4)	47.5±20.1
Mann-Whitney test (p)	0.03

Nhóm bệnh nhân có tổn thương viêm cấp trên CHT có thời gian mắc bệnh ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm không có tổn thương viêm cấp trên MRI có ý nghĩa thống kê với $p<0.05$.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số bệnh nhân nằm trong độ tuổi từ 16 - 30 tuổi. Độ tuổi trung bình là 25.6 ± 9.5 , thấp nhất là 16 và cao nhất là 58. Chỉ có một bệnh nhân trên 50 tuổi được chẩn đoán muộn bệnh VKCS. Về giới tính, nghiên cứu của

chúng tôi có tỷ lệ nam giới chiếm 66,7%, không có sự khác biệt có ý nghĩa với nữ giới.

Các triệu chứng hay gặp trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là đau lưng kiểu viêm, hạn chế độ giãn cột sống thắt lưng và viêm khớp ngoại biên. Đáng chú ý là biểu hiện đau lưng kiểu viêm gặp trong 81,5% các

trường hợp và đây cũng là lý do khiến bệnh nhân đến khám nhiều nhất và là gợi ý ban đầu để chúng tôi hướng tới chẩn đoán nhóm bệnh lý này. Tiền căn gia đình không thường gặp với tỷ lệ 7,4%, kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của Huang và CS (2020) với 21,4% bệnh nhân có tiền sử gia đình^{1,3}. Chúng tôi không gặp một trường hợp nào viêm móng mắt. Xét nghiệm HLA B27 dương tính với tỉ lệ cao tới 74% trường hợp, tỷ lệ bệnh nhân có tăng CRP chiếm 81,5%. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi có các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cho nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống tương tự như mô tả trong y văn về nhóm bệnh lý này^{1,3}.

Về hình ảnh học, chúng tôi nhận thấy biểu hiện viêm cấp chiếm đa số các trường hợp, chỉ có 4 trường hợp viêm mạn tính chiếm tỷ lệ 14,8%. Điều này được giải thích vì bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi đa số bệnh nhân đến khám có độ tuổi chủ yếu từ 16 -30 tuổi, thời gian khởi phát bệnh ngắn, biểu hiện viêm cấp với chỉ số CRP tăng chiếm tỷ lệ 81,5%. Trong các biểu hiện viêm cấp tính thì phù tủy xương là biểu hiện thường gặp nhất (77,8), dấu hiệu này biểu hiện của viêm khớp cùng chậu đang hoạt động. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Jans và cs (2014) trên 517 bệnh nhân có tỷ lệ phù tủy xương 41,5%^{1,5}. Dấu hiệu viêm bao khớp trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Jans và cs (2014) có tỷ lệ viêm bao khớp 3,3%. Có 14,8% bệnh nhân có hình ảnh viêm điểm bám gân trên CHT, tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Jans và cs (2014) trên 444 bệnh nhân với tỷ lệ viêm điểm bám gân là 24,4%⁶. Theo nghiên cứu của Nguyễn Đình khoa và cs (2017), nhiều trường hợp chưa có tổn thương trên phim Xquang quy ước tuy nhiên trên

CHT đã có biểu hiện phù tủy xương trên CHT, như vậy CHT có ưu thế vượt trội không chỉ phát hiện được sớm viêm khớp cùng chậu mà còn cho biết mức độ hoạt động bệnh. Theo Bennett và cs, sự xuất hiện tổn thương viêm cấp có ý nghĩa dự báo các tổn thương về mặt cấu trúc trong tương lai⁸. Như vậy, sự có mặt của các tổn thương viêm cấp đã hỗ trợ một cách đặc lực cho chẩn đoán và điều trị sớm bệnh viêm khớp, cột sống.

Về vị trí phù tủy xương, nghiên cứu chúng tôi có tổn thương phù tủy xương và lắng đọng mỡ khởi phát chủ yếu ở phía xương chậu so với phía xương cùng. Điều này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả⁴ và cũng phù hợp với cơ chế bệnh sinh của bệnh vì mặt chậu được bao phủ bởi sụn xơ, các hoạt động viêm thường khởi phát và chiếm ưu thế trên các mặt này vì các thành phần sợi của sụn được ưu tiên là mục tiêu tấn công của các cytokin gây viêm thay vì hyaline sụn hiện diện ở phía xương cùng của khớp.

Chúng tôi không thấy có sự liên quan giữa thang điểm BASDAI và ASDAS - CRP với sự xuất hiện của các tổn thương viêm cấp trên CHT, kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Aivazoglou và cs (2016)⁴. Nghiên cứu của tác giả Machado và cs (2015) trên 221 bệnh nhân cũng cho thấy không có sự liên quan giữa tổn thương viêm trên CHT với thang điểm BASDAI ($p=0.17$)⁷. Các kết quả trên cho thấy không có mối liên quan giữa tổn thương viêm hoạt động trên CHT và mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng.

Thời gian xuất hiện triệu chứng ở nhóm bệnh nhân không có biểu hiện viêm cấp trên CHT dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có biểu hiện viêm cấp. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả

Aivazoglou và cs (2016)⁴. Kết quả này gợi ý rằng sự có mặt các tổn thương viêm cấp trên CHT có thể giúp ích trong chẩn đoán sớm nhóm bệnh lý này.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá tổn thương trên CHT khớp cùng chậu của 27 bệnh nhân viêm khớp cột sống: Phù tủy xương là dấu hiệu hay gặp nhất trong nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống. Vị trí phù tủy xương chủ yếu phía xương chậu. Không có mối liên quan giữa tổn thương viêm hoạt động trên CHT và mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng. Có mối liên quan giữa tổn thương viêm cấp trên CHT khớp cùng chậu với thời gian mắc bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Đình Khoa.** So sánh đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp và bệnh nhân viêm khớp cột sống chưa có tổn thương X quang. Nội Khoa Việt Nam. 2017;Số đặc biệt:100-107.
2. **Kang Y, Ahn JM, Lee E, Lee JW, Kang HS.** Active inflammatory changes around the pubic symphysis in patients with axial spondyloarthritis: Magnetic resonance imaging characteristics and association with clinical factors. Eur J Radiol. 2020;124:108802.
3. **Huang JX, Chung HY, Chui ETF, et al.** Intensity of spinal inflammation is associated with radiological structural damage in patients with active axial spondyloarthritis. Rheumatol Adv Pract. 2020;4(1)
4. **Aivazoglou L, Zotti O, Pinheiro M, et al.** Topographic MRI evaluation of the sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2016;57.
5. **Jans L, Coeman L, Van Praet L, et al.** How sensitive and specific are MRI features of sacroiliitis for diagnosis of spondyloarthritis in patients with inflammatory back pain? JBR-BTR Organe Soc R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR. 2014;97(4):202-205.
6. **Jans L, van Langenhove C, Van Praet L, et al.** Diagnostic value of pelvic enthesitis on MRI of the sacroiliac joints in spondyloarthritis. Eur Radiol. 2014;24(4):866-871
7. **Machado P, Landewé RBM, Braun J, et al.** MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor. Ann Rheum Dis. 2012;71(12):2002-2005. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201999
8. **Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al.** Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3413-3418

CHẤT LƯỢNG GIẤC NGỦ VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TRONG VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP

Nguyễn Thị Phương Thủy^{1,2}, Vũ Thị Ngọc¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân VCSDK và sự ảnh hưởng của chất lượng giấc ngủ đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, gồm 76 bệnh nhân viêm cột sống dính khớp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984 tại khoa Cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2019 đến tháng 7/2020. **Kết quả nghiên cứu:** 52/76 bệnh nhân có RLGN, chiếm tỷ lệ 68,4% khi đánh giá theo thang điểm PSQI. Ở nhóm bệnh nhân có RLGN, mức độ đau lưng về đêm và mức độ hoạt động bệnh cao hơn rõ rệt so với nhóm không có RLGN (tương ứng: $4,6 \pm 2,8$ so với $2,8 \pm 2,6$; $p=0,009$ và $2,9 \pm 1,1$ so với $2,2 \pm 1,0$; $p=0,023$). Chất lượng cuộc sống, sức khỏe thể chất và sức khỏe tinh thần theo chỉ số SF-36 ở nhóm bệnh nhân có RLGN cũng thấp hơn nhiều so với nhóm không có RLGN ($p<0,001$). Tỷ lệ RLGN ở nhóm bệnh nhân không tuân thủ điều trị (80%) cao hơn so với nhóm có tuân thủ điều trị (55,6%) và tỷ lệ RLGN ở nhóm bệnh nhân không dùng thuốc DMARDs sinh học (87%) cũng cao hơn so nhóm có dùng thuốc DMARDs sinh học (60,4%) với $p<0,05$. **Kết luận:** RLGN là một trong những biểu hiện lâm sàng hay gặp trong bệnh VCSDK. Mức

độ đau lưng về đêm và mức độ hoạt động của bệnh VCSDK cũng như sự tuân thủ điều trị và chỉ định thuốc DMARDs sinh học sớm có ảnh hưởng nhiều đến chất lượng giấc ngủ của người bệnh. Các bệnh nhân VCSDK có RLGN thường có chất lượng cuộc sống bị giảm sút nhiều.

Từ khóa: Viêm cột sống dính khớp, chất lượng giấc ngủ, các yếu tố ảnh hưởng, chất lượng cuộc sống.

SUMMARY

SLEEP DISORDERS AND RELATED FACTORS IN ALKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS

Objectives: To investigate the relating factors to sleep quality in ankylosing spondylitis and the influence of sleep quality on patients' quality of life. **Subjects and methods:** We conducted a descriptive cross-sectional study prospectively including 76 patients diagnosed with ankylosing spondylitis based on 1984 modified New York criteria. All of them were treated at the Department of Rheumatology at Bach Mai hospital from August 2019 to July 2020. **Results:** 52 out of 76 patients (68.4%) had sleep disorders when assessed on the PSQI scale. In the disorders group, the level of nocturnal backache and disease activity was significantly higher than that in the non-disorders group (respectively 4.6 ± 2.8 vs 2.8 ± 2.6 ; $p=0.009$ and 2.9 ± 1.1 vs 2.2 ± 1.0 ; $p=0.023$). Quality of life, physical and mental health calculated on SF-36 questionnaire in the group of patients with sleep disorders was much lower than that in the group of patients without disorders ($p<0.001$). The ratio of sleep disorders patients in the non-treatment-

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thủy
Email: phuongthuybm@yahoo.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

adherence group (80%) was higher than that in the adherence group (55.6%). This ratio in the non-bio-DMARDs-treatment arm (87%) was also greater than that in the bio-DMARDs-treatment one (60.4%) with $p < 0.05$.

Conclusions: Sleep disorders were the common manifestations in ankylosing spondylitis. The level of nocturnal backache and disease activity as well as the adherence of treatment and early treatment of bio-DMARDs greatly influenced the sleep quality of patients. The ankylosing spondylitis patients with sleep disorders commonly had very low quality of life

Keywords: Ankylosing spondylitis, sleep quality, relating factors, quality of life.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) là một bệnh lý khớp viêm của khớp cùng chậu và cột sống, thuộc nhóm bệnh lý viêm khớp-cột sống và ảnh hưởng nhiều đến chức năng vận động của cột sống. Tuy nhiên, bệnh cũng gây viêm ở các khớp ngoại vi, gân và dây chằng. Bệnh VCSĐK có sự liên quan chặt chẽ với HLA-B27. Bệnh thường biểu hiện với đau cột sống thắt lưng mạn tính, cứng khớp buổi sáng, mệt mỏi và rối loạn giấc ngủ (RLGN). Cùng với thời gian, cột sống sẽ bị đau, cứng khớp và hạn chế vận động tiến triển ngày càng tăng do những rối loạn của hệ thống miễn dịch dẫn đến quá trình viêm mạn tính. Các triệu chứng của bệnh VCSĐK thường thuyên giảm cùng với chế độ tập luyện tích cực, do vậy tập phục hồi chức năng đóng một vai trò quan trọng trong điều trị bệnh. Tuy nhiên, khả năng vận động và các hoạt động thể lực của bệnh nhân VCSĐK thường bị suy giảm và có ảnh hưởng xấu đến tình trạng đau khớp mạn tính, các hoạt động chức năng và chất lượng giấc ngủ của người bệnh. Nhiều nghiên cứu cho thấy, chất lượng

giấc ngủ kém làm tăng nguy cơ bị stress, trầm cảm và giảm chất lượng cuộc sống. Trong bệnh VCSĐK, RLGN có liên quan chặt chẽ với tình trạng đau khớp mạn tính và mức độ hoạt động của bệnh. Khoảng 80% bệnh nhân VCSĐK có RLGN và gặp nhiều hơn ở bệnh nhân nữ giới [1]. Phụ nữ bị VCSĐK cũng gặp các khó khăn nhiều hơn để đi vào giấc ngủ và duy trì giấc ngủ sâu, mức độ đau cột sống về đêm và mệt mỏi nhiều hơn dẫn đến tỷ lệ tàn phế cao hơn so với bệnh nhân nam giới. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: Tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân VCSĐK và sự ảnh hưởng của chất lượng giấc ngủ đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 76 bệnh nhân được chẩn đoán VCSĐK theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984 và đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, tiêu chuẩn loại trừ. Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2019 đến tháng 7/2020.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân đã được điều trị bệnh lý tâm thần trước khi phát hiện bệnh VCSĐK hoặc bệnh nhân đang điều trị bệnh lý tâm thần. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cần thiết. Các chỉ tiêu nghiên cứu được tiến hành thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thiết kế sẵn.

- Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng: tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, thể bệnh của VCSĐK (thể trực và thể hỗn hợp), đánh giá

mức độ đau cột sống và khớp ngoại vi theo VAS, độ giãn lồng ngực, độ giãn cột sống thắt lưng, khoảng cách tay đất, thời gian cứng khớp buổi sáng. Triệu chứng ngoài khớp: hội chứng bầm tẹn, tổn thương mắt, tổn thương ruột,... Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VCSDK (BASDAI, ASDAS-CRP), đánh giá chất lượng cuộc sống theo bộ câu hỏi SF-36.

- Các thuốc điều trị bệnh VCSDK: liều lượng và thời gian dùng thuốc chống viêm không steroid, thuốc DMARDs kinh điển, thuốc DMARDs sinh học. Đánh giá sự tuân thủ điều trị.

- 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 ≥ 5 điểm là có RLGN

- Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân VCSDK: tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, mức độ đau cột sống và

khớp ngoại vi theo VAS, điểm BASDAI, ASDAS-CRP, chất lượng cuộc sống và tuân thủ điều trị.

- **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 gồm 76 bệnh nhân VCSDK có tuổi trung bình là $31,7 \pm 12,1$ tuổi, trong đó độ tuổi từ 18- 30 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (53,9%). Đa số bệnh nhân nghiên cứu là nam giới, chiếm tỷ lệ 86,8%. - Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $10,7 \pm 9,0$ năm, trong đó bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dài nhất là 41 năm và ngắn nhất là 1 tháng. Phần lớn bệnh nhân nghiên cứu mắc VCSDK thể hỗn hợp, chiếm tỷ lệ 81,6%.

Bảng 3.1: Đặc điểm của bệnh VCSDK ở nhóm BN nghiên cứu (n= 76)

Triệu chứng		Đặc điểm $\bar{X} \pm SD$
Triệu chứng tại cột sống	Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)	$15,0 \pm 16,1$
	Mức độ đau lưng (VAS)	$4,0 \pm 2,5$
	Mức độ đau lưng về đêm (VAS)	$4,0 \pm 2,8$
	Độ giãn lồng ngực (cm)	$3,6 \pm 1,6$
	Độ giãn cột sống thắt lưng (cm)	$2,0 \pm 1,4$
Triệu chứng tại khớp ngoại vi	Mức độ đau khớp ngoại vi (VAS)	$2,4 \pm 2,7$
	Số khớp ngoại vi sưng, đau	$1,3 \pm 1,7$
Mức độ hoạt động bệnh VCSDK	BASDAI	$2,8 \pm 1,7$
	ASDAS-CRP	$2,7 \pm 1,1$
Chất lượng cuộc sống theo SF-36	Sức khỏe thể chất	$41,7 \pm 22,4$
	Sức khỏe tâm thần	$50,2 \pm 20,5$
	Chất lượng cuộc sống chung	$45,1 \pm 20,2$
Tuân thủ điều trị	Có tuân thủ điều trị, n (%)	36 (47,4)
	Không tuân thủ điều trị, n (%)	40 (52,6)

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có vận động của cột sống thắt lưng bị hạn chế mức độ trung bình và đau cột sống thắt lưng về đêm ở mức độ trung bình theo VAS. Khi đánh giá mức độ hoạt động của bệnh VCSDK nhóm bệnh nhân có điểm BASDAI trung bình là $2,8 \pm 1,7$ và điểm ASDAS-CRP trung bình là $2,7 \pm 1,1$. Chất lượng cuộc sống của nhóm bệnh nhân ở mức độ trung bình theo SF-36.

3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp

Bảng 3.2: Tỷ lệ rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân VCSDK (n = 76)

	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Có RLGN	52	68,4
Không RLGN	24	31,6

Nhận xét: Trong 76 bệnh nhân nghiên cứu, 52 bệnh nhân có RLGN, chiếm tỷ lệ 68,4% khi đánh giá theo thang điểm PSQI.

Bảng 3.3: Các yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân VCSDK

Các yếu tố		Có RLGN (n = 52) $\bar{X} \pm SD$	Không RLGN (n = 24) $\bar{X} \pm SD$	p
Tuổi (năm)		30,6 $\pm$ 10,8	34,1 $\pm$ 14,4	0,516
Thời gian mắc bệnh (năm)		10,3 $\pm$ 8,2	11,4 $\pm$ 10,7	0,955
Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)		16,4 $\pm$ 16,4	11,1 $\pm$ 15,3	0,117
Mức độ đau lưng về đêm (VAS)		4,6 $\pm$ 2,8	2,8 $\pm$ 2,6	0,009
Mức độ đau khớp ngoại vi (VAS)		2,7 $\pm$ 2,7	1,8 $\pm$ 2,7	0,153
Độ giãn lồng ngực (cm)		3,5 $\pm$ 1,5	3,7 $\pm$ 1,7	0,558
Độ giãn cột sống thắt lưng (cm)		1,9 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 1,8	0,831
BASDAI		3,2 $\pm$ 1,6	2,1 $\pm$ 1,8	0,013
ASDAS-CRP		2,9 $\pm$ 1,1	2,2 $\pm$ 1,0	0,023
Chất lượng cuộc sống, $\bar{X} \pm SD$		38,0 $\pm$ 16,3	60,5 $\pm$ 19,6	0,000
Sức khỏe thể chất, $\bar{X} \pm SD$		35,2 $\pm$ 18,4	55,9 $\pm$ 24,0	0,000
Sức khỏe tinh thần, $\bar{X} \pm SD$		42,5 $\pm$ 16,2	66,9 $\pm$ 19,0	0,000
DMARDs sinh học	Không, n (%)	20 (87)	3 (13)	0,031
	Có, n (%)	32 (60,4)	21 (39,6)	
Tuần thủ điều trị	Không, n (%)	32 (80)	8 (20)	0,022
	Có, n (%)	20 (55,6)	(44,4)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi và thời gian mắc bệnh giữa 2 nhóm bệnh nhân có RLGN và không RLGN. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân có RLGN, mức độ đau lưng về đêm và mức độ hoạt động bệnh cao

hơn rõ rệt so với nhóm không có RLGN. Chất lượng cuộc sống, sức khỏe thể chất và sức khỏe tinh thần theo chỉ số SF-36 ở nhóm có RLGN thấp hơn nhiều so với nhóm không có RLGN.

- Tỷ lệ RLGN ở nhóm bệnh nhân không tuân thủ điều trị cao hơn so với nhóm có tuân thủ điều trị (80% so với 55,6%) và tỷ lệ RLGN ở nhóm bệnh nhân không dùng thuốc DMARDs sinh học cũng cao hơn so nhóm có dùng thuốc DMARDs sinh học (87% so với 60,4%).

IV. BÀN LUẬN

Theo kết quả của các nghiên cứu, những bệnh nhân VCSDK có mức độ hoạt động bệnh cao và có các bệnh kèm theo như bệnh lý viêm ruột, viêm màng bồ đào sẽ làm tăng nguy cơ bị trầm cảm, mệt mỏi và RLGN [2]. Trong bệnh VCSDK, vị trí đau cột sống và mức độ lan rộng của đau là khác nhau theo giới. Phụ nữ mắc bệnh VCSDK thường bị đau nhiều hơn ở cột sống ngực và vùng tiếp nối giữa cột sống cổ và cột sống ngực. Phụ nữ bị VCSDK có tỷ lệ RLGN cao hơn so với nam giới. Trong một nghiên cứu của Hultgren S và cộng sự, gồm 70 bệnh nhân VCSDK, thấy 80,8% bệnh nhân nữ giới có chất lượng giấc ngủ kém so với 50% ở bệnh nhân nam giới [3]. Tần suất thức giấc giữa đêm ở nữ giới cũng cao hơn nam giới dẫn đến hiệu quả giấc ngủ ở nữ giới thấp hơn. Nguyên nhân chính gây RLGN ở bệnh nhân VCSDK là do tình trạng đau vùng cột sống mạn tính, đặc biệt là dấu hiệu đau tăng về đêm và sự mệt mỏi kéo dài. Sự giảm chức năng vận động của cột sống và tàn phế cũng gặp nhiều hơn ở bệnh nhân nữ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ RLGN giữa 2 nhóm bệnh nhân nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân có thể do số bệnh nhân nữ tham gia nghiên cứu ít (10 bệnh nhân). Tình trạng RLGN của nhóm bệnh nhân nghiên cứu cũng không có liên quan với tuổi và thời gian mắc bệnh. Trong nhiều nghiên cứu, những bệnh nhân

VCSDK có điểm số về sử dụng thuốc ngủ, chất lượng giấc ngủ chủ quan, rối loạn chức năng ban ngày và độ trễ giấc ngủ khi đánh giá theo thang điểm PSQI đều cao hơn so với người khỏe mạnh [4].

Trong VCSDK, chất lượng cuộc sống của người bệnh bị giảm sút nhiều do các tác động của tình trạng viêm khớp- cột sống mạn tính như mệt mỏi, RLGN, trầm cảm, rối loạn chức năng tình dục và giảm hiệu suất công việc. Ở những bệnh nhân VCSDK, khi đánh giá chất lượng cuộc sống theo SF-36, thấy cả sức khỏe thể chất và sức khỏe tinh thần cũng như chất lượng cuộc sống chung đều có liên quan chặt chẽ với mức độ tàn phế của người bệnh [5]. Sự tiến triển liên tục của quá trình viêm ở khớp cùng chậu và cột sống dẫn đến tình trạng đau mạn tính của cột sống thắt lưng và các thay đổi về tư thế như gù, vẹo cột sống. Những triệu chứng như đau khớp- cột sống, cứng khớp buổi sáng, mệt mỏi, giảm chất lượng giấc ngủ cùng với sự dính khớp- cột sống là các nguyên nhân chính dẫn đến gánh nặng bệnh tật cho người bệnh. Các bệnh nhân VCSDK thường xuyên bị mệt mỏi và chất lượng giấc ngủ kém là nguyên nhân chính gây mệt mỏi ở bệnh nhân. Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy ở nhóm bệnh nhân có RLGN, mức độ đau lưng về đêm và mức độ hoạt động bệnh như điểm BASDAI và ASDAS-CRP cao hơn rõ rệt so với nhóm không có RLGN. Khi đánh giá chất lượng cuộc sống theo SF-36, nhóm bệnh nhân có RLGN có chất lượng cuộc sống bao gồm cả sức khỏe thể chất và sức khỏe tinh thần thấp hơn nhiều so với nhóm không có RLGN.

Hiện nay, trong điều trị VCSDK, các thuốc sinh học mới như thuốc kháng TNF- α và thuốc kháng IL-17 có hiệu quả cao trong kiểm soát sự tiến triển của bệnh và cải thiện chất lượng cuộc sống cho các bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ RLGN ở nhóm bệnh nhân không tuân thủ điều trị cao hơn so với nhóm có tuân thủ điều trị (80% so với 55,6%) và tỷ lệ RLGN ở nhóm bệnh nhân không dùng thuốc DMARDs sinh học cũng cao hơn so với nhóm có dùng thuốc DMARDs sinh học (87% so với 60,4%) (bảng 3.3). Theo kết quả của nhiều nghiên cứu, các thuốc DMARDs kinh điển như methotrexat, sulfasalazine và nhóm thuốc NSAIDs có hiệu quả hạn chế trong giảm đau tại khớp- cột sống cũng như cải thiện chức năng vận động của cột sống ở các bệnh nhân VCSDK [6]. Các nhóm thuốc này ít có hiệu quả trong cải thiện tình trạng mệt mỏi, trầm cảm, RLGN và giảm stress cho bệnh nhân. Vì vậy, việc chỉ định sớm các thuốc sinh học trong điều trị những bệnh nhân VCSDK có bệnh hoạt động mặc dù đang dùng thuốc NSAIDs sẽ giúp cải thiện nhiều chức năng vận động cũng như nâng cao chất lượng cuộc sống và hiệu suất công việc cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ của 76 bệnh nhân VCSDK điều trị tại Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi có một số kết luận sau:

- 52/76 bệnh nhân có RLGN, chiếm tỷ lệ 68,4% khi đánh giá theo thang điểm PSQI.
- Ở nhóm bệnh nhân có RLGN, mức độ đau lưng về đêm và mức độ hoạt động bệnh cao hơn rõ rệt so với nhóm không có RLGN. Chất lượng cuộc sống, sức khỏe thể chất và sức khỏe tinh thần theo chỉ số SF-36 ở nhóm

bệnh nhân có RLGN cũng thấp hơn nhiều so với nhóm không có RLGN.

- Tỷ lệ RLGN ở nhóm bệnh nhân không tuân thủ điều trị cao hơn so với nhóm có tuân thủ điều trị và tỷ lệ RLGN ở nhóm bệnh nhân không dùng thuốc DMARDs sinh học cũng cao hơn so với nhóm có dùng thuốc DMARDs sinh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aydin E, Bayraktar K, Turan Y (2013).** Sleep quality in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 71(Suppl 3), 688–688.
2. **Deodhar A, Lianne S.G, Marina M (2019).** Assessing physical activity and sleep in axial spondyloarthritis: measuring the gap. *Rheumatol Ther*, 6(4):487-501.
3. **Hultgren S, Broman J, Gudbjörnsson B, Hetta J, Lindqvist U (2000).** Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis a questionnaire study with gender implications. *Scand J Rheumatol*, 29:365-9.
4. **Alison W, Emily C (2018).** Sleep in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: associations with disease activity, gender and mood. *Clin Rheumatol*; 37(4):1045-1052.
5. **Jiang Y, Yang M, Wu H (2015).** The relationship between disease activity measured by the BASDAI and psychological status, stressful life events, and sleep quality in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 34(3), 503–510.
6. **Vibeke S, Jasvinder A.S (2017).** Patient burden of axial spondyloarthritis. *Journal Clin Rheumatol*, 23(7):383-391.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH NHÂN VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP SỬ DỤNG BỘ CÂU HỎI SF36

Trần Văn Hải¹, Trần Huyền Trang^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: 1. Khảo sát chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm cột sống dính khớp sử dụng bộ câu hỏi SF36. 2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm cột sống dính khớp điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 63 bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984, điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5 đến tháng 11 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:** 52,4% bệnh nhân nghiên cứu có điểm sức khỏe thể chất ở mức độ trung bình. 92,1% bệnh nhân nghiên cứu có điểm sức khỏe tinh thần ở mức độ trung bình. Điểm chất lượng cuộc sống trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $39,76 \pm 1,35$. Không có sự khác biệt về chất lượng cuộc sống giữa giới nam và nữ trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Mức độ đau theo thang điểm VAS có mối tương quan nghịch biến chặt chẽ với chất lượng cuộc sống bệnh nhân. Tuổi, thời gian bị bệnh có mối tương quan nghịch biến mức độ trung bình với chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF36. **Kết luận:** Chất lượng cuộc sống

bệnh nhân viêm cột sống dính khớp đánh giá qua bộ câu hỏi SF36 chủ yếu ở mức độ trung bình.

Từ khóa: Viêm cột sống dính khớp, SF 36, chất lượng cuộc sống.

SUMMARY

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS USING SF 36 SCALE

Objectives: 1. To survey the quality of life in patients with spondyloarthritis using the questionnaire SF36. 2. Find out some factors related to the quality of life in patients with spondyloarthritis at Department of Rheumatology, Bach Mai hospital. **Subjects:** 63 patients diagnosed spondyloarthritis according 1984 modified New York criteria at Department of Rheumatology, Bach Mai Hospital from May to November 2019. **Methods:** Cross-sectional description. Patients were clinically examined, performed paraclinical tests, evaluated according to the record. **Results:** 52.4% of patients were moderate in physical health scores. 92.1% of patients were moderate in mental health scores. The average quality of life score was 39.76 ± 1.35 points.

There was no difference in quality of life between men and women in the total of patients. Pain on the VAS scale has a strong inverse correlation with quality of life scores. Age and duration of illness are inversely correlated with the average quality of life on the SF36 scale.

Conclusion: Quality of life in patients with spondyloarthritis assessed by the SF36 scale was

¹Khoa cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai.

²Trường Đại học Y Hà Nội.

Chịu trách nhiệm chính: Trần Huyền Trang
Email: tranhuyentrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 24.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

mainly at average level.

Keywords: Spondyloarthritis, SF 36, Quality of life.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) là bệnh khớp viêm mạn tính thường gặp, nằm trong nhóm bệnh lý cột sống huyết thanh âm tính, biểu hiện bởi viêm mạn tính khớp cùng chậu, viêm đốt sống và viêm các điểm bám gân. Bệnh chủ yếu gặp ở nam giới trẻ tuổi, chiếm 95% người mắc bệnh, 80% có độ tuổi dưới 30 [1]. Tỷ lệ bệnh trên thế giới vào khoảng 0,1-1% dân số. Ở nước ta bệnh VCSĐK gặp ở khoảng 0,15% dân số người trưởng thành và chiếm 15,4% trong các bệnh khớp điều trị nội trú tại khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai [2]. Bệnh thường tiến triển kéo dài, trên nền viêm khớp mạn tính có những đợt viêm khớp cấp tính, nếu người bệnh không được chẩn đoán và điều trị sớm sẽ dẫn đến những hậu quả nặng nề: dính khớp, dính cột sống, tạo tư thế xấu và đôi khi gãy xương làm giảm chức năng vận động khớp, cột sống, thậm chí có thể gây tàn phế [3]. 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.

Trên thế giới, có nhiều bộ câu hỏi đã được sử dụng để đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh, như EQ5D, SF36, SF12, HAQ, AIMS.... còn tại Việt Nam việc sử dụng các bộ câu hỏi trên đang trong giai đoạn đầu được thực hiện tại một số bệnh viện. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “*Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm cột sống dính khớp sử dụng bộ câu hỏi SF 36*” với hai mục tiêu:

Mục tiêu 1: Khảo sát chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm cột sống dính khớp sử dụng bộ câu hỏi SF36.

Mục tiêu 2: Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp điều trị nội trú tại khoa Cơ – Xương – Khớp Bệnh viện Bạch Mai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 63 bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984, điều trị nội trú tại khoa cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5 đến tháng 11 năm 2019.

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984.

- 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 có tiền sử hoặc hiện tại mắc các bệnh viêm mạn tính: Gút, viêm khớp vảy nến hoặc các bệnh thấp khớp tự miễn dịch khác.

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 theo thang điểm VAS, và chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF 36

- SF36 bao gồm 36 câu hỏi và được dùng để đánh giá 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 thang điểm SF36	Đánh giá CLCS
≤ 30	Thấp
30 – 80	Trung bình
> 80	Cao

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 63 bệnh nhân, được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984, nam giới chiếm đa số với tỷ lệ 85,7%. Các đặc điểm khác của nhóm nghiên cứu được thể hiện ở bảng 1:

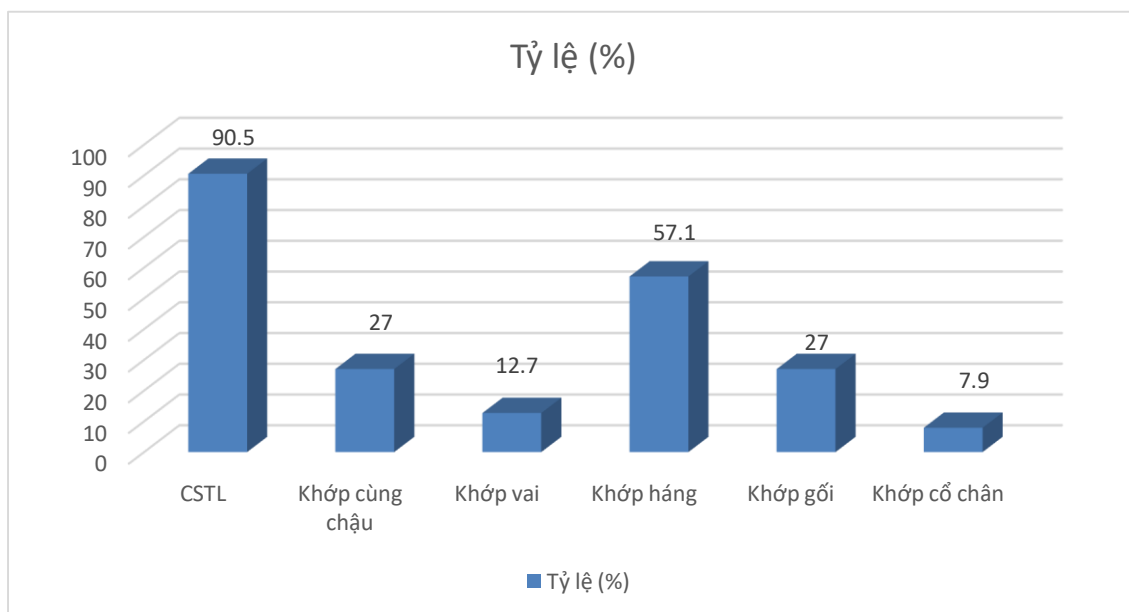
Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Thông số	Kết quả
Tuổi trung bình (năm)	$30,3 \pm 11,2$ (16 - 64 tuổi)
Tuổi khởi phát bệnh (năm)	$25,4 \pm 9,7$ (13 - 61 tuổi)
Giới	Nữ: 14,3% Nam: 85,7%
Thời gian mắc bệnh trung bình (năm)	$4,9 \pm 5,7$
Điểm VAS trung bình (điểm)	$4,95 \pm 0,75$
Tỷ lệ bệnh nhân có HLA B 27 dương tính	90,5%.
Nồng độ CRP trung bình $\bar{X} \pm SD$ (mg/dl)	$2,3 \pm 4,1$

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 30 tuổi, bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 16 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 64 tuổi. Nam giới chiếm đa số trong nghiên cứu, với tỷ lệ nam/nữ là 6/1. Thời gian mắc bệnh trung bình là 5 năm, tỷ lệ bệnh nhân có HLA B 27 dương tính là 90,5 %

2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng tại khớp và ngoài khớp ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

2.1. Triệu chứng tại khớp



Biểu đồ 1. Đặc điểm triệu chứng tại khớp

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, hầu hết BN có tổn thương tại cột sống thắt lưng (90,5%), khớp háng (57,1%). Tổn thương tại khớp vai và khớp cổ chân chiếm tỷ lệ thấp nhất lần lượt là 12,7% và 7,9%.

2.2. Triệu chứng ngoài khớp



Biểu đồ 2. Đặc điểm tổn thương ngoài khớp

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, có 6,3% bệnh nhân có tổn thương tại mắt. Ngoài ra không gặp các tổn thương khác ngoài khớp.

3. Chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm cột sống dính khớp 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 (SKTC)	Hoạt động thể lực	60,71 $\pm$ 1,59	32,37 $\pm$ 9,99
	Chức năng vận động	2,78 $\pm$ 9,1	
	Cảm giác đau	48,53 $\pm$ 1,44	
	Hoạt động sức khỏe chung	17,46 $\pm$ 9,25	
Sức khỏe tinh thần (SKTT)	Năng lượng sống/sự mệt mỏi	44,78 $\pm$ 6,64	47,15 $\pm$ 1,77
	Hoạt động xã hội	50,2 $\pm$ 1,73	
	Chức năng cảm xúc	36,51 $\pm$ 4,85	
	Sức khỏe tâm lý	57,12 $\pm$ 8,46	
	Tổng điểm SF - 36	39,76 $\pm$ 1,35	

Nhận xét: Điểm chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm cột sống dính khớp tính theo thang điểm SF36 trung bình là 39,76 $\pm$ 1,35 điểm

3.2. Phân độ chất lượng cuộc sống bệnh nhân theo thang điểm SF 36.

Bảng 3: Phân độ CLCS bệnh nhân VCSDK theo thang điểm SF-36

Điểm CLCS theo SF36	CLCS	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
>80	Tốt	0	0
30 – 80	Trung bình	43	68,3
≤ 30	Kém	20	31,7
Điểm trung bình (Điểm)		39,76 $\pm$ 1,35	

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có điểm chất lượng cuộc sống ở mức độ trung bình (68,3%), không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu có điểm chất lượng cuộc sống tốt.

3.3. Một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm cột sống dính khớp theo thang điểm SF 36.

Bảng 4: Liên quan giữa điểm chất lượng cuộc sống và giới tính

Giới tính	SKTC	SKTT	CLCS
Nam (n=54)	31,4 $\pm$ 9,34	46,38 $\pm$ 17,41	38,89 $\pm$ 13,05
Nữ (n=9)	38,19 $\pm$ 12,26	51,78 $\pm$ 20,14	44,99 $\pm$ 15,66
p	0,058	0,403	0,212

Nhận xét: Điểm đánh giá điểm sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần và chất lượng cuộc sống chung không có sự khác biệt giữa 2 giới.

Bảng 5: Mối tương quan giữa chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân VCSDK với một số yếu tố

Đặc điểm	r	p
Tuổi trung bình	- 0,347	0,005
Thời gian bị bệnh	- 0,252	0,046

Tuổi khởi phát	0,247	0,051
Mức độ đau VAS	- 0,744	0,000
CRP	0,229	0,072

Nhận xét: Mức độ đau theo thang điểm VAS có mối tương quan nghịch biến chặt chẽ với điểm chất lượng cuộc sống, với $r = -0,744$ ($p = 0,000$). Tuổi, thời gian bị bệnh có mối tương quan nghịch biến với điểm chất lượng cuộc sống, r lần lượt là $-0,347$; $-0,252$ ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu. Bệnh viêm cột sống dính khớp thường gặp ở nam giới trẻ tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy 54% bệnh nhân trong độ tuổi 16 đến 30 tuổi; 31,7% bệnh nhân trong độ tuổi 31 đến 40 tuổi; 6,4 % bệnh nhân trong độ tuổi 41 đến 50 tuổi, chỉ có 7,9% bệnh nhân trên 50 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $30,3 \pm 11,2$ tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của Mai Thị Minh Tâm với tuổi trung bình là $29,4 \pm 10,5$ tuổi và bệnh nhân trong độ tuổi từ 17 đến 30 cũng chiếm tỷ lệ cao nhất với 64,7% [5]. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khởi phát bệnh từ rất sớm $25,4 \pm 9,7$ tuổi, trong đó có bệnh nhân khởi phát sớm nhất từ năm 13 tuổi và muộn nhất là 61 tuổi. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Hoàng Thị Phương Thảo [6] với tuổi khởi phát bệnh trung bình là $25 \pm 10,7$ tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân mắc VCSDK là nam giới, chiếm tỷ lệ 85,7%, tỷ lệ nam/nữ = 6/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đó [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $4,9 \pm 5,7$ năm. Các bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ngắn nhất là 2 tháng và dài nhất là 30 năm.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận số

bệnh nhân có tổn thương tại cột sống thắt lưng và khớp háng chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 90,5% và 57,1%. Trong khi đó, tổn thương tại khớp vai và khớp cổ chân chiếm tỷ lệ thấp nhất lần lượt là 12,7% và 7,9%. Ngoài các triệu chứng điển hình gây tổn thương tại khớp, thì ở giai đoạn muộn của bệnh, bệnh nhân VCSDK sẽ có các biến chứng ở các cơ quan khác của cơ thể như mắt, tim mạch, tiêu hóa. Có 6,3% số bệnh nhân có biến chứng viêm màng bồ đào ở mắt, còn không có trường hợp nào có biến chứng tại cơ quan tim mạch và tiêu hóa. Có 90,5% bệnh nhân có HLA-B27 dương tính. Đánh giá yếu tố viêm cấp kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Hoàng Thị Phương Thảo với CRP-hs trung bình là $5,17 \pm 4,44$ mg/dl.

2. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm cột sống dính khớp sử dụng bộ câu hỏi SF36. Đánh giá về sức khỏe thể chất, kết quả nghiên cứu cho thấy phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có điểm sức khỏe thể chất ở mức độ trung bình, chiếm tỷ lệ 52,4% và kém, chiếm tỷ lệ 47,6%. Không có bệnh nhân nào có điểm sức khỏe thể chất ở mức độ tốt.

Đánh giá về sức khỏe tinh thần, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có điểm sức khỏe tinh thần ở mức độ trung bình, với tỷ lệ là 92,1%, còn lại 7,9% số bệnh nhân ở mức độ kém và không có bệnh nhân nào có sức khỏe tinh thần ở mức độ tốt.

Điểm chất lượng cuộc sống trung bình ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $39,76 \pm 1,35$. Phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có điểm chất lượng cuộc sống ở mức độ trung bình, với tỷ lệ là 68,3%. Đây là một kết quả đáng báo động ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp, cho thấy bệnh nhân viêm cột sống dính khớp 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 viêm cột sống dính khớp

Nghiên cứu trên 63 bệnh nhân, trong đó có 54 bệnh nhân nam và 06 bệnh nhân nữ, không thấy có sự khác biệt về điểm số trung bình sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần và chất lượng cuộc sống chung giữa hai giới nam và nữ.

Đánh giá mối tương quan giữa chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp với một số yếu tố như: tuổi, thời gian bị bệnh, tuổi khởi phát, mức độ đau VAS và CRP, chúng tôi nhận thấy mức độ đau VAS có mối tương quan nghịch biến chặt chẽ với điểm chất lượng cuộc sống. Tuổi, thời gian bị bệnh cũng có mối tương quan nghịch biến với điểm chất lượng cuộc sống trung bình.

V. KẾT LUẬN

1. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân viêm cột sống dính khớp sử dụng bộ câu hỏi SF 36:

Điểm sức khỏe thể chất trung bình là: $32,37 \pm 9,99$ điểm

Điểm sức khỏe tinh thần trung bình là $47,15 \pm 1,77$ điểm.

Điểm chất lượng cuộc sống trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $39,76 \pm 1,35$; phần lớn bệnh nhân có chất lượng cuộc sống ở mức trung bình với tỷ lệ là 68,3%.

2. Một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp: Đánh giá mối tương quan giữa chất lượng cuộc sống bệnh nhân sử dụng bộ câu hỏi SF 36 và một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng, chúng tôi nhận thấy: mức độ đau VAS, tuổi trung bình, thời gian mắc bệnh trung bình có mối tương quan nghịch biến với điểm chất lượng cuộc sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Law et al. (2018). Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex. *Arthritis Research & Therapy* 20 :284
2. Haibel H, Niewerth M, Brandt J (2004). Measurement of quality of life in patients with active ankylosing spondylitis being treated with infliximab-a comparison of SF-36 and SF-12. Article in German. Oct; 63(5):393-401
3. Nguyễn Thị Ngọc lan (2009), Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, Nhà xuất bản giáo dục 116 -130
4. Carr AJ, Higginson IJ, Robinson PG. (2005). Quality of life. *Eur J Public Health*. 15(6), 668.
5. Mai Thị Minh Tâm (2008), Nghiên cứu mật độ xương và các yếu tố liên quan trong bệnh viêm cột sống dính khớp, Luận văn tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
6. Hoàng Thị Phương Thảo (2016), Đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp theo thang điểm ASDAS, Luận án thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA ADALIMUMAB (HUMIRA) TRONG ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ TỔN THƯƠNG NGOÀI KHỚP NHÓM BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP CỘT SỐNG

Nguyễn Thị Ly*, Nguyễn Mai Hồng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sau 12 tuần sử dụng Adalimumab (Humira) trong điều trị một số tổn thương ngoài khớp nhóm bệnh nhân viêm khớp - cột sống (SpA).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu, tiền cứu trên 42 bệnh nhân chẩn đoán xác định thuộc nhóm viêm khớp - cột sống theo tiêu chuẩn ASAS/EULAR 2011 có một số tổn thương ngoài khớp: viêm gân, điểm bám gân, viêm khớp vảy nến, viêm loét đại trực tràng chảy máu... tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2020 đến tháng 2/2021. Nhóm nghiên cứu được tiêm dưới da Adalimumab 40mg mỗi 2 tuần/ lần, trong 12 tuần. Chỉ số BASDAI, SASDAS – CRP, ASDAS – CRP được đánh giá tại các thời điểm trước điều trị (T0), sau điều trị 4 tuần (T1), 8 tuần (T2) và 12 tuần (T3), đồng thời các tác dụng phụ không mong muốn của thuốc cũng được đưa vào nghiên cứu.

Kết quả: Nhóm nghiên cứu có đáp ứng với điều trị bằng Adalimumab, đánh giá theo thang điểm BASDAI, SASDAS – CRP, ASDAS- CRP, hiệu số trước và sau điều trị 12 tuần lần lượt là $2,56 \pm 0,16$; $5,1 \pm 3,02$; $1,3 \pm 0,5$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Các triệu chứng

nhễm khuẩn hô hấp, rối loạn tiêu hóa, phản ứng tại chỗ chiếm 9,6%, song đều ở mức độ nhẹ, tự khỏi không cần điều trị. Không có bệnh nhân phải rút khỏi nghiên cứu vì tác dụng phụ ở mức độ nặng.

Kết luận: Adalimumab hiệu quả tốt và an toàn trong điều trị nhóm bệnh nhân viêm khớp cột sống có kèm theo tổn thương ngoài khớp.

Từ khóa: Viêm khớp cột sống, Adalimumab (Humira), tổn thương ngoài khớp

Chữ viết tắt: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

SUMMARY

THE FIRST ASSESSMENT RESULT OF ADALIMUMAB FOR TREATMENT THE SPONDYLO ARTHRITIS PATIENTS WITH EXTRA – ARTICULAR MANIFESTATIONS

Objectives: Assessment effectiveness of Adalimumab for treatment the Spondyloarthritis patients with extra-articular manifestations in 12 weeks.

Method: Cross-sectional descriptive of backward, forward research were carried out from 7/2020 to 2/2021 on 42 patients with extra articular manifestations of sPA as uveitis, enthesitis, psoriasis, inflammatory bowel disease... at the Department of Rheumatology - Hospital Bach Mai. The objective was to evaluate the efficacy, safety and review side effects of Adalimumab (Humira) 40 mg subcutaneously every two weeks within 12

*CTCP Bệnh viện Quốc Tế Hoàn Mỹ, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ly
Email: nguyenthsnt@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

weeks. Assessment was evaluated and summarized in four phases: T0- before treatment, T1- in 4Ws, T2- in 8Ws, T3- in 12Ws.

Results: 1. Adalimumab was well tolerated and had acceptable effectiveness in treatment the Ankylosing Spondylitis patients with extra-articular manifestations. The difference between before - after 12weeks treatment was statistically significant with $p < 0,01$

2. There are no patient in this study was stopped by the serious adverse drug reaction of Adalimumab (Humira). **Conclusions:** Adalimumab (Humira) is effectiveness and safety in treatment the Spondyloarthritis patients with extra-articular manifestations.

Keyword: Spondyloarthritis, Extra-articular manifestation, Adalimumab (Humira)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhóm bệnh viêm khớp - cột sống Spondyloarthritis (SpA) bao gồm một số bệnh được đặc trưng bởi sự kết hợp giữa hội chứng 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, có yếu tố thuận lợi là cơ địa di truyền, biểu hiện bằng sự xuất hiện các trường hợp có tính chất gia đình và sự có mặt của kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA – B27 [1]. Đây là một nhóm bệnh xương khớp thường gặp chiếm tỉ lệ 15,4% trong các bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa cơ xương khớp Bệnh Viện Bạch Mai [2]. Bệnh không được chẩn đoán và điều trị sớm sẽ dẫn đến các hậu quả nặng nề làm giảm chức năng vận động khớp, giảm khả năng lao động thậm chí tàn phế. Bên cạnh đó việc điều trị các tổn thương ngoài khớp của nhóm bệnh viêm khớp - cột sống như viêm móng mắt, viêm gân, viêm đại trực tràng chảy máu...còn chưa được chú trọng hoặc chỉ điều trị khi bệnh đã tiến triển

nặng nhiều đợt.

Song song với sự ra đời nhiều loại thuốc sinh học mới trong điều trị nhóm bệnh lý viêm khớp - cột sống, Adalimumab (Humira) được chứng minh là thuốc có hiệu quả và an toàn kể cả khi dùng lâu dài [3]. Tại Việt Nam đã có nghiên cứu về Adalimumab (Humira) trong bệnh lý viêm cột sống dính khớp, viêm khớp vảy nến, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu trong điều trị tổn thương ngoài khớp của bệnh viêm khớp - cột sống. Vì vậy đề tài tiến hành nhằm 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả sau 12 tuần sử dụng Adalimumab (Humira) trong điều trị một số tổn thương ngoài khớp nhóm bệnh nhân Viêm khớp - cột sống.*

2. *Nhận xét các tác dụng không mong muốn của Adalimumab (Humira) trong điều trị một số tổn thương ngoài khớp nhóm bệnh nhân Viêm khớp - cột sống.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 42 bệnh nhân được chẩn đoán xác định thuộc nhóm bệnh viêm khớp cột sống theo tiêu chuẩn ASAS/EULAR 2011 có các tổn thương ngoài khớp bao gồm: viêm gân, điểm bám gân, viêm khớp vảy nến, viêm ruột, viêm loét đại trực tràng chảy máu tại Khoa Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7 năm 2020 đến tháng 02 năm 2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định thuộc nhóm bệnh viêm khớp - cột sống theo tiêu chuẩn ASAS/EULAR 2011 có các tổn thương ngoài khớp: viêm gân, điểm bám gân, viêm khớp vảy nến, viêm ruột, viêm loét đại trực tràng chảy máu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có chống chỉ định sử dụng thuốc ức chế TNF- α

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu, tiền cứu, theo dõi dọc, không có đối chứng

- Nhóm nghiên cứu được điều trị Adalimumab (Humira) 40mg mỗi 2 tuần/lần, tiêm dưới da. Các chỉ số đánh giá hoạt

động bệnh bao gồm VAS, CRP, BASDAI, SASDAS-CRP, ASDAS-CRP được đánh giá tại các thời điểm: T0: trước điều trị, T1: sau điều trị 4 tuần, T2: sau điều trị 8 tuần, T3: sau điều trị 12 tuần

- Số liệu được tổng hợp và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình		34,8 ± 11,3 (Min:19 , Max: 44)	
Giới	Nam	40	95,2
	Nữ	2	4,8
Tổng số		42	
Thời gian mắc bệnh		6,3 ± 3,9 (Min: 3, Max: 11)	

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là: 34,8 ± 11,3 (trong đó thấp nhất: 19 tuổi, cao nhất: 44 tuổi). Nhóm bệnh nhân được nghiên cứu chủ yếu là nam giới chiếm 95,2 % với thời gian mắc bệnh trung bình 6,3 ± 4,9 năm.

2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương ngoài khớp nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Biểu hiện ngoài khớp	Nhóm nghiên cứu	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (n)
Viêm màng bồ đào	5	11,9
Viêm gân, điểm bám gân	22	52,4
Viêm ruột	7	16,7
Viêm khớp vảy nến	6	14,2
Tổn thương ngoài khớp khác	2	4,8
Tổng	42 (100%)	

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, biểu hiện ngoài khớp thường gặp nhất là viêm điểm bám tận của các gân (gân Achilles) chiếm 52,4%, biểu hiện hiếm gặp là các tổn thương rối loạn nhịp tim hoặc tổn thương mô kẽ ở phổi chiếm 4,8%.

3. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
CRP	< 0.5 (mg/dl)	7	16,7
	≥ 0.5 (mg/dl)	35	83,3

	TB $\pm$ SD	36,38 $\pm$ 27,22
BASDAI (điểm)	TB $\pm$ SD	6,36 $\pm$ 0,83
ASDAS - CRP (điểm)	TB $\pm$ SD	3,8 $\pm$ 1,2
SASDAS - CRP (điểm)	TB $\pm$ SD	21,4 $\pm$ 13,16

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chỉ số CRP trung bình trước điều trị là 36,38 $\pm$ 27,22, điểm BASDAI, ASDAS – CRP, SASDAS – CRP trước điều trị lần lượt là 6,36 $\pm$ 0,83, 3,8 $\pm$ 1,2, 21,4 $\pm$ 13,16.

4. Kết quả điều trị sau 12 tuần

Bảng 4. Kết quả đánh giá trên BASDAI, SASDAS – CRP, ASDAS- CRP

Thời điểm	BASDAI	SASDAS – CRP	ASDAS- CRP
T0 (điểm)	6,36 $\pm$ 0,82	21,4 $\pm$ 13,6	3,8 $\pm$ 1,2
T1 (điểm)	4,11 $\pm$ 0,92	20,5 $\pm$ 11,3	3,5 $\pm$ 1,1
T2 (điểm)	3,82 $\pm$ 0,77	18,4 $\pm$ 11,7	2,8 $\pm$ 0,8
T3 (điểm)	3,80 $\pm$ 0,66	16,3 $\pm$ 10,4	2,5 $\pm$ 0,7
Hiệu số (T0-T3)	2,56 $\pm$ 0,16	5,1 $\pm$ 3,02	1,3 $\pm$ 0,5
P (T0-T3)	<0,01	<0,01	<0,01

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu có đáp ứng với điều trị với Adalimumab, hiệu số trước và sau điều trị 12 tuần BASDAI, SASDAS – CRP, ASDAS- CRP lần lượt là 2,56 $\pm$ 0,16; 5,1 $\pm$ 3,02; 1,3 $\pm$ 0,5, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

5. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn sau 12 tuần điều trị

Bảng 5: Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn sau 12 tuần điều trị

Tác dụng không mong muốn	Nhóm nghiên cứu	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tác dụng phụ nặng phải ngừng điều trị	0	0
Phản ứng tại chỗ tiêm	2	4,8
Đau đầu	0	0
Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên	1	2,4
Triệu chứng tim mạch	0	0
Triệu chứng đường tiêu hóa	1	2,4

Nhận xét: Không có bệnh nhân phải rút khỏi nghiên cứu vì tác dụng không mong muốn ở mức độ nặng. Các triệu chứng nhiễm khuẩn hô hấp, rối loạn tiêu hóa, phản ứng tại chỗ chiếm 9,6%.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là

34,8 $\pm$ 11,3, cao nhất 44, thấp nhất 19 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là: 95,2%/4,8%, thời gian mắc bệnh trung bình là 6,3 $\pm$ 3,9 năm. Khoảng dao động giữa các nhóm tuổi xa phản ánh

đúng tính chất mạn tính của bệnh và phù hợp với đặc điểm dịch tễ là bệnh thường gặp ở nam giới. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của các tác giả Kim Y, Park S năm 2018 trên 1395 bệnh nhân tại KOBIO khi đánh giá hiệu quả TNF-alpha (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) trong điều trị nhóm bệnh nhân viêm khớp – cột sống bao gồm cả các tổn thương ngoài khớp [3]

2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Trong nhóm nghiên cứu, biểu hiện ngoài khớp thường gặp nhất là viêm điểm bám tận của các gân (gân Achilles) chiếm 52,4%, biểu hiện hiếm gặp là các tổn thương rối loạn nhịp tim hoặc tổn thương mô kẽ phổi chiếm 4,8%, tỉ lệ này phù hợp với các nghiên cứu và y văn về tỉ lệ các tổn thương ngoài khớp nhóm bệnh viêm khớp – cột sống [1]. Chỉ số CRP trung bình trước điều trị là $36,38 \pm 27,22$, điểm BASDAI, ASDAS – CRP, SASDAS – CRP trước điều trị lần lượt là $6,36 \pm 0,83$, $3,8 \pm 1,2$, $21,4 \pm 13,16$. Tỉ lệ này ở nhóm nghiên cứu và các tác giả khác là tương đồng vì tiêu chuẩn chọn đều là những bệnh nhân trong giai đoạn bệnh đang hoạt động [4],[6]

3. Kết quả sau điều trị 12 tuần và các tác dụng phụ không mong muốn

Sau 12 tuần dùng thuốc, bước đầu ghi nhận hiệu số các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh tại thời điểm trước điều trị (T0) và sau 12 tuần (T3) đều giảm. Cụ thể hiệu số (T0-T3) của BASDAI, SASDAS – CRP, ASDAS – CRP giảm lần lượt là $2,56 \pm 0,16$; $5,1 \pm 3,02$; $1,3 \pm 0,5$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Điều này chứng tỏ Adalimumab có hiệu quả cải thiện rõ rệt mức độ hoạt động bệnh. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Ming S, Xie K (2018) và Luchetti M, Benfaremo D (2017) [4], [5].

Chỉ số BASDAI sau 12 tuần trong nghiên cứu của Martin Rudwaleit (2009) [7] giảm nhiều hơn nghiên cứu của chúng tôi (2,1 so với 3,8) điều này có thể do nghiên cứu của Martin Rudwaleit dựa trên số lượng nhiều hơn ($n=1250$) và thời gian dài hơn (24 tuần). Do vậy để đánh giá chính xác và khách quan về Adalimumab vẫn cần nhiều hơn những nghiên cứu được thực hiện trong khoảng thời gian dài với số lượng bệnh nhân nhiều hơn nữa.

Về các tác dụng phụ không mong muốn, chúng tôi nhận thấy không có bệnh nhân nào phải rút khỏi nghiên cứu vì tác dụng phụ ở mức độ nặng. Theo FDA 2020 [8] phản ứng nghiêm trọng nhất được ghi nhận là các loại nhiễm trùng nặng như viêm phổi, viêm mô tế bào, viêm túi thừa, viêm thận bể thận..., suy giảm bạch cầu hạt và nguy cơ ung thư, tuy nhiên trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ gặp triệu chứng nhiễm khuẩn đường hô hấp, rối loạn tiêu hóa, phản ứng tại chỗ tiêm, và chiếm tỉ lệ nhỏ 9,6%. Các tác dụng phụ không mong muốn này đều ở mức độ nhẹ, tự khỏi, không cần điều trị.

V. KẾT LUẬN

Nhóm nghiên cứu có đáp ứng với điều trị bằng Adalimumab, đánh giá thông qua hiệu số BASDAI, SASDAS – CRP, ASDAS-CRP tại thời điểm trước và sau 12 tuần điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Không có bệnh nhân phải rút khỏi nghiên cứu vì tác dụng không mong muốn ở mức độ nặng.

KHUYẾN NGHỊ

Adalimumab là nhóm thuốc hiệu quả, an toàn, nên được dùng rộng rãi trong điều trị nhóm bệnh nhân Viêm khớp - cột sống có các tổn thương ngoài khớp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ngọc Lan và CS (2013).** Viêm cột sống dính khớp và nhóm bệnh lý cột sống huyết thanh âm tính.
2. **Bộ Y tế (2014).** Viêm cột sống dính khớp. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh Cơ-Xương-Khớp, 17-20.
3. **Kim Y, Park S, Kim HS. (2018).** The effect of extra-articular manifestations on tumor necrosis factor- α inhibitor treatment duration in patients with ankylosing spondylitis: nationwide data from the Korean College of Rheumatology Biologics (KOBIO) registry. Clin Rheumatol. 2018;37(12):3275-3284.
4. **Ming S, Xie K (2018).** Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review Drug Des Devel Ther. 12:2005-2016.
5. **Luchetti MM, Benfaremo D, et al. (2017)** Adalimumab efficacy in enteropathic spondyloarthritis: A observational multidisciplinary study. World Gastroenterol.
6. **Wu D, Guo YY, Xu NN, et al.** Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. (2015);16(1):19. Published 2015 Feb 10
7. **Rudwaleit M, et al.** Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. Ann Rheum Dis. 2009;68(5):696-701.
8. **Scheinfeld N. Adalimumab:** FDA - a review of side effects. Expert Opin Drug Saf. 2020;4(4):637-641.

SO SÁNH CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH NĂNG LƯỢNG KÉP (DECT) VÀ SIÊU ÂM KHỚP TRONG VIỆC PHÁT HIỆN CÁC LẮNG ĐỘNG TINH THỂ URAT Ở BỆNH NHÂN GÚT

Trần Thị Trinh¹, Nguyễn Vĩnh Ngọc¹,
Hoàng Văn Dũng², Tạ Thị Hương Trang¹,

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép (Dual-energy computed tomography-DECT) và siêu âm khớp trong việc phát hiện các lắng đọng tinh thể urat vùng bàn cổ chân ở bệnh nhân gút.

Đối tượng nghiên cứu: Chụp DECT cổ bàn chân thực hiện ở 29 bệnh nhân được chẩn đoán gút theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015 có sưng đau hơn 1 khớp vùng bàn cổ chân tại khoa Cơ xương khớp và khoa Khám bệnh của bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp: Chụp DECT và siêu âm khớp vùng bàn cổ chân trên những bệnh nhân có viêm khớp cấp do gút (một hoặc hai bàn chân).

Kết quả: Qua nghiên cứu 29 bệnh nhân gút, độ tuổi từ 28 đến 82 tuổi có 54 bàn chân được chụp DECT và siêu âm khớp (25 bệnh nhân đau 2 bàn chân, 4 bệnh nhân đau một bàn chân). Tỷ lệ phát hiện lắng đọng tinh thể urat trên DECT và phát hiện dấu hiệu đường đôi trên siêu âm lần lượt là 58,6% và 65% nhưng $p > 0,05$ và không có sự khác biệt giữa hai phương pháp này theo thời gian mắc bệnh, giai đoạn bệnh ($p > 0,05$).

Kết luận: DECT và siêu âm có khả năng phát hiện lắng đọng tinh thể urat tương tự nhau ở bàn

cổ chân.

Từ khóa: gút, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép (DECT).

SUMMARY

COMPARISON OF DECT AND ULTRASOUND IN DETECTING URATECRYSTALS IN GOUTY PATIENTS

Objective: To compare dual-energy computed tomography (DECT) and ultrasound (US) in detecting monosodium urate crystals in the foot in patients with acute gouty arthritis.

Methods: Bilateral foot were examined by DECT and US and the differences between the findings were compared.

Results: The study of 29 patients from 28 to 82 years old, a total of 54 foot underwent DECT and ultrasound examinations (25 patients with 2 foot pain, 4 patients with one feet pain). Overall, the positivity of crystal deposition detected by DECT was lower than that by US (58,6% and 65%) but $p > 0,05$. There were not differences between the two examinations in patients with different durations and stages of gout ($p > 0.05$).

Conclusion: The rate of crystal deposition detected by DECT and ultrasound were similar in foot.

Key: Gout, ultrasound, dual-energy computed tomography (DECT).

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện đa khoa quốc tế Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vĩnh Ngọc
Email: drngocbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gút là một trong các bệnh viêm khớp thường gặp nhất. Bệnh thường gặp ở các nước phát triển, chiếm khoảng 0.02-0,2% dân số, 95% là nam giới, chủ yếu độ tuổi trung niên, tại Hoa Kỳ khoảng 4% dân số trưởng thành và khoảng 1,4% dân số Đức bị bệnh¹. Bệnh gút còn được biết là “podagra” (đau, sưng nóng khớp bàn ngón chân cái) và Hippocrates cũng đều đề cập tới cơn gút cấp ở bàn chân, gặp ở 50% người bị gút.

Bệnh gút có thể tái phát nhiều lần, gây phá hủy, giảm hoặc mất chức năng vận động của khớp, làm giảm chất lượng cuộc sống nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời.

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán gút là xác định được tinh thể urat 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. Gần đây, tiêu chuẩn chẩn đoán gút đã được cập nhật, đưa DECT và siêu âm vào chẩn đoán bệnh gút có độ nhạy và đặc hiệu cao trong việc đánh giá các tinh thể urat.

DECT sử dụng 2 nguồn phát năng lượng khác nhau (80kVp và 140 kVp) để thu đồng thời 2 hình ảnh khác nhau của một vùng giải phẫu, từ đó phát hiện lắng đọng tinh thể urat. Có một vài nghiên cứu so sánh DECT với siêu âm để đánh giá độ tin cậy của từng phương pháp trong chẩn đoán bệnh gút. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *So sánh chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép (DECT) và siêu âm khớp trong việc phát hiện các lắng đọng tinh thể urat ở bệnh nhân gút.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu: 29 bệnh nhân được chẩn đoán gút trên 16 tuổi, theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015

được nghiên cứu tại khoa Khám bệnh và khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai, thời gian từ tháng 8/2018 đến tháng 11/2020.

Tất cả các đối tượng có cơn đau khớp cấp tính ít nhất một vị trí khớp bàn cổ chân của một hoặc hai bên chi dưới và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân loại ra khỏi 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 Hydroxyapat. Phụ nữ đang có thai hoặc cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu.

- Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang. Cỡ mẫu thuận tiện, n =29 bệnh nhân.

- Chỉ số nghiên cứu gồm:

+ Các thông tin chung của bệnh nhân, các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

+ DECT: Tất cả bệnh nhân được chụp DECT trong đó có 25 người chụp 2 bàn cổ chân, 4 bệnh nhân chụp 1 bàn cổ chân, tổng có 54 vị trí cổ bàn chân, chụp trên khớp mắt cá chân hai bên 5 cm. Dựa trên giải phẫu, ý kiến chuyên gia và nghiên cứu của Ying SUN² và Hong Chou³, chúng tôi chia cùng 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 2 đầu dò 80kVp, 140 kVp DECT SOMATOM, ảnh thu thập được đưa vào hệ thống Syngovia để tạo các hình ảnh chọn lọc. 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. Tổn thương nghiên cứu: 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 trong khớp.

+ Siêu âm khớp: Sử dụng máy siêu âm Medison Accuvix v10 của hãng Samsung, Hàn Quốc, đầu dò Linear tần số 5 - 13MHz. Bác sĩ chuyên khoa Cơ xương khớp đánh giá siêu âm. Các tổn thương nghiên cứu: Dấu hiệu đường đôi, hình ảnh hạt tophi.

2.3. Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0 với test thống kê y học.

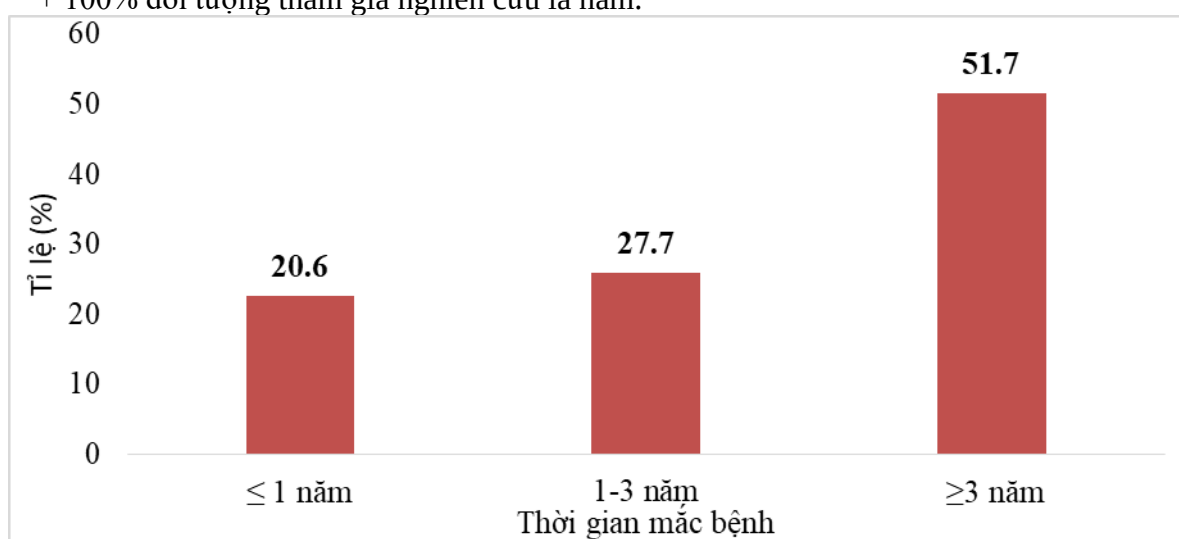
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân.

Bảng 3.1 Đặc điểm chung về thể chất và yếu tố lâm sàng (n=29).

Đặc điểm chung	$\bar{X} \pm SD$
Tuổi (năm)	49,4 $\pm$ 14,9 (28÷ 82)
Giới nam	100%
Cân nặng (kg)	64 $\pm$ 8,9 (48÷89)
Chiều cao (m)	167,7 $\pm$ 6,3 (1,55÷ 190)

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 49,4 $\pm$ 14,9 tuổi (28 đến 82).
+ 100% đối tượng tham gia nghiên cứu là nam.



Biểu đồ 3.1. Thời gian mắc bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh ≥ 3 năm là 51,7%.

3.2. Đặc điểm chẩn đoán bệnh.

+ Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn gút cấp là 51,7% (15 bệnh nhân).

+ Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn đợt cấp gút mạn là 48,3% (14 bệnh nhân).

3.3. So sánh DECT và siêu âm khớp

Bảng 3.2 So sánh khả năng phát hiện lắng đọng tinh thể urat trên DECT với dấu hiệu đường đôi siêu âm khớp (n=29).

Lắng đọng tinh thể urat trên DECT	Dấu hiệu đường đôi trên siêu âm		Tổng
	Có	Không	
Có	12 70,6%	5 29,4%	17 58,6%
Không	7 58,3%	5 41,7%	12 41,4%
Tổng	19 65,5%	10 34,5%	29 100%
p	>0,05		

Nhận xét: Khả năng phát hiện lắng đọng tinh thể urat trên DECT và dấu hiệu đường đôi trên siêu âm khớp khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.3 So sánh khả năng phát hiện lắng đọng tinh thể urat trên DECT, dấu hiệu đường đôi trên siêu âm khớp dựa vào thời gian mắc bệnh (n=29).

Giai đoạn	DECT (+)		Siêu âm (+)		p
	n	%	n	%	
≤1 năm	3	42,9	2	66,7	>0,05
1-3 năm	2	25,0	8	66,7	>0,05
≥3 năm	12	80	9	64,3	>0,05
Tổng	17	58,6	22	65,5	>0,05

Nhận xét: Theo nghiên cứu của chúng tôi, có 29 bệnh nhân vừa được chụp DECT và siêu âm khớp vùng bàn cổ chân, tỉ lệ phát hiện lắng đọng tinh thể urat trên DECT là 58,6%, thấp hơn so tỉ lệ phát hiện dấu hiệu đường đôi trên siêu âm là 65,5% song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Tỉ lệ phát hiện lắng đọng tinh thể urat qua DECT và siêu âm theo thời gian mắc bệnh cũng không có ý nghĩa thống kê với ($p>0,05$).

Bảng 3.4 So sánh khả năng phát hiện lắng đọng tinh thể urat trên DECT, siêu âm khớp dựa vào giai đoạn bệnh (n=29).

Giai đoạn	DECT		Siêu âm		p
	n	%	n	%	
Gút cấp	4	26,7	9	60	>0,05
Gút mạn	13	92,9	10	71,4	>0,05
Tổng	17	58,6	19	65,5	>0,05

Nhận xét: Trong 29 bệnh nhân vừa chụp DECT và siêu âm khớp, không có sự khác biệt khi xác định lắng đọng tinh thể urat qua DECT và siêu âm khớp theo giai đoạn bệnh ($p>0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 29 bệnh nhân được chẩn đoán gút theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015 với độ tuổi từ 28 đến 82 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu là $49,4 \pm 14,9$ năm. Bệnh gút thường gặp ở nam giới trung niên. Ít gặp nữ giới mắc bệnh ở độ tuổi trước thời kỳ mãn kinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân là nam giới. Kết quả này cũng không khác biệt so với tác giả khác trong nước. Theo tác giả Phạm Hoài Thunghiên cứu năm 2011, tỉ lệ mắc bệnh ở nam giới là 100%⁴.

Có nhiều kết quả khác nhau đánh giá giá trị của DECT và siêu âm trong chẩn đoán bệnh gút^{5,6}. Rất ít nghiên cứu có sẵn để so sánh độ chính xác chẩn đoán của hai phương pháp nhưng cho kết quả khác nhau, khác biệt này có thể là do thời gian mắc bệnh khác nhau, vùng khớp khác nhau. Klauser và cộng sự nhận thấy độ nhạy của siêu âm đối với chẩn đoán gút ở bàn tay và cổ tay hạn chế hơn so với DECT⁶. Zhu và cộng sự nhận thấy rằng để phát hiện lắng đọng tinh thể urat ở chi trên, DECT ưu việt hơn siêu âm, trong khi không có sự khác biệt ở chi dưới⁷. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khả năng phát hiện lắng đọng tinh thể urat trên DECT và dấu hiệu đường đôi trên siêu âm khớp khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong nghiên cứu của Zhengping Zou và cộng sự, năm 2020, 50 bệnh nhân được siêu âm và chụp DECT vùng bàn cổ chân, chỉ ra rằng, DECT nên là lựa chọn đầu tiên cho cơn gút cấp xảy ra ở vùng mắt cá chân và bàn chân. Độ nhạy của DECT và siêu âm là tương tự nhau ở vùng bàn cổ chân⁸. Có thể lý giải cho

kết quả trên là vì bệnh gút không chỉ liên quan đến khớp mà còn liên quan đến phần mềm quanh khớp và vùng khớp không biểu hiện viêm khớp, thường xảy ra ở chi dưới; DECT có lợi thế hơn trong chẩn đoán bệnh gút đặc biệt là những vùng mà siêu âm có giá trị hạn chế nhất là ở khớp lớn; siêu âm đường như có độ nhạy cao hơn ở bệnh nhân gút khi thời gian mắc bệnh ngắn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt khi xác định lắng đọng tinh thể urat qua DECT và siêu âm theo thời gian mắc bệnh, và từng giai đoạn bệnh ($p > 0,05$). Trong nghiên cứu của Zhang B năm 2020, nghiên cứu 37 bệnh nhân cũng được chia làm 3 nhóm, nhận thấy rằng độ nhạy của siêu âm cao hơn đáng kể so với DECT (66,7% so với 26,6%, $p < 0,05$) ở giai đoạn sớm, trong khi ở nhóm giai đoạn giữa và cuối, độ nhạy của siêu âm và DECT cũng tương tự nhau (giai đoạn giữa, muộn của siêu âm là 75% và 80%; giai đoạn giữa và muộn của DECT là 66,6% và 90%, $p > 0,01$). Do đó, từ những nghiên cứu trên, siêu âm nên là lựa chọn đầu tiên cho cơn gút cấp, đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn sớm⁹.

V. KẾT LUẬN

DECT và siêu âm khớp có tỉ lệ phát hiện lắng đọng tinh thể urat tương tự nhau trên bàn cổ chân ở bệnh nhân gút.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sun Y, Ma L, Zhou Y, et al. Features of urate deposition in patients with gouty arthritis of the foot using dual-energy computed tomography. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2015;18(5):560-567. doi:10.1111/1756-185X.12194

2. **Chou H, Chinn TY, Peh WCG.** Dual-energy CT in gout – A review of current concepts and applications. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(1):41-51. doi:10.1002/jmrs.223
3. **Phạm Hoài Thu.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh siêu âm khớp cổ chân trong bệnh gút. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú. Trường đại học Y Hà Nội. 2011.
4. **Huppertz A, Hermann K-GA, Diekhoff T, Wagner M, Hamm B, Schmidt WA.** Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout. *Rheumatol Int.* 2014;34(6):763-771. doi:10.1007/s00296-014-2979-1
5. **Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, et al.** Gout of hand and wrist: the value of US as compared with DECT. *Eur Radiol.* 2018;28(10):4174-4181. doi:10.1007/s00330-018-5363-9
6. **Zhu L, Wu H, Wu X, et al.** Comparison Between Dual-Energy Computed Tomography and Ultrasound in the Diagnosis of Gout of Various Joints. *Acad Radiol.* 2015;22(12):1497-1502. doi:10.1016/j.acra.2015.08.010
7. **Zou Z, Yang M, Wang Y, Zhang B.** Gout of ankle and foot: DECT versus US for crystal detection. *Clin Rheumatol.* Published online September 3, 2020. doi:10.1007/s10067-020-05378-9
8. **Zhang B, Yang M, Wang H.** Diagnostic value of ultrasound versus dual-energy computed tomography in patients with different stages of acute gouty arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1649-1653. doi:10.1007/s10067-020-05014-6

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM TĂNG ACID URIC MÁU KHÔNG TRIỆU CHỨNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở NAM GIỚI TRÊN 40 TUỔI KHÁM TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Phạm Thu Hằng¹, Phạm Hoài Thu^{1,2}, Nguyễn Thị Ngọc Lan²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm tăng acid uric máu không triệu chứng và nhận xét một số yếu tố liên quan ở nam giới trên 40 tuổi khám tại bệnh viện Đại Học Y Hà Nội. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 115 nam giới trên 40 tuổi khám tại bệnh viện Đại Học Y Hà Nội từ tháng 7 năm 2020 đến tháng 1 năm 2021. **Kết quả:** Tỷ lệ tăng acid uric máu không triệu chứng là 45,2%; nồng độ acid uric máu trung bình là $408,5 \pm 83,5 \mu\text{mol/l}$. Tỷ lệ tăng acid uric máu không triệu chứng cao hơn ở nhóm có thừa cân và béo phì, có tiền sử uống rượu/bia, có rối loạn lipid máu và chế độ ăn giàu đạm ($p < 0,05$). Có mối tương quan đồng biến mức độ thấp giữa nồng độ acid uric máu và nồng độ Cholesterol toàn phần, Triglycerid ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa tỷ lệ tăng acid uric máu và độ tuổi, chế độ tập luyện, hút thuốc lá, tăng huyết áp, rối loạn glucose hay đái tháo đường. **Kết luận:** Tình trạng tăng acid uric không triệu chứng ở nam giới trên 40 tuổi chiếm tỷ lệ cao và có mối liên quan với tình trạng thừa cân, béo phì, sử dụng rượu bia, chế độ ăn giàu đạm và rối loạn lipid máu.

Từ khoá: tăng acid uric máu không triệu chứng, nam giới trên 40 tuổi.

SUMMARY

STUDY ABOUT CHARACTERISTICS OF ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA AND SOME RELATED FACTORS IN MEN OVER 40 YEARS OLD EXAMINED AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Objectives: To investigate the characteristics of asymptomatic hyperuricemia and consider some related factors in men over 40 years old examined at Hanoi Medical University Hospital. Subjects and methods: cross-sectional descriptive study on 115 men over 40 years old examined at Hanoi Medical University hospital from July 2020 to January 2021. **Results:** The rate of asymptomatic hyperuricemia was 45.2%; average serum uric acid concentration was $408.5 \pm 83.5 \mu\text{mol/l}$. The rate of asymptomatic hyperuricemia was higher in the overweight & obese group, with a history of alcohol / beer consumption, dyslipidemia, and a protein-rich diet ($p < 0.05$). There is a low level positive correlation between uric acid concentration and total cholesterol, triglycerid concentration ($p < 0.05$). There was no relationship between the rate of hyperuricemia and age, exercise, smoking, hypertension, dysglycemia or diabetes. **Conclusion:** Asymptomatic hyperuricemia in men over 40 years old is highly prevalent and is associated with overweight & obesity, alcohol use, protein-rich diet and dyslipidemia.

¹Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thu Hằng

Email: phamhang14@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

Keywords: Asymptomatic hyperuricemia, men over 40 year-old.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Acid uric máu có vai trò bảo vệ cơ thể chống lại quá trình thoái hoá bằng cách hoạt động như một chất chống oxy hoá, tuy nhiên tình trạng tăng acid uric máu kéo dài sẽ dẫn đến hình thành và lắng đọng tinh thể monosodiumurat tại khớp và các mô gây ra các triệu chứng trên lâm sàng. Tăng acid uric máu không chỉ dẫn đến bệnh gút mà còn là yếu tố nguy cơ của bệnh gút cũng như các bệnh lý tim mạch, bệnh thận mạn, bệnh lý chuyển hoá và sự đề kháng insulin^{1,2,8}... Tăng acid uric máu không triệu chứng là tình trạng acid uric tăng cao trong huyết thanh vượt quá giới hạn tối đa độ hoà tan của urat trong dung dịch có cùng nồng độ natri như huyết thanh, nhưng không có dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh lý gây nên bởi lắng đọng tinh thể monosodiumurate (MSU)⁶. Trong hai thập niên qua, với sự gia tăng của tuổi thọ và kinh tế xã hội, lối sống ít vận động và chế độ ăn giàu đạm dẫn đến sự gia tăng về tỷ lệ tăng acid uric máu không triệu chứng và bệnh gút. Tỷ lệ tăng acid uric máu dao động từ 2,6% đến 40% tùy khu vực và đối tượng nghiên cứu khác nhau; tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy xu hướng gia tăng của tình trạng tăng acid uric máu. Một nghiên cứu lớn trên 5890 đối tượng người dân Nhật Bản khoẻ mạnh được theo dõi dọc trong 5 năm, tăng acid uric máu có liên quan đến tăng tỷ lệ tăng huyết áp tích lũy, rối loạn lipid máu, bệnh thận mạn tính và thừa cân/béo phì ($p < 0,001$)¹¹. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “*Nghiên cứu đặc điểm tăng acid uric máu không triệu chứng và một số yếu tố liên quan ở nam giới trên 40 tuổi khám tại bệnh viện*

Đại Học Y Hà Nội” với 2 mục tiêu sau:

1. *Khảo sát đặc điểm tăng acid uric máu không triệu chứng ở nam giới trên 40 tuổi khám tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội*
2. *Nhận xét một số yếu tố liên quan đến tình trạng tăng acid uric máu không triệu chứng ở đối tượng trên.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 115 nam giới trên 40 tuổi khám tại Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân dùng các thuốc ảnh hưởng đến sản xuất và bài xuất acid uric máu trong vòng 10 ngày như: allopurinol, probenecid, sulfipyrazol, salicilat, phenylbutazol, acid ascorbic, ethambutol, pyrazynamid...; bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị gút, bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo, ung thư, xơ gan...; đang mắc các bệnh cấp tính, đang dùng thuốc điều trị rối loạn lipid máu; bệnh nhân đái tháo đường typ 1, tăng huyết áp.

2.2. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 7/2020 đến tháng 1/2021

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Các bệnh nhân nghiên cứu đều được hỏi bệnh, khám bệnh theo một mẫu bệnh án thống nhất. Bao gồm: khảo sát các yếu tố nguy cơ (uống rượu, hút thuốc, tiền sử bệnh lý và tiền sử gia đình, tập luyện, chế độ ăn...); đánh giá các đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới, BMI, huyết áp,...

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được làm xét nghiệm máu đánh giá các chỉ số: acid uric máu, lipid máu (Cholesterol toàn phần, Triglycerid, HDL- Cholesterol, LDL- Cholesterol), glucose máu lúc đói, ...

tại khoa Xét nghiệm, bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Tăng acid uric máu: khi nồng độ acid uric vượt quá giới hạn tối đa của độ hòa tan của urat trong dung dịch có cùng nồng độ natri

như huyết tương, cụ thể là: $> 420 \mu\text{mol/l}$ ở nam.

2.4. Phân tích và xử lý số liệu: Phần mềm thống kê y học SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu (n=115BN)

Đặc điểm	Kết quả	Min – Max
Tuổi: Trung bình Nhóm tuổi n(%) 40 - <50 50 - <60 ≥ 60	$48,5 \pm 7,4$ 63,5% 30,4% 6,1%	40 - 78
BMI: Trung bình Phân loại BMI: n(%) Gầy (< 18,5) Bình thường (BMI 18,5 – 22,9) Thừa cân (BMI 23,0 – 24,9) Béo phì (BMI $\geq 25,0$)	$24,1 \pm 2,3$ 0,0% 32,1% 36,7% 31,2%	19,5 – 32,3
Bệnh lý kèm theo: n (%) Tăng huyết áp Đái tháo đường typ 2 Rối loạn lipid máu Bệnh thận mạn/Đột quy/Bệnh mạch vành	19 (16,5%) 6 (5,2%) 35 (30,4%) 0	
Thói quen sinh hoạt: n(%) Hút thuốc Sử dụng rượu Tập luyện Chế độ ăn giàu đạm	49 (42,6%) 87 (75,7%) 90 (78,3%) 85 (73,9%)	

Nhận xét:

- Tổng số bệnh nhân nghiên cứu là 115 bệnh nhân, tuổi trung bình $48,5 \pm 7,4$ trong đó độ tuổi hay gặp nhất từ 40 – 49 tuổi với tỷ lệ 63,5%

- Chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình của nhóm nghiên cứu $24,1 \pm 2,3$, trong đó tỷ lệ thừa cân và béo phì chiếm 67,9%.

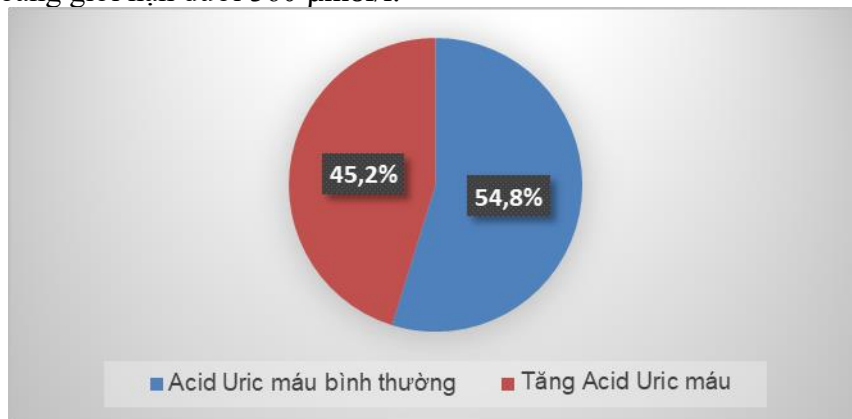
- Tiền sử bệnh lý chủ yếu gặp rối loạn lipid máu (chiếm 30,4%), sau đó là tăng huyết áp (chiếm 16,5%) và đái tháo đường tuýp 2 (chiếm 5,2%).

- Tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc lá chiếm 42,6% và uống rượu chiếm 75,7%, có 78,3% đối tượng có tập luyện thể dục trong tuần.

3.2. Khảo sát nồng độ acid uric máu và tỷ lệ tăng acid uric máu không triệu chứng**Bảng 3.2: Phân bố nồng độ acid máu trung bình của bệnh nhân nghiên cứu (n=115 BN)**

Nồng độ AU ($\mu\text{mol/l}$)	$X \pm SD$	Số lượng / Tỷ lệ %
<360	$315,7 \pm 39,3$	35 (30,4%)
360-420	$394,6 \pm 16,2$	32 (27,8%)
420-480	$452,3 \pm 18,5$	30 (26,1%)
480-540	$507,5 \pm 18,1$	10 (8,7%)
> 540	$582,4 \pm 49,1$	8 (7,0%)
Chung/Min/Max	$408,5 \pm 83,5 / 223 / 690$	115 (100%)

Nhận xét: Nồng độ acid uric máu trung bình trong nhóm đối tượng nghiên cứu là $408,5 \pm 83,5$, trong đó thấp nhất là $223 \mu\text{mol/l}$, cao nhất là $690 \mu\text{mol/l}$. Hay gặp nhất nồng độ acid uric trong khoảng giới hạn dưới $360 \mu\text{mol/l}$.

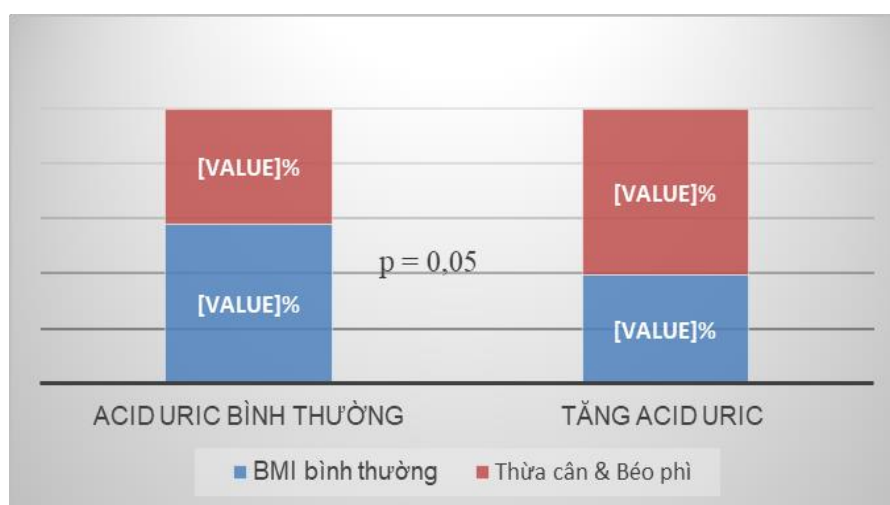
**Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ tăng acid uric máu ở bệnh nhân nghiên cứu (n=115 BN)**

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu tỷ lệ tăng acid uric máu không triệu chứng chiếm 45,2%.

3.3. Mối liên quan giữa tình trạng tăng acid uric máu không triệu chứng và một số yếu tố**Bảng 3.3: Nồng độ acid uric máu và tỷ lệ tăng acid uric máu theo nhóm tuổi (n=115 BN)**

Nhóm tuổi	Tăng AU	AU bình thường	Nồng độ AU trung bình	p
40 - <50	46,6%	53,4%	$409,4 \pm 87,1$	$p > 0,05$
50 - <60	37,1%	62,9%	$402,9 \pm 79,6$	
≥ 60	71,4%	28,6%	$427,5 \pm 83,5$	
p	$p > 0,05$			

Nhận xét: Không có sự khác biệt về nồng độ acid uric máu trung bình cũng như tỷ lệ tăng acid uric máu giữa các nhóm tuổi. Tuy nhiên, nồng độ acid uric máu trung bình ở nhóm bệnh nhân ≥ 60 tăng cao hơn so với ngưỡng bình thường.



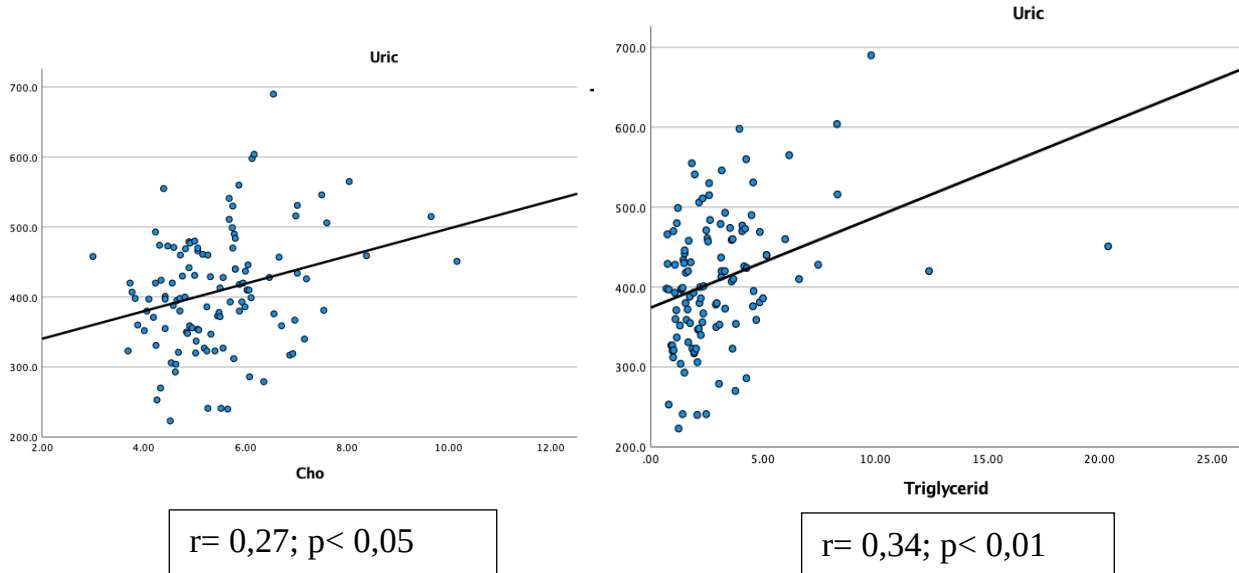
Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ tăng acid uric máu và BMI (n=115 BN)

Nhận xét: Tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm thừa cân và béo phì 50,7%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có BMI bình thường ($p < 0,05$)

Bảng 3.4: Mối liên quan giữa tăng acid uric máu và một số yếu tố nguy cơ (n=115BN)

Yếu tố nguy cơ	Tăng acid uric máu		P
	Có	Không	
Uống rượu			0,01
Có	51,7%	48,3%	
Không	25,0%	75,0%	
Hút thuốc lá			0,08
Có	53,1%	46,9%	
Không	38,5%	61,5%	
Tập thể dục			0,53
Có	45,6%	54,4%	
Không	44,0%	56,0%	
Chế độ ăn giàu đạm			0,01
Có	51,8%	48,2%	
Không	26,7%	73,3%	
Rối loạn glucose đói/ ĐTĐ			0,37
Có	54,5%	45,5%	
Không	44,2%	55,8%	
Rối loạn lipid máu			0,01
Có	54,8%	45,2%	
Không	19,4%	80,6%	
Tăng huyết áp			0,08
Có	58,3%	41,7%	
Không	36,8%	63,2%	

Nhận xét: Tỷ lệ tăng acid uric máu cao hơn ở nhóm có sử dụng rượu, chế độ ăn giàu đạm và có rối loạn lipid máu ($p = 0,01$). Không có mối liên quan về tỷ lệ tăng acid uric máu và tình trạng hút thuốc lá, uống rượu, tăng huyết áp hay rối loạn glucose máu và đái tháo đường.



Biểu đồ 3.3: Mối tương quan giữa nồng độ acid uric máu và nồng độ Cholesterol toàn phần, Triglycerid máu

Nhận xét: Có mối tương quan đồng biến giữa nồng độ acid uric máu và nồng độ Cholesterol toàn phần và Triglycerid ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1 Khảo sát đặc điểm tăng acid uric máu không triệu chứng ở nam giới trên 40 tuổi. Tăng acid uric máu không triệu chứng là tình trạng acid uric tăng cao trong huyết thanh vượt quá giới hạn tối đa độ hoà tan của urat trong dung dịch có cùng nồng độ natri như huyết thanh, nhưng không có dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh lý gây nên bởi lắng đọng tinh thể monosodiumurate (MSU)⁶. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng acid uric máu ở nam giới trên 40 tuổi khám tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội là 42,5%. Trong đó, nồng độ acid uric máu trung bình của mẫu nghiên cứu $408,5 \pm 83,5 \mu\text{mol/l}$ và nhóm đối tượng có tăng acid uric máu có nồng độ acid uric máu trung bình

$480,5 \pm 55,6 \mu\text{mol/l}$. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của tác giả Phạm Văn Tú thực hiện trên nhóm đối tượng nam giới khoẻ mạnh dưới 40 tuổi khám tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong giai đoạn 2019 – 2020 với tỷ lệ tăng acid uric máu chiếm 43,2% và nồng độ acid uric máu trung bình là $417,01 \pm 94,04 \mu\text{mol/l}$ ⁴. Tuy nhiên tỷ lệ tăng acid uric máu không triệu chứng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của tác giả La Quang Hồ năm 2014 thực hiện trên đối tượng nam quân nhân với tỷ lệ 32,4% có tăng acid uric máu². Năm 2015, tác giả Trịnh Kiến Trung tiến hành nghiên cứu tại thành phố Cần Thơ, tỷ lệ tăng acid uric máu đạt 12,6% ở người trên 40 tuổi⁵. Tuy nhiên nghiên cứu này được thực hiện trong

cộng đồng và đối tượng bao gồm cả nam và nữ nên tỷ lệ có thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Trên thế giới năm 2019, tác giả Raja S và cộng sự tiến hành nghiên cứu tại Karachi, Pakistan nhận thấy nồng độ acid uric máu trung bình ở nam giới là $360,6 \pm 175,8 \mu\text{mol/l}$, tỷ lệ tăng acid uric máu là 39,9%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi⁷. Việt Nam là một trong những quốc gia tiêu thụ rượu/bia cao trên thế giới và tốc độ tiêu thụ rượu/bia tiếp tục gia tăng trong những năm trở lại đây. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hơn 75% đối tượng có sử dụng rượu bia tùy mức độ, trong đó số gam rượu trung bình hàng tuần cao nhất lên đến 8000 gam. Thêm vào đó, tỷ lệ có thói quen ăn chế độ ăn giàu đạm cũng gần 75%. Điều này có thể lý giải lý do tỷ lệ tăng acid uric máu không triệu chứng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác trong nước và thế giới.

4.2 Mối liên quan giữa tăng acid uric máu không triệu chứng và một số yếu tố

Tăng acid uric máu không triệu chứng là một vấn đề sức khỏe cộng đồng ngày càng được quan tâm khảo sát. Hiện nay có nhiều nghiên cứu tập trung vào đánh giá các yếu tố nguy cơ cũng như các bệnh lý rối loạn chuyển hoá đồng mắc với tình trạng tăng acid uric máu. Tăng acid uric máu đã được chứng minh như một yếu tố nguy cơ độc lập với bệnh lý mạch vành và bệnh thận mạn⁸. Cùng với đó, nhiều yếu tố đã được xác định có liên quan đến tình trạng tăng acid uric máu như tuổi, giới, di truyền, thói quen sinh hoạt và lối sống^{6,7}.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên đối tượng nam giới trên 40 tuổi, chúng tôi

nhận thấy nhóm đối tượng trên 60 tuổi có nồng độ acid uric máu trung bình cao nhất $427,5 \pm 83,5 \mu\text{mol/l}$, cao hơn so với giá trị bình thường ở nam giới, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ acid uric máu trung bình cũng như tỷ lệ tăng acid uric máu giữa các nhóm tuổi. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự tác giả Phạm Văn Tú (2020) khi thực hiện trên đối tượng nam giới trẻ tuổi⁴. Béo phì khi BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$, làm tăng nguy cơ mắc tình trạng tăng acid uric máu lên 5 lần so với người không béo phì. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm thừa cân & béo phì 50,7%, có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tăng Acid uric máu ở hai nhóm đối tượng có BMI bình thường và nhóm thừa cân - béo phì ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Trịnh Kiến Trung 2015⁵. Rối loạn lipid máu là một thành phần của hội chứng chuyển hoá. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra cấu hình lipid có liên quan chặt chẽ đến tình trạng tăng acid uric máu, đặc biệt là thành phần Triglycerid và HDL – cholesterol⁹. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm đối tượng có rối loạn lipid máu là 54,8% cao hơn nhóm không có rối loạn lipid chỉ chiếm 19,4%. Đặc biệt, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận mối tương quan đồng biến giữa nồng độ acid uric máu và nồng độ Triglycerid cũng như Cholesterol toàn phần với hệ số tương quan $r = 0,34$ và $r = 0,27$ ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới^{2,3,9}.

Nhiều nghiên cứu đã đưa bằng chứng cho thấy uống rượu/bia làm tăng dị hoá ATP

thành AMP làm tăng acid lactic gây giảm đào thải acid uric qua thận, đồng thời rượu/bia cũng là nguồn cung cấp purin ngoại sinh phong phú, kết quả cuối cùng làm tăng acid uric máu¹⁰. Tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm có sử dụng rượu/bia chiếm 51,7%, cao hơn nhóm không sử dụng rượu bia ($p < 0,01$). Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt này do nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ sử dụng rượu/bia rất cao trên 75% từ mức độ ít đến mức độ nhiều, cao nhất có đối tượng sử dụng đến 8000 gam rượu trung bình trong tuần. Trong khi nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Tú không có sự khác biệt về tỷ lệ tăng acid uric máu, cũng như ghi nhận tỷ lệ sử dụng rượu/bia ở đối tượng trẻ tuổi thấp hơn 40,8%⁴. Ngoài ra, sự khác biệt này có thể do nhóm đối tượng tuổi trên 40 của chúng tôi cũng có thời gian sử dụng rượu/bia kéo dài hơn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thu thập lượng protein ăn trung bình hàng ngày cũng như loại thực phẩm cung cấp protein chủ yếu trong khẩu phần hàng tuần của đối tượng, để từ đó ghi nhận những đối tượng có chế độ ăn giàu đạm. Kết quả cho thấy gần 75% đối tượng có chế độ ăn giàu đạm và loại thực phẩm cung cấp protein chủ yếu trong tuần là thịt đỏ và hải sản, đây cũng là những nhóm thực phẩm giàu purin. Chính vì vậy, tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm có chế độ ăn giàu đạm là 51,8% cao hơn nhóm không ăn giàu đạm chứa purin chỉ chiếm 26,7% ($p = 0,01$).

Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa tỷ lệ tăng acid uric máu và tiền sử hút thuốc lá, tiền sử rối loạn glucose hay đái tháo đường và tiền sử tăng huyết áp. Dù trong y văn nhiều nghiên cứu

đã chỉ ra các thành phần của hội chứng chuyển hoá như rối loạn glucose, đái tháo đường, tăng huyết áp có mối liên quan với tình trạng tăng acid uric máu. Điều này có thể do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên cỡ mẫu còn nhỏ. Cần phải có các nghiên cứu khác thực hiện trên số lượng bệnh nhân lớn hơn để xác định các yếu tố liên quan đến tình trạng tăng acid uric máu không triệu chứng ở nam giới trên 40 tuổi nhằm đưa ra các biện pháp can thiệp kịp thời, giảm tỷ lệ mắc các biến chứng nghiêm trọng làm gia tăng gánh nặng bệnh tật cũng như ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm tăng acid uric máu không triệu chứng và một số yếu tố liên quan ở 115 nam giới trên 40 tuổi khám tại bệnh viện Đại Học Y Hà Nội, chúng tôi thu được các kết quả sau:

- Tình trạng tăng acid uric không triệu chứng ở nam giới trên 40 tuổi chiếm tỷ lệ cao: 45,2%
- Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng tăng AU với tình trạng thừa cân, béo phì, sử dụng rượu bia, chế độ ăn giàu đạm và rối loạn lipid máu ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Ân** (2000), “Bách khoa thư bệnh học”, Nhà xuất bản từ điển bách khoa, tr 24-26.
2. **Nguyễn Ngọc Châu, La Quang Hổ, Mai Thị Minh Tâm** (2014), “Nghiên cứu nồng độ acid uric máu và một số yếu tố nguy cơ ở nam quân nhân đến khám tại bệnh viện quân y 103”, Tạp chí y dược học quân sự, phụ trương T12/2014, tr 193- 197.

3. **Phạm Thị Dung** (2014), “Tình trạng tăng acid uric huyết thanh, yếu tố liên quan và hiệu quả can thiệp chế độ ăn ở người 30 tuổi trở lên tại cộng đồng nông thôn Thái Bình”, luận văn tiến sĩ y khoa, Viện vệ sinh dịch tễ trung ương.
4. **Phạm Văn Tú** (2020). Đặc điểm tăng acid uric máu và một số yếu tố nguy cơ ở nam giới dưới 40 tuổi đến khám tại bệnh viện Đại Học Y Hà Nội. **Tạp chí Y Dược Học** (4) – Số 10/2020.
5. **Trịnh Kiến Trung** (2015). Nghiên cứu nồng độ acid uric máu, bệnh gout và hội chứng chuyển hóa ở người từ 40 tuổi trở lên tại thành phố Cần Thơ. Luận văn Tiến sĩ y học, Học viên quân y
6. **Kevin Yip, Cohen RE, Pillinger MH** (2020). Asymptomatic hyperuricemia: Is it really asymptomatic? **Cur Opin Rheumatol**; 32(1):71-79. Doi: 10.1097/BOR.0000000000000679.
7. **Raja S, Akshay Kumar, et al** (2019). Frequency of Hyperuricemia and its Risk factors in the adult population. **Cureus** 11(3):e4198. DOI 10.7759/cureus.4198
8. **Gustafsson D and Unwin R** (2013). The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. **BMC Nephrology**,14:164. <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/164>.
9. **Ni Q, Lu X, et al** (2019). Risk factors for the development of hyperuricemia. **Medicine**; 98:42(e17579). DOI 10.1097/MD.00000000000017597.
10. **Yamanaka H, Kamatani N** (1997). Effect of Alcohol on urate metabolism. **Nihon Rinsho**, 55 Suppl:200-4. PMID: 9078733.
11. **Masanari Kuwabara, Koichiro Niwa, Ichiro Hisatome, et al** (2017). Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases Five-Year Japanese Cohort Study. **Hypertension**, Vol 69(6), p 1036-1044.

KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ VỚI MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN GÚT

Kiều Lan Hương¹, Hoàng Văn Dũng², Trần Thị Ngọc Xuyên³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả mức độ tuân thủ điều trị và mối liên quan với mục tiêu điều trị (kiểm soát nồng độ acid uric máu theo khuyến cáo ACR) ở bệnh nhân gút. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, từ tháng 09/2020 đến tháng 3/2021 tại khoa Cơ xương khớp – BV Bạch Mai. Nghiên cứu trên 70 bệnh nhân được chẩn đoán Gút (M10). Đánh giá sự tuân thủ sử dụng thuốc dựa theo thang điểm MMAS-8; tuân thủ chế độ dinh dưỡng; xét nghiệm nồng độ acid uric (AU), sự hiểu biết về mục tiêu kiểm soát nồng độ AU trong điều trị và hiểu biết về thuốc cắt cơn gút, thuốc hạ AU. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình là $50,7 \pm 12,6$ tuổi, nam giới 92,8%. Nồng độ AU máu trung bình $497,19 \pm 127,03$ ($252 - 863 \mu\text{mol/L}$); BMI $>23,0$ chiếm 54,3%. Sự tuân thủ sử dụng thuốc theo thang điểm MMAS-8 có điểm trung bình là $4,76 \pm 1,9$ điểm, mức độ kém 64,3%; có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ về mức độ sự tuân thủ thuốc với mục tiêu kiểm soát nồng độ AU; 98% đối tượng có mức độ tuân thủ kém (MMAS-8 <6 điểm) có nồng độ AU $>360 \mu\text{mol/L}$. **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân chưa tuân thủ chế độ dùng thuốc và dinh dưỡng còn cao. Có mối liên quan giữa mức độ tuân thủ kém với mức độ kiểm soát mục tiêu nồng độ AU với $p < 0,05$.

Từ khóa: gút, mục tiêu điều trị

SUMMARY

RELATIONSHIP ADHERENCE AND OBJECTIVE OF TREATMENT IN GOUT PATIENTS

Abstract: Objective: Describe the treatment adherence in gout patients. Subjects and the research methods: cross sectional study during 3 months from September 2020 to December 2020 at Rheumatology Department- Bach Mai Hospital. Study in 70 patients who were diagnosed Gout disease (M10). Assess drug compliance of patients base on the MMAS-8 scale; adherence the diet; test Acid uric (AU) in blood; Knowledge of AU concentration control target in treatment. **Results:** The Objects research average age $50,7 \pm 12,6$; 92,8% were male. The average uric acid was $497,19 \pm 127,03$ ($252 \mu\text{mol/L} - 863 \mu\text{mol/L}$); BMI >23 accounts for 54,3%. The percentage of patient who have low using drug adherence is 64,3%; The differences with statistical significance with $p < 0.05$ on the level of compliance with the objective of controlling drug concentrations AU. 98% of subjects with low levels of adherence (MMAS <6 points) concentration AU $>360 \mu\text{mol/L}$. **Conclusion:** The rate of patients in not good compliance was high in using the prescription drugs - Gout's diet - the knowledge of treatment goals.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gút là một trong những nhóm bệnh mạn tính phổ biến hiện nay, bệnh ngày càng gia

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Kiều Lan Hương

Email: Kieuhuong8488@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

tăng, gặp nhiều ở nam giới tuổi trung niên [2;4], ảnh hưởng đến 1-2% người trưởng thành [3]. Theo khuyến cáo của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ 2020 mục tiêu điều trị bệnh gút là tuân thủ điều trị thuốc, kiểm soát nồng độ AU máu < 360 $\mu\text{mol/L}$ với những người bệnh chưa có hạt tophi, và < 300 $\mu\text{mol/L}$ với người bệnh có hạt tophi. Nồng độ AU mục tiêu này cần duy trì ở mức hằng định lâu dài. Các biện pháp để đạt được và duy trì mục tiêu điều trị là thay đổi lối sống giảm đạm, không sử dụng rượu bia, kiểm soát cân nặng và duy trì thuốc hạ nồng độ AU trong máu [6;7;8]. Khi nồng độ AU máu kiểm soát không đạt mục tiêu, người bệnh sẽ có nhiều hệ lụy liên quan đến sự lắng đọng tinh thể urat gây biến chứng của bệnh (viêm dai dẳng, tăng số lượng phào sáng, tổn thương khớp cấu trúc...). Theo ước tính của Tổ chức y tế Thế giới thì chỉ có dưới 50% bệnh nhân gút tuân thủ điều trị. Trên thực tế, có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến việc kiểm soát mục tiêu điều trị như: người bệnh không tuân thủ thuốc, không có nhận thức - hiểu biết về bệnh, không có chế độ dinh dưỡng phù hợp... Do đó đề tài được tiến hành với mục tiêu: Mô tả mức độ tuân thủ điều trị ở bệnh nhân gút và mối liên quan giữa mức độ tuân thủ, chế độ ăn uống, hiểu biết về thuốc với kiểm soát nồng độ AU đạt mục tiêu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Cơ xương khớp-Bệnh viện Bạch Mai. Thời gian

từ tháng 09 năm 2020 đến tháng 03 năm 2021.

- Bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán gút theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2015.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện, n = 70 bệnh nhân

- Các chỉ số nghiên cứu:

+ Các đặc điểm thông tin chung về tuổi, giới, BMI

+ Các thông tin về bệnh gút: cơn gút cấp, thời gian mắc bệnh...

+ Các thông tin về sự hiểu biết và tuân thủ điều trị của bệnh nhân về: sử dụng thuốc, chế độ dinh dưỡng, mục tiêu điều trị, yếu tố ảnh hưởng đến sự tuân thủ điều trị.

+ Xét nghiệm nồng độ AU và các xét nghiệm máu khác.

+ Đánh giá sự tuân thủ sử dụng thuốc theo thang điểm MMAS-8. Bộ câu hỏi có 8 câu, trong đó 7 câu đầu tiên là câu hỏi lựa chọn có/không, riêng câu 5 là câu đảo ngược, riêng câu 8 là câu hỏi Likert với 5 lựa chọn. Mỗi câu được tính 1 điểm. Điểm 8 được phân loại mức độ tuân thủ sử dụng thuốc tốt, 6-7.9 điểm là tuân thủ sử dụng thuốc trung bình, dưới 6 điểm là tuân thủ sử dụng thuốc kém.

- *Xử lý số liệu* theo phần mềm thống kê y học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1: Đặc điểm chung (n=70)

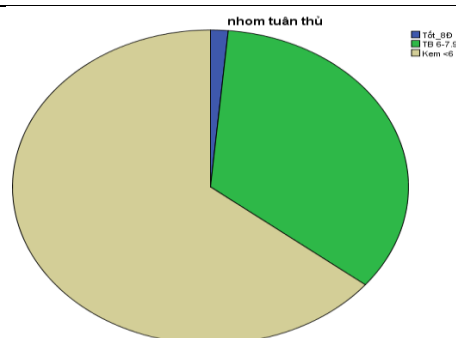
Đặc điểm	$\pm$ SD	Min- Max
Tuổi	50,7 $\pm$ 12,6	28-70
Giới (nam: nữ)	65/70 (92,8%) : 5/70 (7,2%)	
BMI	23,08 $\pm$ 2,27	17,9-28
Thời gian mắc bệnh (tháng)	68,1 $\pm$ 76,6	1-360

Tuổi trung bình đối tượng nghiên cứu là 50,7 $\pm$ 12,6, trong đó nam giới 92,7%, nữ giới 7,2%; Thời gian mắc bệnh trung bình 68,1 $\pm$ 76,6 tháng, BMI trung bình 23,08 $\pm$ 2,27 (17-28).

2 Đặc điểm tuân thủ điều trị của đối tượng nghiên cứu.

Bảng 2: Đặc điểm tuân thủ sử dụng thuốc theo thang điểm MMAS-8.

Mức độ tuân thủ sử dụng thuốc theo MMAS-8	N (n= 70)	%
Tốt (8 điểm)	1	1,4
Trung bình (6-7.9 điểm)	24	34,3
Kém (<6 điểm)	45	64,3
Tự ngưng thuốc, giảm liều khi chưa có sự đồng ý của bác sỹ	37	52,9%
Tự ý ngừng thuốc khi hết cơn đau	51	72,9%
Tổng	70	100
Điểm trung bình	4,76 $\pm$ 1,91	



Mức độ tuân thủ sử dụng thuốc theo MMAS-8 trung bình là 4,76 $\pm$ 1,91 điểm. Có 45/70 (64,3%) bệnh nhân sử dụng thuốc ở mức độ tuân thủ kém, chỉ có 1/70 (1,4%) bệnh nhân có mức độ tuân thủ tốt. Trong đó, tỷ lệ đối tượng tự ngưng thuốc hay giảm liều khi chưa có sự đồng ý của bác sỹ điều trị chiếm 52,9%; Tự ý ngừng thuốc khi hết cơn đau chiếm tỷ lệ cao 72,9%.

Bảng 3. Đặc điểm sự hiểu biết về mục tiêu điều trị gút

Đặc điểm	Có biết		Không biết	
	N	%	n	%
Mục tiêu kiểm soát AU (không hạt tophi < 360 μ mol/l; có hạt tophi < 300 μ mol/l).	10/70	14,3	60/70	85,7
Phân biệt thuốc cắt cơn và thuốc hạ AU	11/70	15,1	59/70	84,3

- 85.7% đối tượng không biết về mục tiêu kiểm soát nồng độ AU, và 84,3% đối tượng không biết và/hoặc không phân biệt được thuốc cắt cơn gút cấp và thuốc hạ AU.

Bảng 4: Đặc điểm tuân thủ chế độ ăn trong bệnh gút

Đặc điểm	Có		Không	
	n	%	N	%
Tránh ăn thịt giàu nhân purin (thịt màu đỏ, nội tạng...)	43	61,4	27	38,6
Sử dụng rượu bia thường xuyên	42	60,0	28	40,0

- Có 61,4% bệnh nhân thực hiện tuân thủ chế độ ăn tránh thực phẩm chứa nhiều nhân purin (thịt màu đỏ, nội tạng...), 38,6% bệnh nhân không thực hiện tuân thủ chế độ ăn.

- Tỷ lệ sử dụng rượu bia mức độ thường xuyên chiếm 60% bệnh nhân, 40% bệnh nhân không và ít sử dụng.

Bảng 5: Đặc điểm nồng độ AU

Nồng độ AU trung bình	497,19±127,03	
Phân bố nồng độ AU...	N	%
AU(< 360µmol/l)	9	12,9
AU (360µmol/l - 420µmol/l).	10	14,3
AU (> 420µmol/l)	51	72,9
Tổng	70	100

Nồng độ AU máu > 420µmol/L là 72,9% bệnh nhân. Nồng độ AU < 360 µmol/l là 12,9%.

3. Mối liên quan giữa sự tuân thủ điều trị với mục tiêu điều trị

Bảng 6: Mối liên quan giữa tuân thủ thuốc và mức độ kiểm soát mục tiêu nồng độ AU < 360 µmol/L.

Tổng điểm MMSA-8	AU <360 n (%)	AU >360 n (%)	Tổng	P
Tuân thủ kém (<= 6 điểm)	1 (2,0%)	48(98%)	49 (100%)	< 0,05
Tuân thủ trung bình đến tốt (> 6 điểm)	8(38,1%)	13(61,9)	21(100%)	
Tổng	9 (12,9%)	51 (87,1%)	70(100%)	

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ về mức độ tuân thủ thuốc với mục tiêu kiểm soát nồng độ AU; có 98% đối tượng có mức độ tuân thủ kém (<6 điểm) có nồng độ AU>360µmol/L so với 61,9% ở nhóm tuân thủ trung bình và tốt (MMSA ≥ 6).

Bảng 7. Mối tương quan giữa sự hiểu biết về phân biệt thuốc cắt cơn, thuốc hạ AU với kiểm soát nồng độ AU <360µmol/L

Hiểu về phân biệt thuốc cắt cơn và thuốc hạ AU	AU<360 n (%)	AU>360 n (%)	Tổng	P
Có biết	4(36,4%%)	7(63,6%)	11 (100%)	<0,05
Không biết	5(8,5%)	54(81,5%)	59(100%)	
Tổng	9 (12,9%)	61 (87,1%)	70(100%)	

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ về sự hiểu biết phân biệt thuốc thuốc cắt con và thuốc hạ AU với mục tiêu kiểm soát nồng độ AU; 81,5% bệnh nhân ở nhóm không biết có nồng độ $AU > 360 \mu\text{mol/L}$ so với 36,4% ở nhóm có biết phân biệt.

Bảng 8: Mối liên quan giữa sự tuân thủ chế độ dinh dưỡng với mục tiêu kiểm soát nồng độ AU

Đặc điểm		AU<360 n (%)	AU>360 n (%)	Tổng	P
Tránh ăn thức ăn giàu nhân purin	Có	8(18,6%)	35(81,4%)	43 (100%)	0.103>0.05
	Không	1(3,7%)	26(96,3%)	27(100%)	
Tổng		9(12,9%)	51 (87,1%)	70(100%)	
Sử dụng rượu, bia thường xuyên	Có	2(4,8%)	40(95,2%)	42(100%)	0.025<0.05
	Không	7(25%)	21(75%)	28(100%)	
Tổng		9(100%)	61(100%)	70(100%)	

Không sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ về việc tránh ăn các thức ăn giàu purin với mục tiêu kiểm soát nồng độ AU; có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở nhóm có sử dụng rượu bia với nhóm không sử dụng rượu bia về mục tiêu kiểm soát nồng độ AU máu.

V. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 70 người bệnh, trong đó 92,7% là nam giới, nữ giới 7.3%; Độ tuổi trung bình tham gia là $50,7 \pm 12,6$ (28 – 70). Thời gian mắc bệnh gút của đối tượng nghiên cứu trung bình $68,1 \pm 76,6$, mắc bệnh lâu nhất là 360 tháng(30 năm) và ngắn nhất là 1 tháng. Chỉ số BMI trung bình $23,08 \pm 2,27$ (17.9-28); Đối tượng thừa cân, béo phì BMI> 23 chiếm 54.3%.

Kết quả thu được sau khi tiến hành phân tích xử lý số liệu về sự tuân thủ sử dụng thuốc điều trị theo thang điểm MMAS-8 có 45/70 (64,3%) sử dụng thuốc ở mức độ tuân thủ kém (< 6 điểm), đối tượng có mức độ tuân thủ sử dụng thuốc tốt và trung bình điểm (6-8 điểm) chiếm 35,8%. Trong đó tỷ lệ đối tượng tự ngưng thuốc hay giảm liều khi chưa có sự đồng ý của bác sỹ điều trị chiếm 52.9%; Tự ý ngưng thuốc khi hết cơn

đau chiếm tỷ lệ cao 72.9%. Có 85.7% đối tượng không biết (không nhớ) về mục tiêu kiểm soát nồng độ AU, và 54.9% đối tượng không biết hoặc quên về tác dụng của thuốc cắt cơn gút cấp- hạ AU. Chỉ số AU máu > $420 \mu\text{mol/L}$ có tới 72,9% đối tượng. Trong đó nồng độ AU > $500 \mu\text{mol/L}$ có 32/70 đối tượng. Tuân thủ chế độ dinh dưỡng theo khuyến cáo cho thấy đối tượng không tuân thủ chế ăn vẫn chiếm số lượng cao khoảng 38.6%; Sử dụng rượu bia chiếm 60% đối tượng. Như vậy chỉ có khoảng 50% bệnh nhân mắc bệnh gút tuân thủ điều trị.

Theo hướng dẫn điều trị và chăm sóc bệnh nhân gút, việc tuân thủ chế độ ăn hợp lý, không sử dụng rượu bia, tuân thủ thuốc theo đơn và hiểu về thuốc- mục tiêu kiểm soát nồng độ AU [1;4;5;6;7]. Chúng tôi tiến hành phân tích mối tương quan của việc tuân thủ thuốc, thực hiện chế độ ăn giảm thức ăn

chưa nhiều nhân Purin, việc sử dụng rượu-bia; sự hiểu biết về mục tiêu kiểm soát nồng độ AU; Hiểu biết về sử dụng thuốc cắt cơn hạ AU với xét nghiệm nồng độ AU trong máu của người bệnh. Việc kiểm soát nồng độ AU của người bệnh gút theo Hướng dẫn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ 2020 [7] là dưới $360\mu\text{mol/l}$ (chưa có hạt tophi) và dưới $300\mu\text{mol/l}$ (có hạt tophi) đối với các đối tượng tham gia chưa đạt tỷ lệ cao. Sau khi xử lý và phân tích số liệu về mối tương quan, kết quả có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ về mức độ tuân thủ thuốc với xét nghiệm nồng độ AU; có 98% đối tượng có mức độ tuân thủ kém (< 6 điểm) có nồng độ acid uric $> 360\mu\text{mol/L}$. Có mối tương quan về sự hiểu biết sử dụng thuốc cắt cơn và hạ AU với nồng độ AU đạt mục tiêu ($p < 0,05$), trong đó 81,5% không hiểu về thuốc có nồng độ AU $> 360\mu\text{mol/L}$. Không sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,103 < 0,05$ về việc tránh ăn các thức ăn giàu purin với nồng độ AU mục tiêu; Sử dụng rượu bia với mục tiêu AU có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); 95,2% đối tượng sử dụng rượu bia có nồng độ $> 360\mu\text{mol/L}$.

VI. KẾT LUẬN

- Điểm trung bình sự tuân thủ sử dụng thuốc điều trị theo thang điểm MMAS-8 là $4,76 \pm 1,91$, mức độ tuân thủ thuốc sử dụng thuốc điều trị kém (< 6 điểm) chiếm 64,4%. Tuân thủ chế độ ăn tránh- giảm thức ăn chưa nhiều nhân Purin chiếm 61,4%. Có sử dụng rượu bia chiếm tỷ lệ 42/70 (60%). Trong đó việc tự ý ngưng thuốc khi không có cơn đau chiếm 72,9%.

- 98% đối tượng tuân thủ thuốc ở mức độ kém (< 6 điểm) có nồng độ AU $> 360\mu\text{mol/L}$, với $p < 0.05$. Có mối tương quan giữa sự tuân thủ thuốc với nồng độ AU mục tiêu; sự hiểu biết về thuốc cắt cơn và hạ AU có mối liên quan ($p < 0,05$) với nồng độ AU đạt mục tiêu; Trong số đối tượng có sử dụng rượu bia thì nồng độ AU $> 360\mu\text{mol/L}$ chiếm tới 95,2%, $p < 0.05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012)**, bệnh học cơ xương khớp nội khoa, Nhà xuất bản giáo dục
2. **Choi H.K., et. al. (2005)**. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men; The health professionals follow-up study. Arch Intern Med. 165(7),742-8
3. **Juraschek S.D, E.R. Miller, A.C. Gelber. (2013)**. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. Arthritis Care Res. 65(1), 127-32
4. **Bộ y tế-** Hướng dẫn quy trình chăm sóc người bệnh – Tập II- Nhà xuất bản y học Hà Nội - 2004 (tr 334)
5. **ACR:** Hướng dẫn quản lý bệnh gút. Phần 2 - Điều trị dự phòng và chống viêm trong viêm khớp do gút cấp tính (2012)
6. **ACP:** Hướng dẫn thực hành lâm sàng để quản lý bệnh gút cấp tính và tái phát (2016)
7. **ACR** Guideline for management of gout 2020- American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout- Arthritis Care & Research

LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ IL6 VÀ CRP VỚI TỔN THƯƠNG KHỚP GỐI TRÊN XQ Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT

Nguyễn Thị Bích Ngọc*, Nguyễn Vĩnh Ngọc**, Đặng Hồng Hoa***

TÓM TẮT

Mức độ tăng IL6 có thể được coi là yếu tố dự báo về các tổn thương của khớp ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 21 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là thoái hóa khớp gối giai đoạn 1,2 theo tiêu chuẩn ACR1991 tại khoa cơ xương khớp, bệnh viện E và 20 bệnh nhân khỏe mạnh có tương đồng về tuổi, giới. Các thông tin nghiên cứu được thu thập bao gồm: lâm sàng (tuổi, giới, thời gian mắc bệnh), cận lâm sàng (Protein C phản ứng - CRP, IL-6) và đặc điểm XQ khớp gối. Kết quả nghiên cứu: Tuổi trung bình, giới tính, thời gian mắc bệnh tương tự nhau giữa hai nhóm nghiên cứu trong đó tuổi trung của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng tương ứng là $60,1 \pm 10,8$ và $61,9 \pm 10,7$ ($p > 0,05$). Nồng độ IL 6 ở tăng lên có ý nghĩa thống kê ở nhóm nghiên cứu ($10,8 \pm 8,4$) so với nhóm chứng ($0,5 \pm 0,3$) ($p > 0,05$), trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm đối với chỉ số CRP ($4,5 \pm 3,8$ so với $3,5 \pm 0,9$). Nồng độ IL6 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có tổn thương gai xương với nhóm không có tổn thương gai xương ($14,5 \pm 8,4$ so với $4,4 \pm 4,1$) với $p < 0,05$ trong khi nồng độ CRP khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa

hai nhóm. Nồng độ IL6 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có tổn thương đặc xương dưới sụn so với nhóm không có tổn thương đặc xương dưới sụn với $p < 0,05$ ($12,0 \pm 9,5$ so với $5,8 \pm 4,1$) và nồng độ CRP khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Tóm lại, nghiên cứu cho thấy tăng mức IL-6 trong tuần hoàn có liên quan đến tiến triển thoái hóa khớp gối nguyên phát. Vì thế, IL-6 là chỉ dấu sinh học tiềm năng của chẩn đoán giai đoạn sớm của thoái hóa khớp.

Từ khóa: IL-6, CRP, thoái hóa khớp gối, XQ

SUMMARY

THE RELATION SHIP BETWEEN IL6, CRP AND X-RAY CHARACTERISTICS IN KNEE OSTEOARTHRITIS PATIENTS

The level of increased IL6 may be considered a predictor of joint damage in patients with primary osteoarthritis. Study methods: Cross-sectional descriptive study with 21 patients diagnosed with knee osteoarthritis with grade 1.2 (K/L classification) according to ACR1991 standards at the Department of Rheumatology. E Hospital and 21 healthy patients. The collected research information included: clinical (age, sex, duration of disease). subclinical (Protein C reactive - CRP. IL-6) and knee X-ray characteristics including subchondral sclerosis. bone spurs. Research results: the average age, sex, duration of disease were similar between two groups with $p > 0.05$. IL6 concentration was increased significantly in study group compared with control group (10.8 ± 8.4 and 0.5 ± 0.3 $p < 0.05$). CRP concentration was similar between two groups ($p > 0.05$). In study group, IL6

*Bệnh viện E,

**Đại học Y Hà Nội,

***Bệnh viện đa khoa Tâm Anh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Bích Ngọc
Email: Ngoclinh7203@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

concentration was increased significantly in patients with bone spurs or subchondral sclerosis compared with no lesion patients (14.5 ± 8.4 & 4.4 ± 4.1 $p < 0.05$), (12.0 ± 9.5 & 5.8 ± 4.1 $p < 0.05$), respectively. However, CRP concentration was similar between patients with bone spurs or subchondral sclerosis and no lesion patients. In conclusion, our study shown that increasing IL-6 having relation to joint damage with primary osteoarthritis. So that, IL-6 may be considered as potential marker for early diagnosis primary osteoarthritis

Key words: IL-6, CRP, Knee osteoarthritis, X-ray

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp (Osteoarthritis-OA) là thể phổ biến nhất trong các bệnh về khớp và có thể dẫn đến tàn tật ở người cao tuổi [1]. Thoái hóa khớp để lại gánh nặng với nền kinh tế trong xã hội hiện đại ngày nay [2,3]. Đánh giá nguy cơ hoặc chẩn đoán các giai đoạn bệnh, cùng với việc nâng cao các can thiệp dự phòng hoặc điều trị có thể cải thiện chất lượng cuộc sống ở người cao tuổi và giảm chi phí chăm sóc sức khỏe. Phát triển các chiến lược phòng ngừa và can thiệp giai đoạn sớm của thoái hóa khớp phụ thuộc vào xác định cơ chế sinh học và các chỉ dấu sinh học nền tảng của quá trình tiến triển xấu của cấu trúc và chức năng khớp. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có chỉ dấu nào được chấp nhận và đủ tin tưởng để dự đoán tiến trình thoái hóa khớp và phân biệt một số trường hợp hiếm, tiến triển nhanh của bệnh như bệnh nhẹ, liên quan đến tuổi.

Trên thực tế thoái hóa khớp gối do sự tương tác của nhiều nguyên nhân khác nhau, nhiều cơ chế khác nhau trong đó viêm là một trong các cơ chế chính liên quan tới các cytokin như Interleukin-1 β (IL-1 β), yếu tố hoại tử u nhóm α (tumor necrosis factor α -

TNF α). Hai yếu tố này sẽ thúc đẩy sự sản xuất của Interleukin 6 (IL-6), vì vậy IL-6 là một trong các marker để đánh giá tình trạng viêm ở các bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Khi IL-6 tăng lên sẽ thúc đẩy gan sản xuất các protein giai đoạn cấp như C protein phản ứng (C-reactive protein – CRP) [4]. Vì vậy, mức độ tăng IL-6 và CRP có thể được coi là yếu tố dự báo về các tổn thương của khớp cũng như các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát [5]. Chính vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu là xác định liên quan liên quan giữa nồng độ IL6 với đặc điểm XQ khớp gối giai đoạn sớm ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang 21 bệnh nhân tuổi > 40 được chẩn đoán xác định là thoái hóa khớp gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991 với giai đoạn theo Kellgren và Lawrence là 1 và 2 (nhóm nghiên cứu); và 21 bệnh nhân có tiền sử khỏe mạnh tương đồng về tuổi giới (nhóm chứng). Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020 tại Khoa cơ xương khớp - Bệnh viện E

Các thông tin nghiên cứu được thu thập bao gồm: lâm sàng (tuổi, giới, thời gian mắc bệnh), cận lâm sàng (Protein C phản ứng - CRP, IL-6). Đặc điểm XQ khớp gối bao gồm hẹp khe khớp, gai xương, đặc xương dưới sụn, trục khớp gối, phân loại theo Kellgren và Lawrence được thực hiện tại Khoa chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện E. Xét nghiệm IL-6 và CRP được tiến hành tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện E.

Số liệu sau khi thu thập sẽ được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0 theo các thuật toán thống kê y sinh học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng
< 60	9 (42,9%)	10 (47,6%)
60-69	10 (47,6%)	9 (42,9%)
≥ 70	2 (9,5%)	2 (9,5%)
Tổng	21 (100,0%)	21 (100,0%)
Trung bình	60,1 $\pm$ 10,8	61,9 $\pm$ 10,7

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 60,1 $\pm$ 10,8 không khác biệt với nhóm chứng là 61,9 $\pm$ 10,7 ($p > 0,05$).

Bảng 2. Phân bố giới tính

Giới tính	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng
Nam	3 (14,3%)	4 (19,0%)
Nữ	18 (85,7%)	17 (81,0%)
Tổng	21 (100,0%)	21 (100,0%)

Nhận xét:

- Tỷ lệ gặp ở nữ giới nhiều hơn ở nam giới trong cả hai nhóm nghiên cứu.
- Tỷ lệ phân bố giới tính không khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với $p > 0,05$

Bảng 3. Phân loại theo thời gian mắc bệnh của nhóm nghiên cứu

Thời gian mắc bệnh	n	%
< 1 năm	3	14,3%
1-5 năm	12	57,1%
> 5 năm	6	28,6%
Tổng	21	100,0%

Nhận xét: Thời gian mắc bệnh gặp chủ yếu là 1-5 năm chiếm 50,0% và > 5 năm chiếm tỷ lệ là 28,6%.

Bảng 4. Nồng độ IL6, CRP ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

Nồng độ	Nhóm nghiên cứu 21 BN	Nhóm chứng 21 BN	p
IL6	10,8 $\pm$ 8,4	0,5 $\pm$ 0,3	$p < 0,05$
CRP	4,5 $\pm$ 3,8	3,5 $\pm$ 0,9	$p > 0,05$

Nhận xét: Nồng độ IL 6 ở tăng lên có ý nghĩa thống kê ở nhóm nghiên cứu (10,8 $\pm$ 8,4) so với nhóm chứng (0,5 $\pm$ 0,3) ($p > 0,05$), trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm đối với chỉ số CRP (4,5 $\pm$ 3,8 so với 3,5 $\pm$ 0,9)

Bảng 5. Nồng độ IL6, CRP và tổn thương gai xương trên XQ ở nhóm nghiên cứu (21 BN)

Tổn thương	Có gai xương 18 BN	Không có gai xương 3 BN	p
IL6	14,5 $\pm$ 8,4	4,4 $\pm$ 4,1	<0,05
CRP	4,6 $\pm$ 4,1	4,2 $\pm$ 3,9	>0,05

Nhận xét:

- Nồng độ IL6 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có tổn thương gai xương với nhóm không có tổn thương gai xương ($14,5 \pm 8,4$ so với $4,4 \pm 4,1$) với $p < 0,05$.

- Nồng độ CRP khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có gai xương ($4,6 \pm 4,1$ so với $4,2 \pm 3,9$).

Bảng 6. Nồng độ IL6, CRP và tổn thương đặc xương dưới sụn trên XQ ở nhóm nghiên cứu (21 BN)

Tổn thương	Đặc xương dưới sụn 17 BN	Không đặc xương dưới sụn 4 BN	P
IL6	$12,0 \pm 9,5$	$5,8 \pm 4,1$	$<0,05$
CRP	$4,7 \pm 4,1$	$4,1 \pm 3,8$	$>0,05$

Nhận xét:

- Nồng độ IL6 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân có tổn thương đặc xương dưới sụn so với nhóm không có tổn thương đặc xương dưới sụn với $p < 0,05$ ($12,0 \pm 9,5$ so với $5,8 \pm 4,1$).

- Nồng độ CRP khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có tổn thương đặc xương dưới sụn ($4,7 \pm 4,1$ so với $4,1 \pm 3,8$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 21 bệnh nhân tuổi > 40 được chẩn đoán xác định là thoái hóa khớp gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991 với giai đoạn theo Kellgren và Lawrence là 1 và 2 (nhóm nghiên cứu); và 21 bệnh nhân có tiền sử khỏe mạnh tương đồng về tuổi giới (nhóm chứng). Thời gian tiến hành là từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020 tại Khoa cơ xương khớp - Bệnh viện E. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,1 \pm 10,8$ trong đó hay gặp nhất ở lứa tuổi 60-69, hay gặp ở nữ chiếm tỷ lệ 85,7%. Thời gian mắc bệnh gặp chủ yếu là 1-5 năm chiếm 57,1% và > 5 năm chiếm tỷ lệ là 28,6%. Đây là các đặc điểm chung của bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát [6].

Trong nghiên cứu này, nồng độ IL6 ở tăng lên có ý nghĩa thống kê ở nhóm nghiên cứu ($10,8 \pm 8,4$) so với nhóm chứng ($0,5 \pm 0,3$)

($p > 0,05$), trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm đối với chỉ số CRP ($4,5 \pm 3,8$ so với $3,5 \pm 0,9$). Kết quả tại bảng 5 và bảng 6 còn cho thấy IL-6 tăng lên có ý nghĩa thống kê ở các bệnh nhân có tổn thương gai xương hoặc đặc xương dưới sụn so với các bệnh nhân còn lại. Kết quả này cũng phù hợp với hầu hết các nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh của THK tập trung vào sự thoái hóa của sụn khớp và những thay đổi liên quan trong xương dưới sụn. Các nghiên cứu về mô học và nội soi khớp đã chỉ ra rằng viêm bao hoạt dịch tập trung nhiều hơn trong thoái hóa khớp, đặc biệt rõ ràng hơn ở các vùng cạnh bên [7]. Do vậy, có thể giả thuyết là ngay cả trong thoái hóa khớp giai đoạn sớm đã xảy ra quá trình viêm bao hoạt dịch, dẫn tới làm tăng các chỉ số viêm trong đó IL6 sẽ thay đổi sớm hơn so với CRP.

Ngày càng có nhiều tài liệu cho rằng viêm bao hoạt dịch có thể góp phần vào các triệu chứng và tổn thương sụn ở bệnh nhân thoái hóa khớp. Đặc biệt, có ít nhất hai nghiên cứu đã chứng minh rằng bằng chứng chụp cộng hưởng từ (MRI) về viêm bao hoạt dịch có liên quan đến tình trạng đau trong thoái hóa khớp gối. Điều thú vị nhất là một nghiên cứu nội soi tiến cứu trên 420 bệnh nhân bị thoái hóa khớp gối đã chứng minh rằng những bệnh nhân bị viêm bao hoạt dịch có nhiều bệnh lý màng đệm hơn lúc ban đầu và mất sụn tiến triển hơn sau 1 năm. Ở cấp độ phân tử, axit hyaluronic được cho là có nguồn gốc chủ yếu từ màng hoạt dịch, suy giảm về số lượng và độ đàn hồi trong thoái hóa khớp và tương quan với đặc điểm về lâm sàng. Otterness và cộng sự đã nghiên cứu việc sử dụng IL6, CRP như là các marker theo dõi tiến triển của thoái hóa khớp gối. Tác giả đã đưa ra bằng chứng các dấu hiệu phân tử gây viêm xác định sự khác biệt đáng kể giữa bệnh nhân thoái hóa khớp và quần thể đối chứng [8].

Nhiều loại tế bào trong khớp có khả năng sản xuất IL-6 bao gồm nguyên bào sợi hoạt dịch, tế bào T hoạt dịch và tế bào sụn khớp. Nghiên cứu hiện tại không đề cập đến (các) loại tế bào nào là nguồn chủ yếu, nhưng chúng tôi đã quan sát thấy mối tương quan giữa IL-6 trong huyết tương và thâm nhiễm tế bào viêm. Điều này cho thấy rằng ở nhóm bệnh nhân này, phần lớn IL-6 được sản xuất bởi chính tế bào viêm, hoặc nguyên bào sợi hoạt dịch được kích hoạt bởi tế bào viêm. Một nghiên cứu được công bố gần đây trên 51 bệnh nhân VKDT trải qua phẫu thuật đầu gối cho thấy mối liên hệ tương tự của mức

IL-6 trong dịch khớp và sự thâm nhiễm viêm bao hoạt dịch, phù hợp với kết quả được trình bày ở đây. Những mối liên quan tương tự này được tìm thấy trong một căn bệnh lâu nay được coi là không viêm và về cơ bản khác với VKDT là mối quan tâm đáng kể [9].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy tăng mức IL-6 trong tuần hoàn có liên quan đến tiến triển thoái hóa khớp gối nguyên phát. Vì thế, IL-6 là chỉ dấu sinh học tiềm năng của chẩn đoán giai đoạn sớm của thoái hóa khớp. Thêm vào đó, nghiên cứu về vai trò của IL-6 trong phát triển bệnh mở đường cho liệu pháp tác động vào IL-6 trong điều trị thoái hóa khớp nguyên phát

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Berenbaum F.** Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:16–21.
2. **Roemer FW, Kassim Javaid M, Guermazi A, Thomas M, Kiran A, Keen R, et al.** Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non-enhanced and contrast-enhanced MRI. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1269–74.
3. **Loeuille D, Rat AC, Goebel JC, Champigneulle J, Blum A, Netter P, et al.** Magnetic resonance imaging in osteoarthritis: which method best reflects synovial membrane inflammation? Correlations with clinical, macroscopic and microscopic features. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1186–92.

4. **O'Neill TW, Parkes MJ, Maricar N, Marjanovic EJ, Hodgson R, Gait AD, et al.** Synovial tissue volume: a treatment target in knee osteoarthritis (OA). *Ann Rheum Dis* 2015. E-pub ahead of print.
5. **Pearle AD, Scanzello CR, George S, et al.** Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15(5):516-523.
6. **Sacitharan PK.** Ageing and Osteoarthritis. *Subcell Biochem*. 2019;91:123-159. doi:10.1007/978-981-13-3681-2_6
7. **Freemont AJ, Abdellatif E.** Synovial fluid analysis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 237–41.
8. **Hirsch G, Kitas G, Klocke R.** Intra-articular corticosteroid injection in osteoarthritis of the knee and hip: factors predicting pain relief asystematic review. *Semin ArthritisRheum* 2013;42:451–73.
9. **McCabe, P.S., et al.,** Brief Report: Synovial Fluid White Blood Cell Count in Knee Osteoarthritis: Association With Structural Findings and Treatment Response. *Arthritis Rheumatol*, 2017. **69**(1): p. 103-107.

CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHẤT LƯỢNG GIẤC NGỦ Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI

Nguyễn Thị Phương Thủy^{1,2}, Đặng Thị Thắm¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân thoái hóa khớp (THK) gối. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tiễn cứu và mô tả cắt ngang gồm 105 bệnh nhân được chẩn đoán xác định THK gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991, đáp ứng tiêu chuẩn chọn lựa và tiêu chuẩn loại trừ, điều trị tại Khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 9 năm 2020. **Kết quả:** Tỷ lệ rối loạn giấc ngủ (RLGN) ở bệnh nhân THK gối nguyên phát theo thang điểm PSQI là 83,8%. Các bệnh lý kèm theo gặp ở 77,1% bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó hội chứng chuyển hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (56,4%). Ở nhóm bệnh nhân có RLGN, mức độ đau khớp gối nhiều hơn và tần suất đau khớp về đêm cũng gặp nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN. Những bệnh nhân THK gối có RLGN chức năng vận động khớp gối giảm nhiều hơn khi đánh giá theo WOMAC, giai đoạn của THK gối nặng hơn và điểm đánh giá chất lượng cuộc sống theo SF36 cũng thấp hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân không có RLGN. **Kết luận:** Ở các bệnh nhân THK gối, chất lượng giấc ngủ thường bị giảm sút và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Những biểu hiện của thoái hóa khớp gối như đau khớp gối, tần suất đau khớp về đêm,

giảm chức năng vận động của khớp đều có ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ của người bệnh.

Từ khóa: Thoái hóa khớp gối, chất lượng giấc ngủ, PSQI, yếu tố ảnh hưởng.

SUMMARY

THE AFFECTING FACTORS TO SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Objectives: To investigate the affecting factors to sleep quality in patients with knee osteoarthritis (OA). **Subjects and methods:** We conducted a descriptive cross-sectional study prospectively including 105 patients diagnosed with primary knee OA according to ACR 1991 standards. All selected patients met the selection and exclusion criteria. All subjects were treated at the Department of Rheumatology at Bach Mai hospital from November 2019 to September 2020. **Results:** The ratio of sleep disorders based on PSQI scale in patients with primary knee OA was 83.8%. Comorbidities were found in 77.1% of study population, of which metabolic syndrome accounted for the biggest percentage (56.4%). In the sleep disorders group, the level and frequency of arthralgia (knee joint) at night was higher than that of the non-sleep disorders one. Patients with sleep disorders had decreased knee function score according to WOMAC. Similarly, the quality of life calculated on SF36 questionnaire was much lower and the stage of knee OA was more severe in these patients in comparison to the others. **Conclusions:** Sleep quality in patients with knee OA was rather low and affected to quality of life. The clinical

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thủy
Email: phuongthuybm@yahoo.com

Ngày nhận bài: 24.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

manifestations of knee OA such as arthralgia, the frequency of arthralgia at night, decreased knee function affected to sleep quality in patients with knee osteoarthritis

Keywords: Knee osteoarthritis, sleep quality, PSQI, affecting factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn giấc ngủ (RLGN) là một vấn đề thường gặp ở những người lớn tuổi do các thay đổi sinh lý của giấc ngủ có liên quan đến tuổi. Các bệnh lý kèm theo ở người lớn tuổi như tăng huyết áp, đái tháo đường, thoái hóa khớp (THK) có thể làm nặng thêm tình trạng RLGN. Trong đó, THK gối là một trong những bệnh lý kèm theo thường gặp nhất ở người lớn tuổi, khoảng 50% những người trên 65 tuổi có THK gối. Các bệnh nhân THK gối có một tỷ lệ cao bị RLGN, trong đó, tình trạng đau khớp gối là một trong những nguyên nhân chính gây RLGN. Trong nhiều nghiên cứu cho thấy, ở những bệnh nhân THK gối, có đến 31% bệnh nhân gặp vấn đề khó khăn để đi vào giấc ngủ, 81% gặp khó khăn để duy trì giấc ngủ đêm và 77% có các vấn đề về giấc ngủ nói chung[1]. Trong Hawker, thấy có sự liên quan giữa chất lượng giấc ngủ và tình trạng trầm cảm ở những bệnh nhân THK gối [2]. Trong THK gối, RLGN không chỉ là hậu quả của đau khớp gối mà còn là yếu tố làm nặng thêm tình trạng đau khớp gối mạn tính của bệnh nhân. RLGN làm tăng cảm giác đau và dẫn đến suy giảm phản ứng tự giảm đau nội sinh của cơ thể cũng như làm giảm chức năng vận động của khớp gối. Trong các nghiên cứu can thiệp ở những bệnh nhân lớn tuổi có THK gối và kèm theo mất ngủ, thấy sự cải thiện về giấc ngủ sẽ giúp làm giảm tình trạng đau khớp gối mạn tính và sự mệt mỏi của bệnh nhân [3]. Các thuốc chống viêm giảm

đau trong điều trị THK gối như nhóm thuốc chống viêm giảm đau không steroid cũng làm giảm các triệu chứng RLGN của bệnh nhân. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 105 bệnh nhân được chẩn đoán xác định THK gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991, đáp ứng tiêu chuẩn chọn lựa và tiêu chuẩn loại trừ, điều trị tại Khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 9 năm 2020.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** 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 - tâm thần và bệnh nhân không có khả năng giao tiếp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Tiến cứu và mô tả cắt ngang.

- Địa điểm tiến hành nghiên cứu: Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai.

- Tất cả các bệnh nhân THK gối tham gia nghiên cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cần thiết. Các chỉ tiêu nghiên cứu được tiến hành thu thập theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Các đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới, chỉ số BMI, thời gian mắc bệnh, mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS, các chỉ số đánh giá chức năng vận động của khớp gối theo thang điểm WOMAC. Các đặc điểm cận lâm sàng: Xquang khớp gối, siêu âm khớp gối. Đánh giá giai đoạn THK gối theo phân độ Kellgren và Lawrence. Các bệnh lý kèm

theo: Đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, loãng xương, thoái hóa cột sống. Thuốc điều trị THK gối: thuốc chống viêm giảm đau không steroid, thuốc chống thoái hóa khớp, các thuốc tiêm tại khớp gối (glucocorticoid, acid hyaluronic), liệu pháp tế bào gốc, thay khớp gối nhân tạo.

- Đánh giá chất lượng cuộc sống (CLCS) theo thang điểm SF-36.

- Đánh giá RLGK 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 ≥ 5 điểm là có rối loạn giấc ngủ.

- Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân THK gối: Tuổi, giới, nghề nghiệp, trình độ học vấn,

thời gian mắc bệnh, điểm WOMAC, điểm VAS, giai đoạn THK gối, các bệnh lý kèm theo, chất lượng cuộc sống, thuốc điều trị.

- **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 lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 105 bệnh nhân được chẩn đoán THK gối, với độ tuổi trung bình tại thời điểm nghiên cứu là $62,1 \pm 9,5$ tuổi (từ 42 - 90 tuổi). Độ tuổi hay gặp nhất là trên 50 tuổi, chiếm tỷ lệ 88,6%. Có 88/105 bệnh nhân là nữ giới, chiếm tỷ lệ 83,8%.

Bảng 3.1: Đặc điểm của THK gối ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 105)

Các đặc điểm		n	%
Mức độ đau khớp gối theo VAS (min=0, max=10)	Nhẹ (≤ 4)	30	28,6
	Trung bình (5-6)	55	52,4
	Nặng (≥ 7)	20	19
	$\bar{X} \pm SD$ (cm)	$5,3 \pm 1,4$	
Tần suất đau khớp gối về đêm do THK gối (số lần/tuần)	0	59	56,7
	1	18	16,9
	2	12	11,3
	3	16	15,1
WOMAC		$\bar{X} \pm SD$	Min - Max
	Đau khớp	$7,2 \pm 3,5$	1 - 18
	Cứng khớp	$1,6 \pm 1,6$	0 - 8
	Vận động khớp	25 ± 12	4 - 66
	Tổng	$34,1 \pm 16$	6 - 92
Giai đoạn THK gối	1	12	11,5
	2	26	24,7
	3	35	33,3
	4	32	30,5

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có đau khớp gối với điểm VAS trung bình là $5,3 \pm 1,4$, trong đó bệnh nhân đau khớp ở mức độ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (52,4%) và 43,3% bệnh nhân có đau khớp gối về đêm. THK gối giai đoạn 3 và 4 chiếm tỷ lệ cao 63,8%.

Bảng 3.2: Các bệnh phối hợp của bệnh nhân THK gối (n=105)

Bệnh phối hợp	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Rối loạn lipid máu	37	31,6
Tăng huyết áp	24	20,5
Đái tháo đường typ 2	5	4,3
Béo phì	29	27,6
Loãng xương	14	11,9
Thoái hóa cột sống thắt lưng	8	6,8
Bệnh khác	29	24,9
Có bệnh kèm theo	81	77,1

Nhận xét: Trong các bệnh kết hợp của nhóm BN nghiên cứu, rối loạn lipid máu chiếm tỷ lệ cao nhất (31,6%), các bệnh chuyển hóa chiếm tỷ lệ 56,4%.

Bảng 3.3: Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân THK gối đánh giá theo thang điểm SF-36

Chất lượng cuộc sống	n (%)	X $\pm$ SD
Kém (≤ 25)	20 (19,1)	$14,8 \pm 7,4$
Trung bình (26 – 75)	67 (63,8)	$32,4 \pm 5,2$
Khá- Tốt (>75)	18 (17,1)	$60,5 \pm 9,7$
Sức khỏe thể chất		$39,7 \pm 22,7$
Sức khỏe tinh thần		$57,7 \pm 24$
Tổng		$48,7 \pm 22,9$

Nhận xét: Trong nghiên cứu, nhóm BN có chất lượng cuộc sống ở mức độ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất 63,8%.

3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn giấc ngủ của bệnh nhân thoái hóa khớp gối

Bảng 3.4: Tỷ lệ RLGN ở bệnh nhân THK gối (n=105)

	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Có RLGN	88	83,8
Không RLGN	17	16,2

Nhận xét: 88/105 BN tham gia nghiên cứu có RLGN, chiếm tỷ lệ 83,8%.

Bảng 3.5: Mối liên quan giữa một số đặc điểm của THK gối và RLGN

Đảng 3.3: Một lần quan sát một số đặc điểm của TDAH gọi là RLGN

Đặc điểm		Có RLGN (n=88)	Không RLGN (n=17)	p	OR	95%CI	
Thời gian mắc bệnh (năm) $\bar{X} \pm SD$		4,7±5,8	2,03±2,5	0,003			
Tuổi $\bar{X} \pm SD$		62,9 ± 9,2	57,8 ± 10,3	0,042			
VAS	$\bar{X} \pm SD$	5,5±1,3	4,5±1,5	0,008			
	Nhẹ, n (%)	24 (68,6)	11 (31,4)	0,015			
	Vừa, n (%)	46 (92)	4 (8)				
	Nặng, n (%)	18 (90)	2 (10)				
Đau về đêm n (%)	Có	1	24 (88,9)	0,00	11,1	2,9-42	
		2	21 (100)				0 (0)
		3	17 (100)				0 (0)
	Không		26 (65)	14 (35)			
Giai đoạn bệnh, n (%)	1	8 (66,7)	4 (33,3)	0,027			
	2	17 (65,4)	9 (34,6)				
	3	30 (85,7)	5 (14,3)				
	4	27 (84,3)	5 (15,7)				
WOMAC đau khớp $\bar{X} \pm SD$		7,3±3,5	5,6±3,4	0,07			
WOMAC cứng khớp $\bar{X} \pm SD$		1,7±1,6	1,2±1,4	0,234			
WOMAC vận động $\bar{X} \pm SD$		26,1±12,1	18,7±19,9	0,047			
WOMAC $\bar{X} \pm SD$		35,4±16,5	27,4±14,8	0,067			
Bệnh kèm theo, n (%)	Có	78 (88,9)	2 (11,7)	0,009	4	1,3- 11,9	
	Không	10 (11,1)	15 (88,3)				
SF36 $\bar{X} \pm SD$		45,6 ± 21,9	63,7 ± 22,5	0,002			

Nhận xét: Trong nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các yếu tố: thời gian mắc bệnh, điểm đau VAS trung bình, mức độ đau, tần số đau về đêm, WOMAC vận động, có bệnh kèm theo giữa 2 nhóm bệnh nhân có RLGN và không có RLGN ($p < 0,05$). Nguy cơ mắc RLGN ở nhóm bệnh nhân có đau khớp gối về đêm cao gấp 11,1 lần so với nhóm bệnh nhân không có đau khớp gối về đêm ($p < 0,001$). Nhóm bệnh nhân có RLGN cũng có điểm chất lượng cuộc sống thấp hơn so với nhóm không có RLGN.

IV. BÀN LUẬN

THK gỏi là một trong những nguyên nhân hay gặp nhất dẫn đến tàn phế ở người lớn tuổi. Các bệnh nhân thường có đau khớp gối và hạn chế vận động. Nguyên nhân gây đau khớp gối là do sự nhạy cảm của hệ thống thần kinh trung ương và các thay đổi bất thường trong hệ thống điều hòa đau theo cơ chế nội sinh dẫn đến tình trạng đau khớp mạn tính và hay bị tái phát. Ở những bệnh nhân THK, có thay đổi cấu trúc ở vùng vỏ của đồi thị làm hệ thống thần kinh trung ương tăng nhạy cảm gây tăng cảm giác đau. Các bệnh lý kèm theo ở bệnh nhân THK gỏi như đái tháo đường, loãng xương, hội chứng chuyển hóa cũng có thể làm tăng tình trạng đau khớp gối. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 81/105 bệnh nhân THK gỏi có các bệnh lý kèm theo, trong đó hội chứng chuyển hóa chiếm tỷ lệ 56,4% (bảng 3.2). RLGN là một bệnh lý kết hợp thường gặp ở những bệnh nhân THK gỏi và làm tăng cảm giác đau khớp gối của bệnh nhân. Những biểu hiện của RLGN gồm chất lượng giấc ngủ kém, mất ngủ, mệt mỏi mặc dù ngủ đủ giấc, thức giấc sớm, khó đi vào giấc ngủ và duy trì giấc ngủ sâu. Trong THK gỏi, các triệu chứng của RLGN cũng có thể là hậu quả của tình trạng đau khớp gối mạn tính. Trong nhóm bệnh nhân THK gỏi tham gia nghiên cứu, 71,4% bệnh nhân có đau khớp gối ở mức độ trung bình và nặng khi đánh giá theo thang điểm VAS và ở nhóm bệnh nhân có RLGN, mức độ đau khớp gối và tần suất đau khớp về đêm cũng nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN (bảng 3.1 và bảng 3.5).

RLGN kéo dài sẽ làm giảm hiệu quả điều trị của các thuốc chống THK, làm bệnh nhân

bị đau khớp nhiều hơn, giảm chức năng vận động của khớp, trầm cảm và giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. Tình trạng đau khớp nhiều cũng sẽ lại làm tăng mức độ RLGN của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở những bệnh nhân THK gỏi có RLGN chức năng vận động khớp gối giảm nhiều hơn khi đánh giá theo WOMAC, giai đoạn của THK gỏi nặng hơn và điểm đánh giá chất lượng cuộc sống theo SF36 cũng thấp hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân không có RLGN (bảng 3.5). Trong nghiên cứu của Boakye PA và cộng sự, có sự liên quan giữa quá trình teo hồi hải mã của não trước, rối loạn điều hòa của trục dưới đồi- tuyến yên- tuyến thượng thận và tăng nồng độ TNF- α , IL-1 β trong huyết thanh [4]. Tình trạng RLGN, sự cấu kỉnh, thay đổi hành vi ăn uống, mệt mỏi và trầm cảm có liên quan với đau mạn tính. Các yếu tố về kinh tế- xã hội như trình độ, thu nhập cá nhân cũng có một vai trò quan trọng trong việc đánh giá chất lượng giấc ngủ của người bệnh. Trong THK gỏi, phụ nữ có xu hướng ít đạt được giấc ngủ sâu hơn so với nam giới [5]. Nguyên nhân có thể do sự tác động của các hormon lên giấc ngủ ở những phụ nữ lớn tuổi. Theo kết quả của nhiều nghiên cứu, những phương pháp điều trị không dùng thuốc nhằm thay đổi nhận thức và hành vi của người bệnh cũng như các thuốc điều trị tình trạng RLGN của bệnh nhân THK sẽ giúp làm giảm đau khớp và cải thiện chức năng vận động của khớp gối.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ của 105 bệnh nhân

THK gối nguyên phát, chúng tôi có một số kết luận sau:

- Tỷ lệ RLGN ở bệnh nhân THK gối nguyên phát theo thang điểm PSQI là 83,8%. Ở nhóm bệnh nhân có RLGN, mức độ đau khớp gối nhiều hơn và tần suất đau khớp về đêm cũng gặp nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân không có RLGN.

- Những bệnh nhân THK gối có RLGN chức năng vận động khớp gối giảm nhiều hơn khi đánh giá theo WOMAC, giai đoạn của THK gối nặng hơn và điểm đánh giá chất lượng cuộc sống theo SF36 cũng thấp hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân không có RLGN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hsin-Yi Tang, Susan M.M, Kenneth C (2017).** Differential predictors of nighttime and daytime sleep complaints in older adults with comorbid insomnia and osteoarthritis pain. *J Psychosom Res*, 100: 22-28.
2. **Hawker G.A (2019).** Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatology*, 120(5):3-6.
3. **Ho K.K.N, Ferreira P.H (2019).** Sleep intervention for osteoarthritis and spinal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(2): 196-218.
4. **Boakye PA, Olechowski C, Rashid S (2016).** A critical review of neurobiological factors involved in the interactions between chronic pain, depression, and sleep disruption. *Clin J Pain*, 32 (4): 327-36.
5. **Parmelee P.A, Cox B.S, DeCaro J.A (2017).** Racial/ethnic differences in sleep quality among older adult with osteoarthritis. *Sleep Health*, 3(3), 163-169.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TIÊM NONG KHỚP VAI BẰNG CORTICOSTEROID DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÔNG CỨNG KHỚP VAI

**Bùi Hoàng Anh*, Vũ Thị Thanh Hoa*,
Hoàng Cường**, Nguyễn Minh Sơn**, Lê Thu Hà***

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị tiêm nong khớp vai bằng corticosteroid dưới hướng dẫn của siêu âm trong điều trị đông cứng khớp vai.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 150 bệnh nhân được chẩn đoán đông cứng khớp vai (150 khớp vai) điều trị tại phòng khám Cơ xương khớp, Bệnh viện TƯQĐ 108 từ 01/2020 đến 12/2020. Bệnh nhân được tiêm nong khớp vai bằng 80 mg Methylprednisolon acetate dưới hướng dẫn của siêu âm. Đánh giá kết quả điều trị tại các thời điểm T_0 (trước tiêm), T_1 (sau 10 ngày), T_2 (sau 20 ngày) và T_3 (sau 30 ngày). Các chỉ tiêu đánh giá trong nghiên cứu: thang điểm VAS (visual analogue scale), tầm vận động (gấp, duỗi, dạng, khép) và biến chứng chảy máu, nhiễm khuẩn. VAS giảm 50% và tầm vận động cải thiện 80% so với trước điều trị được xác định là có hiệu quả.

Kết quả: Tuổi trung bình $56,87 \pm 9,06$ tuổi; Nữ/Nam 2/1; vai phải (62,5%) nhiều hơn vai trái (37,5%). 124 (82,5%) bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị và 17,5% thất bại điều trị sau 3 lần tiêm được chuyển ngoại khoa can thiệp nội soi sau đó.

**Khoa Nội Cơ Xương Khớp, Bệnh viện TƯQĐ 108*

***Trung tâm Khám bệnh và điều trị theo yêu cầu – Bệnh viện TƯQĐ 108*

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Thanh Hoa
Email: bsvthinhhoa@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

Trong số 124 bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị có 52,5% bệnh nhân đạt hiệu quả ngay sau lần tiêm đầu tiên (T_1) và 30% bệnh nhân đạt hiệu quả sau lần tiêm T_2 . 124 bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị cho thấy: điểm đau VAS giảm rõ rệt trước và sau điều trị lần lượt là $7,4 \pm 0,23$ so với $2,7 \pm 0,02$ và $8,30 \pm 0,70$ so với $2,60 \pm 0,56$; Tầm vận động cải thiện tại T_1 và T_2 lần lượt là gấp $171,33^0 \pm 3,10^0$ và $171,00^0 \pm 5,65^0$; dạng $171,00^0 \pm 2,43^0$ và $167,50^0 \pm 10,60^0$; xoay trong $85,44^0 \pm 1,24^0$ và $82,00 \pm 5,65^0$; xoay ngoài $84,55^0 \pm 1,02^0$ và $84,00^0 \pm 5,65^0$. Không có bệnh nhân nào có biến chứng chảy máu và nhiễm khuẩn.

Từ khóa: Đông cứng khớp vai, tiêm nong khớp vai dưới hướng dẫn của siêu âm.

SUMMARY

RESULTS OF ULTRASOUND-GUIDED HYDRODILATATION WITH CORTICOSTEROID FOR THE TREATMENT OF ADHESIVE CAPSULITIS

Aims: Evaluation of the effectiveness of ultrasound-guided hydrodilatation with corticosteroid for the treatment of adhesive capsulitis.

Subjects and methodology: 150 adhesive capsulitis patients (150 shoulders) administered in Rheumatologic Outpatient, Military Central Hospital 108 from 01/2020 to 12/2020. Hydrodilatation with corticosteroid (80 mg Methylprednisolon acetate) was performed under

ultrasound for all patients. Evaluate at T_0 (before injection), T_1 (after injection 10 days), T_2 (after injection 20 days) and T_3 (after injection 30 days). Observation and evaluation: VAS (visual analogue scale), ROM (range of motions) and the complication of bleeding and infection. Criteria of good-response: VAS reduction of 50% and ROM progress of 80% of T_0 . At $T_1; T_2; T_3$ in case of adequate response, the seconde and third injection would be performed.

Results: Average age $56,87 \pm 9,06$ years old; Female/Male 2/1; right shoulder (62,5%) left shoulder (37,5%). 124 (82,5%) well-responed patients; 52,5% patients with good-response after the first injection; 17,5% patients did not reach good-response after 3 injections, 100% patients with 3 injections failed. Among the well-responed groups after 1 and 2 injection, VAS reduced $7,4 \pm 0,23$ versus $2,7 \pm 0,02$ and $8,30 \pm 0,70$ versus $2,60 \pm 0,56$; respectively. The progress of ROM at T_1 and T_2 : flexion $171,33^\circ \pm 3,10^\circ$ and $171,00^\circ \pm 5,65^\circ$; abduction $171,00^\circ \pm 2,43^\circ$ and $167,50^\circ \pm 10,60^\circ$; internal rotation $85,44^\circ \pm 1,24^\circ$ and $82,00^\circ \pm 5,65^\circ$; external rotation $84,55^\circ \pm 1,02^\circ$ and $84,00^\circ \pm 5,65^\circ$; respectively. There was no complication in the studied patients.

Keywords: Adhesive capsulitis, ultrasound-guided hydrodilatation with corticosteroid.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông cứng khớp vai là bệnh lý đặc trưng bởi sự hình thành các tổ chức xơ hóa quá mức và dính bên trong khớp ổ chảo cánh tay dẫn tới đau, cứng và mất vận động chức năng của khớp vai. Bệnh được tác giả Earnest Codman mô tả lần đầu vào năm 1934 và được coi là một bệnh lý khó cả về bệnh học và điều trị.

Đông cứng khớp vai có hai thể tiên phát (xuất hiện tự nhiên) hoặc thứ phát (sau chấn thương, trật khớp, phẫu thuật khớp vai). Tỷ

lệ mắc dao động 3-5%, và đặc biệt cao ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường 20%. Diễn tiến của bệnh thường qua 3 giai đoạn theo Neviaser 1945: giai đoạn 1 tiền đông, giai đoạn 2 đông, giai đoạn 3 đông cứng, giai đoạn 4 phá đông với tiến triển đau và giảm dần vận động khớp vai, và giai đoạn phá đông bệnh nhân có thể cải thiện vận động và đau giảm dần. Tuy vậy có 50% số bệnh nhân không có giai đoạn 4 và sẽ hạn chế vận động khớp vai kéo dài nhiều tháng, năm [2;3].

Các phương pháp điều trị hiện tại bao gồm: vật lý trị liệu, giảm đau chống viêm non-steroid, tiêm corticoid nội khớp, tiêm nong khớp vai, tập vận động khớp vai dưới gây mê, nội soi bóc tách bao khớp, mổ mở bóc tách bao khớp. Hai biện pháp mới đang được nghiên cứu là tiêm collagenase phá đông phân lập từ *Clostridium histolyticum*, và áp lạnh toàn thân (whole body cryotherapy) [2;3].

Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra hiệu quả của tiêm nong khớp vai bằng corticosteroid dưới hướng dẫn siêu âm giúp giảm đau và cải thiện tầm vận động rõ rệt, đồng thời ít gây chảy máu ổ khớp, rách bao khớp, rách. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: “*Đánh giá kết quả điều trị tiêm nong khớp vai bằng corticosteroid dưới hướng dẫn siêu âm trong điều trị đông cứng khớp vai*”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Gồm 150 bệnh nhân được chẩn đoán đông cứng khớp vai được theo dõi và điều trị ngoại trú tại phòng khám cơ xương khớp – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ: tháng 01 năm 2020 đến tháng 12 năm 2020.

Tiêu chuẩn chọn lựa bệnh nhân:

- Được chẩn đoán đông cứng khớp vai dựa trên lâm sàng và siêu âm.
- Không đáp ứng với điều trị nội khoa (Giảm đau chống viêm không steroid trong 7 ngày, giãn cơ, vật lý trị liệu) hoặc có chống chỉ định với điều trị nội khoa.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán đông cứng khớp vai:

- Cơ năng: Đau khớp vai, đau nhiều về đêm kèm theo hạn chế vận động tiến triển từ từ kéo dài trên 5 tuần.
- Thực thể: Giảm vận động thụ động khớp vai lớn hơn 50 độ ở ít nhất hai vận động (vận động thụ động bình thường của khớp vai dạng 180 độ, gấp 180 độ, xoay trong 90 độ, xoay ngoài 90 độ).
- Siêu âm: Dây dây chằng quạ cánh tay ($\geq 2\text{mm}$); dây mặt trước bao khớp ổ chảo cánh tay ($\geq 2\text{mm}$), giảm vận động của gân cơ trên gai qua mỏm cùng vai trên siêu âm động.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có nhiễm khuẩn toàn thân và vị trí tiêm
 - Viêm khớp nhiễm khuẩn, chấn thương gãy xương, còn phương tiện kết xương, chậm liền xương vùng vai. Bệnh lý rễ thần kinh cổ. Các tổn thương bệnh lý khớp vai khác (lâm sàng và siêu âm): viêm gân canxi hóa, đứt hoặc viêm gân chóp xoay, rách sụn viền Tổn thương khớp vai trong các bệnh lý tự miễn: viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, viêm cột sống dính khớp
 - Không mắc các bệnh lý toàn thân nặng: xơ gan, suy tim, suy thận ...
 - Không đồng ý tham gia nghiên cứu
- 2.2 Phương pháp nghiên cứu**
- Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp theo dõi dọc

- Bệnh nhân được chẩn đoán đông cứng khớp vai dựa trên lâm sàng và siêu âm, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu.

- Tiến hành tiêm nông khớp vai dưới hướng dẫn của siêu âm. Với kỹ thuật tiêm đồng mặt phẳng như (Hình 1). Khi đầu kim nằm trong bao khớp (Hình 1) tiêm 80 mg Methylprednisolon acetate. Kỹ thuật thành công khi thấy thuốc tiêm bóc tách bao khớp tạo thành viên giảm âm dày bao lấy đầu trên xương cánh tay.

- Thời điểm đánh giá: T₀ (trước tiêm), T₁ (sau 10 ngày), T₂ (sau 20 ngày) và T₃ (sau 30 ngày). Bệnh nhân được chỉ định tiêm tối đa 3 mũi, mỗi mũi cách nhau 10 ngày, nếu tiêm mũi 1 đã đạt hiệu quả điều trị theo chỉ tiêu nghiên cứu sẽ ngừng tiêm mũi 2 và 3, nếu tiêm đến mũi 2 đã đạt hiệu quả điều trị theo chỉ tiêu nghiên cứu sẽ ngừng tiêm mũi 3. Nếu sau tiêm mũi 3 bệnh nhân vẫn đau và hạn chế vận động khớp vai sẽ được chuyển sang phòng khám phẫu thuật khớp để điều trị tiếp. Tất cả các bệnh nhân đều được hướng dẫn tập vận động theo cùng một bài tập.

- Chỉ tiêu đánh giá trong nghiên cứu: mức độ đau (VAS), tầm vận động (gấp, dạng, xoay trong và xoay ngoài khớp vai), và biến chứng chảy máu, nhiễm khuẩn.

+ Thang điểm đau (VAS-Visual Analogue Scale): Bệnh nhân tự lượng giá mức độ đau theo thước đo từ 0-100 mm với 0 là không đau, 100 là rất đau. Kết quả đánh giá tính theo mm

+ Tầm vận động khớp vai: Được đo từ vị trí trung gian (vị trí zero) như mô tả trong (Hình 2)

- Kỹ thuật được đánh giá thành công nếu:

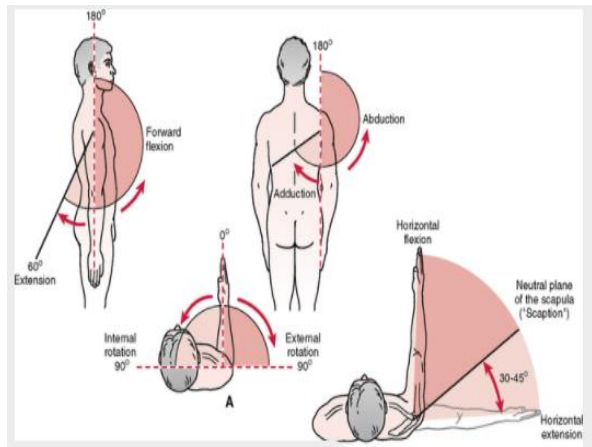
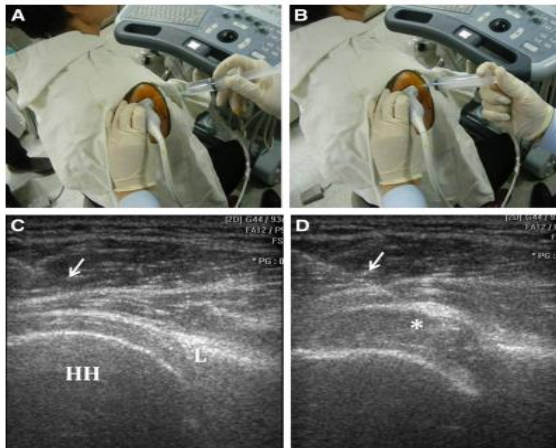
+ VAS giảm 50% so với trước điều trị

+ Cải thiện tầm vận động 80% so với trước điều trị. Vận động khớp vai sau điều trị đạt : gấp $\geq 140^\circ$, dạng $\geq 140^\circ$, xoay trong và ngoài $\geq 70^\circ$.

2.3 Xử lý số liệu

Phần mềm xử lý số liệu SPSS, các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu được tính toán bằng giá trị trung bình, tỷ lệ phần trăm. So sánh hiệu quả trước và sau điều trị bằng T-test. So sánh được xác định là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Hình 01: Kỹ thuật tiêm **Hình 02: Cách đo tầm vận động**



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	56,87 $\pm$ 9,06
Tỷ lệ Nữ/Nam	2:1
Tỷ lệ bệnh nhân tổn thương 1 khớp vai	100%
Tỷ lệ tổn thương vai phải	62,5% (93 bệnh nhân)
Tỷ lệ tổn thương vai trái	37,5% (57 bệnh nhân)

3.2 Kết quả điều trị

Bảng 2. Phân bố số lần tiêm

Số lần	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ
Tiêm 01 lần	79 bệnh nhân	52,5%
Tiêm 02 lần	45 bệnh nhân	30%
Tiêm 03 lần	26 bệnh nhân	17,5%

Trong nhóm bệnh nhân tiêm 3 lần, không có bệnh nhân nào đạt chỉ tiêu điều trị thành công. Như vậy có 26/150 (17,5%) bệnh nhân thất bại điều trị.

Bảng 3. Thay đổi điểm VAS và tầm vận động trước và sau khi kết thúc điều trị

		Trước ($\bar{X} \pm SD$)	Sau ($\bar{X} \pm SD$)	ΔT ($\bar{X} \pm SD$)	P
Tiêm 1 lần (T₀₋₁)	VAS	7,4±0,23	2,7±0,02	4,68±0,55	<0,05
	Gấp	34,44±5,61	171,33±3,10	136,88±14,08	<0,05
	Dạng	41,22±5,94	171,00±2,43	129,77±15,25	<0,05
	Xoay trong	48,88±4,54	85,44±1,24	36,55±12,20	<0,05
	Xoay ngoài	49,55±4,55	84,55±1,02	35,00±13,72	<0,05
Tiêm 2 lần (T₀₋₂)	VAS	8,30±0,70	2,60±0,56	5,70±0,14	<0,05
	Gấp	16,0±8,4	171,00±5,65	155,00±2,82	<0,05
	Dạng	31,00±21,21	167,50±10,60	136,50±10,60	<0,05
	Xoay trong	21,50±12,02	82,00±5,65	60,50±6,36	<0,05
	Xoay ngoài	20,00±5,65	84,00±5,65	35,00±1,41	<0,05
Tiêm 3 lần (T₀₋₃)	VAS	8,06±0,67	5,46±1,62	2,36±1,71	>0,05
	Gấp	22,33±9,33	71,50±19,63	46,00±28,43	<0,05
	Dạng	33,83±14,19	68,75±20,17	33,50±30,07	>0,05
	Xoay trong	26,16±9,26	51,00±17,62	22,50±24,07	>0,05
	Xoay ngoài	26,50±7,99	49,33±15,63	17,66±8,02	>0,05

3.3 Biến chứng và tai biến**Bảng 4. Biến chứng và tai biến sau tiêm**

Tai biến	Số lượng bệnh nhân		
	Sau lần tiêm 01	Sau lần tiêm 02	Sau lần tiêm 03
Chảy máu	0	0	0
Nhiễm khuẩn	0	0	0

IV. BÀN LUẬN**4.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Nghiên cứu 150 bệnh nhân đông cứng khớp vai chúng tôi thấy: tuổi trung bình 56,87±9,06 tuổi; tỷ lệ Nữ/Nam 2/1; tổn thương vai phải (62,5%) nhiều hơn vai trái (37,5%). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với một số tác giả trong và ngoài nước:

Nguyễn Văn Sơn 2013 (tuổi trung bình 57,4 tuổi; Nữ/Nam 3/2); Ki Deok Park 2013 (tuổi trung bình 55,23±4,69; Nữ/Nam 3/1); Orlaf Lorbach (tuổi trung bình 50±8 tuổi; Nữ/Nam 2/1). Tuy nhiên với tác giả Nguyễn Văn Sơn 2013, tỷ lệ bệnh gặp ở hai vai không có sự khác biệt. Kết quả nghiên cứu cho thấy đông cứng khớp vai hay gặp nhiều ở những bệnh nhân sau tuổi trung niên, được cho là có liên

quan tới lão hóa và các bệnh rối loạn chuyển hóa [1], [4],[5].

4.2 Kết quả điều trị

4.2.1 Tỷ lệ điều trị thành công

Trong 150 bệnh nhân nghiên cứu, có 124 (82,5%) bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị (VAS giảm 50% và tầm vận động cải thiện 80%) (Bảng 2). Trong đó có 52,5% bệnh nhân đạt hiệu quả ngay sau mũi tiêm đầu tiên. So với tác giả Nguyễn Văn Sơn 2013 tỷ lệ thành công của chúng tôi không có sự khác biệt: 86% bệnh nhân cho kết quả tốt sau điều trị (các góc gấp và dạng tăng tối thiểu 150^0 , các góc xoay trong và xoay ngoài cải thiện ít nhất 50% so với trước điều trị). Tuy nhiên 86% bệnh nhân này đạt hiệu quả ngay sau lần tiêm đầu tiên, điều này có thể được lý giải vì thể tích thuốc dùng để nông dưới C-arm của tác giả Nguyễn Văn Sơn 2013 là gấp đôi thể tích thuốc dùng trong nghiên cứu của chúng tôi. Thể tích thuốc lớn có thể tăng hiệu quả nông tách tổ chức, tuy vậy trong một nghiên cứu của Michael Catapano 2017 cho thấy thể tích thuốc tiêm lớn hơn 20 ml có thể có nguy cơ vỡ bao khớp [1],[4],[5],[6].

4.2.2 Hiệu quả điều trị đánh giá trên thang điểm VAS và tầm vận động khớp

Trong nhóm bệnh nhân điều trị thành công (tiêm lần 1 và lần 2), điểm VAS giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị lần lượt là $7,4 \pm 0,23$ so với $2,7 \pm 0,02$ và $8,30 \pm 0,70$ so với $2,60 \pm 0,56$. Kết quả này phù hợp với một số tác giả trong và ngoài nước: Nguyễn Văn Sơn 2013 thang điểm Neer tăng từ $17,3 \pm 6,28$ điểm (VAS 7-8) điểm) lên $32,1 \pm 4,72$ điểm (VAS 2-3 điểm) ngay sau mũi tiêm thứ 1; Olaf Lorbach 2010 VAS cải thiện 50% sau mũi tiêm đầu tiên; Ki Deok

Park 2013 VAS giảm từ $6,2 \pm 0,9$ điểm xuống $2,8 \pm 0,4$ điểm. Điều này cho thấy hiệu quả của các thuốc chống viêm steroid tiêm nội khớp làm giảm đáp ứng viêm và giảm đau tại chỗ, hiệu quả được theo dõi có thể lên tới 6 tháng đến 1 năm theo tác giả Olaf Lorbach [1],[4],[5].

Cải thiện tầm vận động đối với nhóm có hiệu quả (tiêm lần 1 và lần 2) trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là gấp $171,33^0 \pm 3,10^0$ và $171,00^0 \pm 5,65^0$; dạng $171,00^0 \pm 2,43^0$ và $167,50^0 \pm 10,60^0$; xoay trong $85,44^0 \pm 1,24^0$ và $82,00^0 \pm 5,65^0$; xoay ngoài $84,55^0 \pm 1,02^0$ và $84,00^0 \pm 5,65^0$. Kết quả này của chúng tôi tương tự tác giả Nguyễn Văn Sơn 2013 cải thiện vận động sau điều trị gấp và dạng 150^0 - 151^0 ; xoay trong xoay ngoài tăng từ 60^0 - 90^0 . Tuy nhiên kết quả của chúng tôi lại cao hơn so với tác giả Olaf Lorbach 2010 gấp $118^0 \pm 33^0$; dạng $97^0 \pm 34^0$ (sau lần tiêm 01 với 10 ml thuốc gồm 40 mg Tricamcinolone, 5ml bupivacaine và 5ml mepivacaine) và tác giả Ki Deok Park 2013 với gấp $140,1^0 \pm 13,3^0$; dạng $106^0 \pm 13,8^0$ (sau lần tiêm 01 với 4ml 0,5% lidocain và 1ml triamcinolone 40 mg/ml). Điều này có thể giải thích bởi thể tích thuốc của chúng tôi và tác giả Nguyễn Văn Sơn lớn hơn [1],[4],[5].

4.2.3 Tai biến và biến chứng

Nghiên cứu ở 150 bệnh nhân chúng tôi không phát hiện biến chứng chảy máu và nhiễm khuẩn tại 3 thời điểm được đánh giá T₁, T₂, T₃.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 150 bệnh nhân đông cứng khớp vai điều trị bằng tiêm nông khớp vai bằng corticosteroid dưới hướng dẫn siêu âm

chúng tôi nhận thấy: phương pháp này giúp giảm đau rõ rệt và cải thiện tốt tầm vận động khớp vai của các bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Sơn 2013**, Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh đông cứng khớp vai và hiệu quả điều trị bằng bơm nong ổ khớp dưới hướng dẫn của Xquang, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Brandon K., Fields, Matthew R. 2019**, Adhesive capsulitis: review of imaging findings, pathophysiology, clinical presentation, and treatment options, *Skeletal Radiology*, 03 January 2019.
3. **Hai V.Le, Stella J.Lee, Ara Nazarian 2016**, Adhesive capsulitis of the shoulder: review of pathophysiology and current clinical treatments, *Shoulder and Elbow* 2017, Vol. 9(2) 75-84.
4. **Ki Deok Park, Hee-Seung Nam, Ju Kang Lee, 2012**, Treatment effects of US guided capsular distension with hyaluronic acid in adhesive capsulitis of the shoulder, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013; 94:264-70.
5. **Olaf Lorbach, Konstantinos, Cornelia 2010**, Nonoperative management of adhesive capsulitis of the shoulder: Oral cortisone application versus intra-articular cortisone injections, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* (2010) 19, 172-179.
6. **Michael Catapano, Nimish Mittal, John Adamich, 2017**, Hydrodilatation with corticosteroid for the treatment of adhesive capsulitis: A systemic review, *Physical Medicine and Rehabilitation* (2017) 1-13.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM ĐIỂM BÁM GÂN LỖI CẦU NGOÀI XƯƠNG CÁNH TAY BẰNG LIỆU PHÁP TIÊM COLLAGEN MD GUNA TẠI CHỖ

Trịnh Lê Khánh Linh*, Nguyễn Vĩnh Ngọc*,
Phạm Hoài Thu*, Phạm Thị Minh Nhâm*

TÓM TẮT

Bệnh viêm điểm bám gân lõi cầu ngoài xương cánh tay là bệnh rất phổ biến, chiếm đến 3% dân số trưởng thành mỗi năm [1]. Một số biện pháp điều trị bệnh như dùng thuốc chống viêm, giảm đau hoặc tiêm corticosteroid tại chỗ có thể mang lại nhiều tác dụng không mong muốn [5]. Hiện nay, trên thế giới tiêm collagen tại chỗ là một phương pháp mới giúp phục hồi và tái cấu trúc của gân, dây chằng, sụn [6]..., tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nghiên cứu đầy đủ về liệu pháp này trong điều trị viêm điểm bám gân lõi cầu ngoài xương cánh tay. **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 46 bệnh nhân viêm điểm bám gân lõi cầu ngoài xương cánh tay được chia làm 2 nhóm: 21 bệnh nhân được tiêm tại chỗ Collagen MD Shoulder mỗi tuần 1 mũi trong 5 tuần liên tiếp, 25 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 7,05 xuống 1,42 và

điểm PRTEE trung bình giảm từ 63,17 xuống 21,74, 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 14,3% không có sự khác biệt so với 24% 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

EFFECTIVENESS OF COLLAGEN MD GUNA THERAPY IN TREATMENT OF LATERAL EPICONDYLITIS

Lateral epicondylitis is very common disease, accounting up to 3% of the population per year. Some medical treatments such as relief pain drugs or corticosteroid injection could bring lots of side effects. The collagen therapy is currently a new method to help recover and build the structure of collagen fibers in tendons, ligaments, cartilage... However, there was not any adequate research on this therapy in treatment of lateral epicondylitis in Vietnam. **Objective:** To assess the effectiveness of Collagen therapy in treatment of lateral epicondylitis and evaluate the side effects of this therapy after 12 weeks of follow-up. **Methods:** A randomized controlled

*Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vĩnh Ngọc
Email: drngocbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

interventional study were followed up to 12 weeks in 46 patients with lateral epicondylitis, divided into two groups: 21 patient received injection of Collagen MD Shoulder 1 dose per week for 5 consecutive weeks, 25 patients were given a single injection of Depo-Medrol.

Results: After 12 weeks of treatment, there was an improvement in the VAS and PRTEE score in research group: the average VAS decreased from 7.05 to 1.42 and the average PRTEE score decreased from 63.17 to 21.74, significantly higher than the control group ($p < 0.05$). Side effects of the research group was 14.3 % of the patients increased pain in 24 hours, which is no difference compared to 24% in the Depo-Medrol injection group ($p > 0.05$) and there was no serious complication in both groups.

Conclusion: Collagen therapy is more effective than Depo – Medrol injection in treatment of lateral epicondylitis. This was a safe therapy.

Keywords: Lateral epicondylitis, Collagen MD Shoulder.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay (lateral epicondylitis) có 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. 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, các thuốc giảm đau, chống viêm toàn thân và tại chỗ hoặc phẫu thuật khi các biện pháp trên không đáp ứng [4]. Các thuốc giảm đau, thuốc

chống viêm không steroid có hiệu quả nhanh nhưng do tác động toàn thân nên thường gây nhiều biến chứng xuất huyết tiêu hóa, tổn thương gan, thận,... hoặc tiêm corticosteroid tại chỗ tuy có hiệu quả giảm đau nhanh nhưng thời gian tác dụng ngắn và có thể gây teo mô mỡ dưới da, mất sắc tố quanh vị trí tiêm hoặc đứt gân nếu dùng kéo dài [5]. Hiện nay, 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 [6]. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu sử dụng collagen tiêm tại chỗ để điều trị viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay [7] [8]. Ở Việt Nam có các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của tiêm corticosteroid [2] và PRP [3] tuy nhiên 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 này nhằm hai mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả điều trị viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay bằng liệu pháp tiêm collagen tại chỗ*
2. *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

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Bệnh nhân trên 18 tuổi

+ Chẩn đoán viêm điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay dựa vào

- Lâm sàng: Đau khu trú ở vùng mặt ngoài khuỷu tay
- Test Cozen dương tính
- Siêu âm: gân giảm âm, tăng kích thước gân, dịch quanh gân, calci hóa trong gân.

+ VAS ≥ 4 .

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân siêu âm có hình ảnh đứt gân.
- Đang có nhiễm khuẩn toàn thân hoặc tại chỗ.

- Bệnh nhân có bệnh lý mạn tính nặng kèm theo: suy tim, suy thận, suy gan, tăng huyết áp không kiểm soát, đái tháo đường không kiểm soát.

- Bệnh nhân đã được điều trị tiêm corticosteroid hoặc PRP trong vòng 3 tháng

Thực tế trong nghiên cứu có 46 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: Nhóm nghiên cứu gồm 21 bệnh nhân điều trị bằng tiêm Collagen MD Shoulder và nhóm chứng gồm 25 bệnh nhân điều trị bằng tiêm Depo-Medrol. Các bệnh nhân được điều trị tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai, khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện E từ tháng 11/2019 đến tháng 10/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp có nhóm chứng, theo dõi dọc. 21 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 lõi cầu ngoài xương cánh tay. 25 bệnh nhân nhóm chứng được tiêm 0,5ml Depo-Medrol vào điểm bám gân lõi cầu ngoài xương cánh tay một lần duy nhất. Thủ thuật được tiến hành bởi bác sỹ chuyên khoa Cơ xương khớp tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện E. 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 các thời điểm nghiên cứu.

Xử lý số liệu: Phần mềm IBM SPSS Statistics 20

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân

Bảng 1: Đặc điểm chung của bệnh nhân

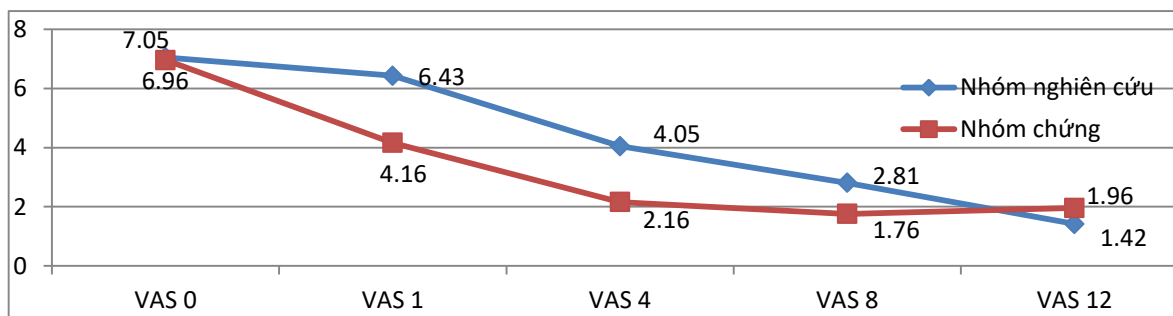
Các thông số	Nhóm nghiên cứu (n= 21)	Nhóm chứng (n=25)	p
Tuổi	46,19 $\pm$ 8,37	48,12 $\pm$ 9,89	p > 0,05
Giới : n (%)			
Nữ	13 (61,9)	19 (76)	p > 0,05
Nam	8 (38,1)	6 (24)	
Bên tổn thương: n (%)			
Bên thuận	17 (81)	17 (68)	p > 0,05
Bên không thuận	3 (13,3)	7 (28)	
Cả 2 bên	1 (4,8)	1 (4)	

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 lõi cầu ngoài xương cánh tay

3.2.1. Đánh giá mức độ cải thiện cường độ đau theo thang điểm VAS

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

Sau điều trị 1 tuần, 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, điểm VAS trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều có sự cải thiện khác biệt so với trước điều trị ($p < 0,01$). Sau 8 tuần, nhóm chứng cải thiện điểm VAS tốt hơn nhóm nghiên cứu ($p < 0,01$). Sau 12 tuần, nhóm nghiên cứu tiếp tục giảm điểm VAS còn 1,42 so với 1,96 ở nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.2.1.2. Cải thiện phân loại mức độ đau theo thang điểm VAS

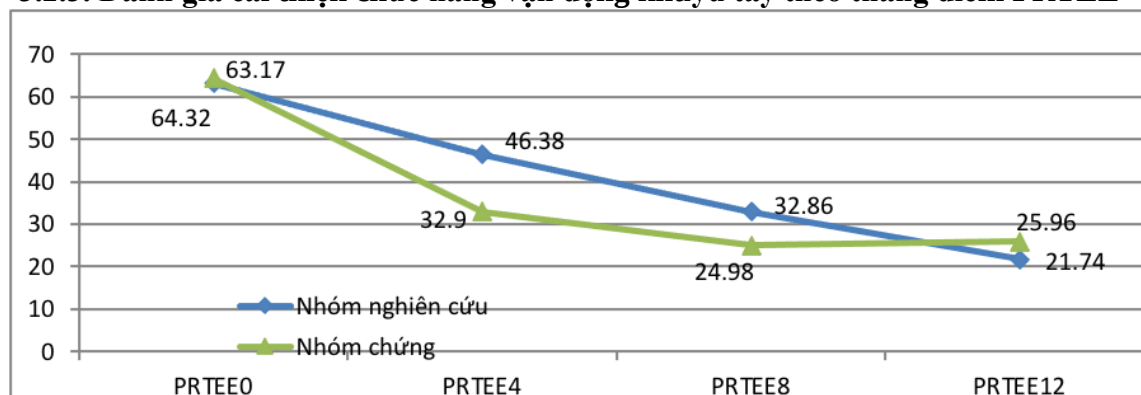
0 – 3: đau nhẹ 4 – 6 : đau vừa 7 – 10 : đau nặng

Bảng 2: Cải thiện mức độ đau theo thang điểm VAS

	Nhóm nghiên cứu ($n_1=21$)					Nhóm chứng ($n_2= 25$)				
	T0	T1	T4	T8	T12	T0	T1	T4	T8	T12
Đau nhẹ (%)	0	0	23,8	71,4	100	0	28	92	100	88
Đau trung bình (%)	33,3	57,1	76,2	28,6	0	40	72	8	0	12
Đau nặng (%)	66,7	42,9	0	0	0	60	0	0	0	0
Tổng (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Trước điều trị các bệnh nhân có mức độ đau ở mức độ trung bình và nặng, lần lượt chiếm tỷ lệ 33,3%, 66,7% đối với nhóm nghiên cứu và 40%, 60% ở nhóm chứng. Sau 12 tuần, 100% bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu đau mức độ nhẹ, tỉ lệ này ở nhóm chứng là 88%, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

3.2.3. Đánh giá cải thiện chức năng vận động khuỷu tay theo thang điểm PRTEE



Biểu đồ 2: Đánh giá kết quả điều trị theo thang điểm PRTEE

Sau điều trị 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, điểm PRTEE trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều có sự cải thiện ($p < 0,01$). Điểm PRTEE của nhóm chứng giảm nhiều hơn nhóm nghiên cứu ở các thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần ($p < 0,01$). Sau 12 tuần, điểm PRTEE trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 21,74 và 25,96, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p < 0,01$).

3.3. Tác dụng không mong muốn của liệu pháp

Nhóm nghiên cứu có 3 bệnh nhân đau tăng sau tiêm (14,3%) và nhóm chứng có 6 bệnh nhân (24%) đau tăng sau tiêm trong vòng 24 giờ. Ở tất cả bệnh nhân 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 lồi cầu ngoài xương cánh tay.

Kết quả đánh giá trên 46 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).

Sau điều trị 1 tuần, 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, điểm VAS trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,01$). Sau 8 tuần, nhóm chứng cải thiện điểm VAS tốt hơn nhóm nghiên cứu ($p < 0,01$). Sau 12 tuần, nhóm nghiên cứu tiếp tục giảm điểm VAS, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$) (Biểu đồ 1). Trước điều trị các bệnh nhân có mức độ đau theo VAS ở mức độ trung bình và nặng, lần lượt chiếm tỷ lệ 33,3%, 66,7% đối với nhóm

nghiên cứu và 40%, 60% ở nhóm chứng. Có sự cải thiện phân loại mức độ đau ở cả 2 nhóm so với trước điều trị. Sau 12 tuần, 100% bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu đau mức độ nhẹ, tỉ lệ này ở nhóm chứng là 88%, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$) (Bảng 2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với tác giả trong nước. Theo Nguyễn Thị Phương (2019) [2], nhóm tiêm corticosteroid tại chỗ bằng phương pháp tiêm thường giảm từ $7,28 \pm 0,85$ xuống $2,23 \pm 0,77$ sau 8 tuần, cho thấy mức độ giảm điểm VAS ở bệnh nhân tiêm corticosteroid rất khác biệt so với trước điều trị, đồng thời các bệnh nhân cũng chuyển từ mức độ đau nặng, trung bình sang 95% chỉ đau mức độ nhẹ sau 2 tháng.

Sau điều trị 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần, điểm PRTEE trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều có sự cải thiện ($p < 0,01$). Điểm PRTEE của nhóm chứng giảm nhiều hơn nhóm nghiên cứu ở các thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần ($p < 0,01$). Sau 12 tuần, điểm PRTEE trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 21,74 và 25,96, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p < 0,01$) (Biểu đồ 2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Corrado và cộng sự (2019) [8], tại thời điểm sau 3 tháng theo dõi, điểm PRTEE của các bệnh nhân tiêm collagen vào điểm bám gân lồi cầu ngoài xương cánh tay giảm từ $68,42 \pm 16,50$ xuống $23,17 \pm 13,68$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị.

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 [7] [8]. Ở nhóm nghiên cứu có 3 bệnh nhân đau tăng sau tiêm, chiếm tỉ lệ 14,3%. Trong đấy có 2 bệnh nhân chỉ đau tức tại chỗ sau

tiêm trong vòng 1 giờ và tự khỏi khi nghỉ ngơi, bệnh nhân thấy tình trạng này cải thiện hoàn toàn sau 24 giờ; còn 1 bệnh nhân phải dùng thêm thuốc giảm đau paracetamol 500mg/ ngày và cũng hết đau trong vòng 1 ngày. Ở nhóm chứng có 6 bệnh nhân đau tăng sau tiêm, chiếm tỉ lệ là 24%, trong đấy có 4 bệnh nhân đỡ đau trong vòng 24 giờ, còn 2 bệnh nhân sử dụng thêm paracetamol 1000mg/ngày và đều giảm đau sau 1 ngày. 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.** Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp thường gặp. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam; 2016.
2. **Nguyễn Thị Phương.** 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 sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội; 2019.
3. **Nguyễn Trần Trung.** Đánh giá kết quả của liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân trong điều trị viêm lồi cầu ngoài xương cánh tay. Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội; 2015
4. **Marcio Cohen, Geraldo da Rocha Motta Filho.** Lateral epicondylitis of the elbow. Rev Bras Ortop. 2015;47(4):414-420.
5. **Speed CA.** Corticosteroid injections in tendon lesions. BMJ. 2001;323(7309):382–386.
6. **Milani L.** A new and refined treatment for musculo-skeletal disorders – Bioscaffold properties of collagen and its clinical use. Physiological regulating medicine. 2010;3-15.
7. **Uri Farkash, Erez Avisar, Ido Volk, Omer Slevin, Noam Shohat, Madi El Haj, Eran Dolev, Eran Ashraf, Shai Luria.** First clinical experience with a new injectable recombinant human collagen scaffold combined with autologous platelet-rich plasma for the treatment of lateral epicondylar tendinopathy (tennis elbow). J Shoulder Elbow Surg. 2018
8. **Corrado B, Mazzuoccolo M, Liguori L, Chirico VA, Costanzo M, Bonini I, Bove LC.** Treatment of Lateral Epicondylitis with Collagen Injections: a Pilot Study. Muscle Ligaments Tendons J. 2019;9(4):584-589.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA LIỆU PHÁP TIÊM MD-COLLAGEN TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM ĐẦU DÀI GÂN CƠ NHỊ ĐẦU CÁNH TAY DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM

Hoàng Anh Phú¹, Nguyễn Vĩnh Ngọc²,
Phùng Đức Tâm³, Hoàng Văn Dũng⁴

TÓM TẮT

Viêm đầu dài gân cơ nhị đầu là bệnh lý thường gặp trong các tổn thương quanh khớp vai, có nhiều phương pháp điều trị khác nhau trong đó tiêm collagen MD-Guna tại chỗ là một phương pháp mới trong điều trị viêm đầu dài gân cơ nhị đầu. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả của liệu pháp tiêm MD-Collagen trong điều trị viêm đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay dưới hướng dẫn siêu âm và khảo sát tác dụng không mong muốn 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 48 bệnh nhân viêm gân nhị đầu cánh tay chia làm 2 nhóm: 23 bệnh nhân được tiêm collagen MD-Shoulder 5 mũi trong 5 tuần liên tiếp, 25 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 và góc vận động khớp vai ở nhóm can thiệp: VAS trung bình giảm từ 5,65 xuống 1,87 điểm, SPADI trung bình giảm từ 53,92 xuống 16,89 điểm, góc vận động khớp vai tăng từ 147,83 lên 171,30 độ, cao hơn nhóm chứng ($p < 0,05$). Tác dụng không mong muốn

của nhóm nghiên cứu: Tỷ lệ đau tăng sau tiêm là 8,7% (so với 20% ở nhóm tiêm Depo-Medrol) và không gặp tác dụng phụ 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 đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay. Liệu pháp an toàn.

Từ khóa: Collagen MD-Shoulder, viêm đầu dài gân cơ nhị đầu, siêu âm.

SUMMARY

EVALUATE THE RESULTS OF MD-COLLAGEN INJECTION THERAPY IN THE TREATMENT OF BICEPS TENDONITIS UNDER ULTRASOUND GUIDANCE

Biceps tendonitis is a common disease in the lesions around the shoulder joint, there are many different treatments in which local injections of collagen MD-Guna are a new method for treatment of biceps tendonitis. **Aims:** Evaluate the results of MD-collagen injection therapy in the treatment of biceps tendonitis under ultrasound guidance and evaluate adverse effects of this therapy after 12 weeks of follow-up. **Methods:** Controlled clinical trial were followed up to 12 weeks in 48 patients with biceps tendonitis, divided into two groups: 23 patients received 5 times in 5 consecutive weeks ultrasound-guided injection of Collagen MD-Shoulder into biceps tendon sheath, 25 patients

^{1,2,3}Đại học Y Hà Nội

⁴Bệnh viện Đa Khoa Quốc Tế Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vĩnh Ngọc

Email: drngocbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

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, shoulder range of motion in the research group: The average VAS were decreased from 5,65 to 1,87 points, SPADI scores were decreased from 53,92 to 16,89 points, shoulder range of motion increased from 147,83 to 171,30, higher than the placebo group ($p < 0,05$). Side effects of the research group was 8,7% of the patients increased pain at the injection site (compared to 20% 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. This was a safe therapy.

Key words: Collagen MD-Shoulder, biceps tendonitis, ultrasound.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm quanh khớp vai (VQKV) là bệnh lý thường gặp gây đau và hạn chế vận động khớp vai¹. 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}. 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 gân cơ trên gai hoặc viêm đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay. Cơ chế bệnh sinh của viêm gân nhị đầu do sự giảm tưới máu nuôi dưỡng gân thông qua quá trình lão hóa, xơ vữa mạch máu và các vi chấn thương lặp lại nhiều lần³. Các biện pháp dùng thuốc giảm đau, thuốc chống viêm không steroid có hiệu quả nhanh chóng nhưng 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 chỗ có tác dụng cải thiện triệu chứng nhanh chóng nhưng dùng kéo dài có thể gây tổn thương đứt gân⁴. Gần đây trên thế giới có nhiều nghiên cứu 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 ít tác dụng không mong muốn⁵. 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 đầu dài gân cơ nhị đầu. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu: 1. Đánh giá kết quả của liệu pháp tiêm collagen MD-Shoulder trong điều trị viêm đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay dưới hướng dẫn siêu âm sau 12 tuần. 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

Đối tượng nghiên cứu gồm 48 BN được chẩn đoán viêm đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay theo tiêu chuẩn sau:

+ Đau tại mặt trước của khớp vai lan xuống cánh tay, có hoặc không có hạn chế các động tác vận động chủ động khớp vai, test Palm-up (+).

+ Siêu âm: Bao gân nhị đầu dày lên, giảm âm, có thể có dịch ở bao gân.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2019 đến tháng 12/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện E

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Loại trừ các bệnh nhân có tổn thương 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 dừng thuốc trong vòng 1 tuần trước khi tham gia nghiên cứu.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, theo dõi dọc.

Nhóm can thiệp gồm 23 BN được điều trị bằng tiêm 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 gồm 25 BN được tiêm 0,5ml Depo-Medrol vào bao gân nhị đầu cánh tay dưới hướng dẫn

siêu âm 1 lần duy nhất. Nhóm can thiệp và nhóm chứng 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 và bệnh viện E. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân dựa trên thang điểm đau VAS, SPADI, góc vận động khớp vai tại các thời điểm trước điều trị (T0), sau điều trị 1 tuần (T1), 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.

2.3 Xử lý số liệu: Phần mềm IBM SPSS Statistics 20

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

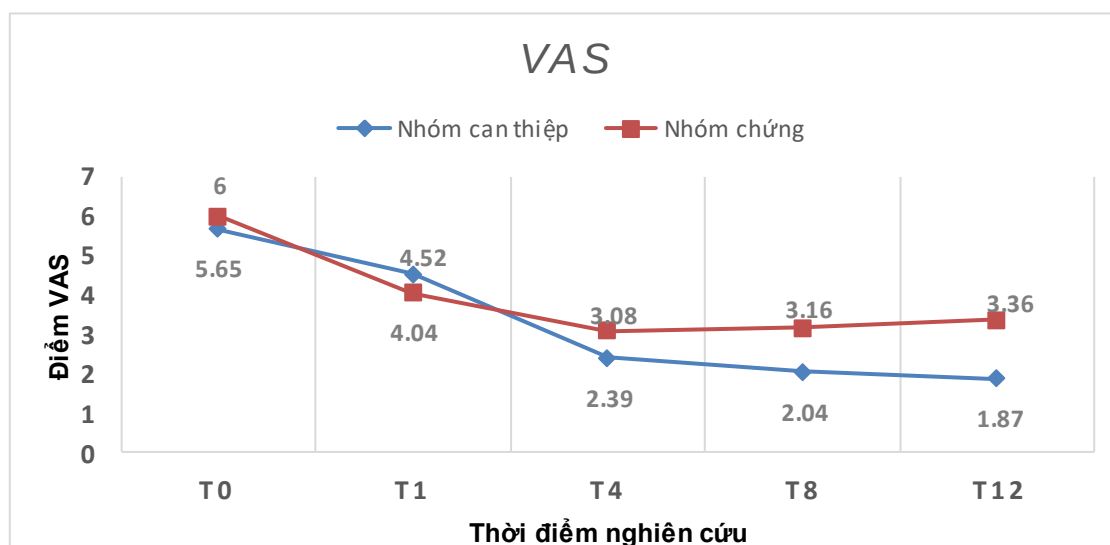
3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Các thông số	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Tuổi	55,13 ± 13,23	56,28 ± 10,16	p > 0,05
Nam	6	7	p > 0,05
Nữ	17	18	p > 0,05
BMI	22,18 ± 2,03	22,55 ± 1,49	P > 0,05
VAS	5,65 ± 0,98	6,00 ± 1,23	p > 0,05
SPADI	53,92 ± 8,57	55,28 ± 10,98	p > 0,05
Góc vận động	147,83 ± 25,22	149,80 ± 23,38	p > 0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi, giới, BMI, điểm đau VAS và chức năng vận động khớp vai giữa 2 nhóm nghiên cứu (p>0,05).

3.2. Đánh giá kết quả điều trị viêm đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay bằng liệu pháp tiêm collagen MD-Shoulder

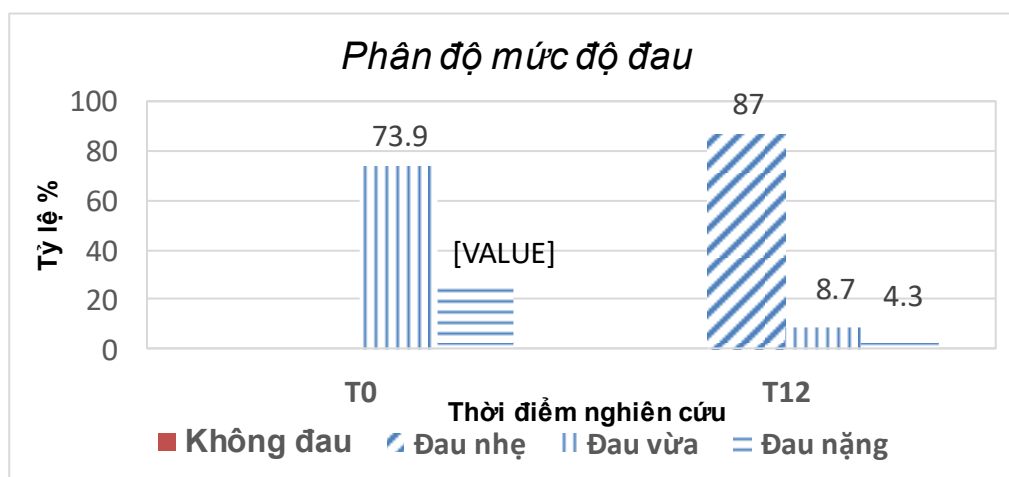
3.2.1. Đánh giá mức độ cải thiện độ đau theo thang điểm VAS



Biểu đồ 1: Đánh giá mức độ cải thiện độ đau theo thang điểm VAS

Nhận xét: Cả 2 nhóm BN 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 1 tuần, 4 tuần, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị về cải thiện thang điểm VAS ($p > 0,05$). Từ tuần thứ 8 sau điều trị thì nhóm can thiệp có sự cải thiện điểm VAS khi vận động tốt hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

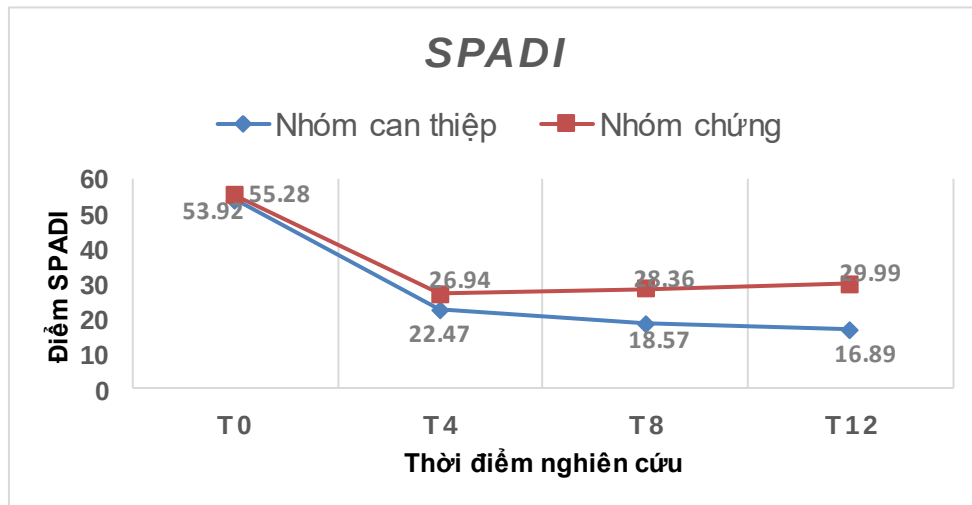
3.2.2. Đánh giá tỷ lệ cải thiện độ đau theo thang điểm VAS ở nhóm BN tiêm MD-Shoulder



Biểu đồ 2: Đánh giá tỷ lệ cải thiện độ đau theo thang điểm VAS ở nhóm can thiệp

Nhận xét: Có sự cải thiện mức độ đau sau 12 tuần so với trước điều trị của nhóm BN tiêm MD-Shoulder ($p < 0,001$). Tại thời điểm trước nghiên cứu có 73,9% đau mức độ vừa và 26,1% đau mức độ nặng, sau 12 tuần điều trị có 87% BN đau mức độ nhẹ và chỉ còn 13% BN đau mức độ vừa và nặng.

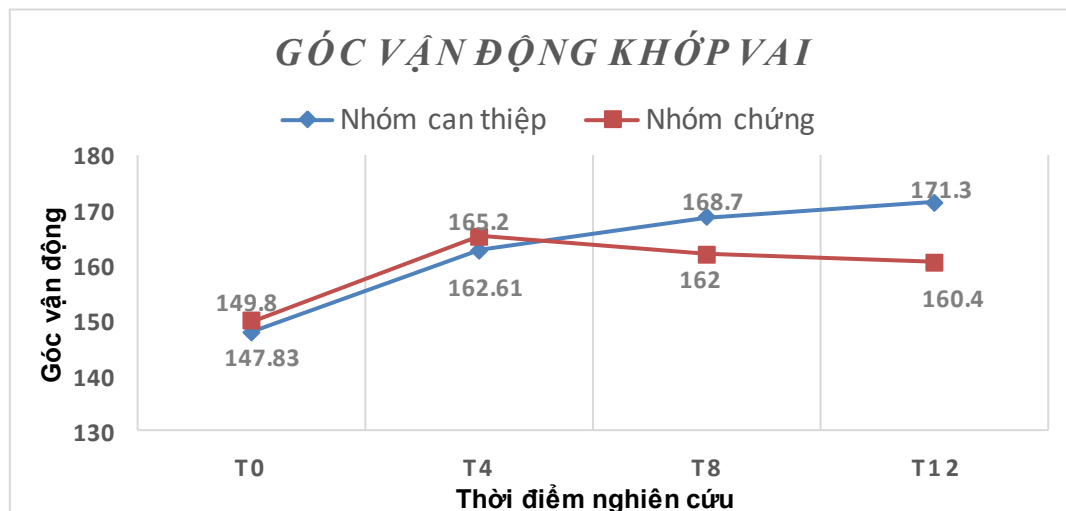
3.2.3. Đánh giá mức độ cải thiện chức năng khớp vai theo thang điểm SPADI



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 $p < 0,05$. Từ tuần thứ 8 sau điều trị nhóm tiêm MD-Shoulder có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điểm SPADI của nhóm can thiệp giảm lần lượt từ 53,92 tại thời điểm trước điều trị (T0) xuống 22,47 tại T4; 18,57 tại T8; 16,89 tại T12.

3.2.4. Đánh giá kết quả điều trị theo góc vận động (đưa ra trước) khớp vai



Biểu đồ 4. Góc vận động khớp vai

Nhận xét: Cả 2 nhóm BN đều có sự cải thiện góc vận động khớp vai so với trước điều trị với $p < 0,05$. Tại thời điểm T4 và T8, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị về sự cải thiện góc vận động khớp vai ($p > 0,05$). Tại thời điểm sau điều trị 12 tuần nhóm tiêm MD-Shoulder có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng, sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Góc vận động khớp vai của nhóm can thiệp tăng từ $147,83^\circ$ tại thời điểm T0 lên $162,61^\circ$ tại T4; $168,7^\circ$ tại T8; $171,3^\circ$ tại T12.

3.2.4. Tác dụng không mong muốn của liệu pháp

Ở nhóm nghiên cứu có 2 bệnh nhân đau tăng sau tiêm (8,7%) và ở nhóm chứng có 5 bệnh nhân (20%) 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. Vai trò của collagen MD-Guna trong điều trị viêm đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay

MD-Shoulder cung cấp collagen dưới dạng tropocollagen, là đơn vị cơ bản nhất của các sợi collagen trong tổ chức gân cơ, sụn. Sau khi tiêm MD-Shoulder vào khu vực bị tổn thương, các sợi collagen tân tổng hợp lắng đọng vào khu vực bị tổn thương, tạo ra sự cải thiện đáng kể trong những đặc tính cơ học của mô bị tổn thương, thúc đẩy quá trình sửa chữa mô và hồi phục tổn thương gân⁶.

4.2. 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.

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự cải thiện của thang điểm VAS ở cả 2 nhóm nghiên cứu sau 1 tuần và 4 tuần điều trị nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Từ thời điểm 8 tuần sau tiêm, nhóm tiêm MD-Shoulder có tác dụng giảm đau tốt hơn so với nhóm chứng (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 ($p < 0,05$). Tại thời điểm sau điều trị 4 tuần, sự cải thiện chức năng khớp

vai giữa 2 nhóm không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Tuy nhiên từ tuần thứ 8 sau điều trị, nhóm tiêm MD-Shoulder có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng, sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (biểu đồ 3).

Cả 2 nhóm BN đều có sự cải thiện góc vận động 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 sự cải thiện góc vận động khớp vai ($p > 0,05$). Tại thời điểm sau 12 tuần điều trị, nhóm tiêm MD-Shoulder có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng, sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (biểu đồ 4).

Như vậy nhóm bệnh nhân viêm đầu dài gân cơ nhị đầu được điều trị bằng liệu pháp tiêm collagen MD-Guna dưới hướng dẫn siêu âm có kết quả tốt hơn, hiệu quả kéo dài hơn so với nhóm chứng.

4.3. 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 23 BN tiêm collagen có 2 bệnh nhân đau tăng sau tiêm (8,7%), tuy nhiên chỉ là đau tăng nhẹ. Đối với nhóm tiêm Depo-medrol có 5 khớp vai (20%) đau tăng sau tiêm và 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 đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay có hiệu quả giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp vai tốt hơn nhóm chứng. Liệu pháp an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Ân.** Viêm Quanh Khớp Vai. Bệnh Thấp Khớp.; 2002.
2. **Sethi PM, Kingston S, Elattrache N.** Accuracy of anterior intra-articular injection of the glenohumeral joint. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2005;29(2):P. 149-52. doi:10.1016/j.arthro.2004.09.009
3. **Rees JD, Wilson AM, Wolman RL.** Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006;45(5):508-521. doi:10.1093/rheumatology/kei046
4. **Speed CA.** Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ.* 2001;323(7309):382-386. doi:10.1136/bmj.323.7309.382
5. **Lưu Thị Bình.** Kết Quả Điều Trị Viêm Gân Cơ Trên Gai Bằng Liệu Pháp Tiêm Guna Collagen MDs. *Tạp chí y học Việt Nam Tập* 493 - Tháng 8; 2020.
6. **Lipman K, Wang C, Ting K, Soo C, Zheng Z.** Tendinopathy: injury, repair, and current exploration. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:591-603. doi:10.2147/DDDT.S154660

ĐÁNH GIÁ MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở NHỮNG BỆNH NHÂN CÓ GỠ XƯƠNG ĐỐT SỐNG ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ HẢI PHÒNG

Hoàng Văn Dũng*, Phan Lệ Kim Chi*,
Phan Thị Thu Hằng*, Trần Thị Trang*

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá mật độ xương ở những bệnh nhân có gãy xương đốt sống. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiền cứu ở 62 bệnh nhân có gãy xương đốt sống trên xquang theo chỉ số Genant. Tất cả bệnh nhân được đo mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi bằng phương pháp DXA. **Kết quả:** Tỷ lệ loãng xương theo Tscore tại cột sống thắt lưng là 64,5%, BMD trung bình tại cột sống là $0,619 \pm 0,10 \text{ g/cm}^2$. Có 61,6% gãy đốt sống thắt lưng, 38,4% gãy đốt sống ngực. Trong đó, gãy tại đốt sống D12 và L1 chiếm 57,6%. Chủ yếu GXĐS độ 2 theo phân độ Genant. **Kết luận:** Loãng xương và giảm mật độ xương có tỷ lệ cao ở những bệnh nhân có gãy xương đốt sống. Gãy xương đốt sống gặp chủ yếu tại cột sống thắt lưng.

Từ khóa: Loãng xương, gãy xương đốt sống

SUMMARY

EVALUATION ON BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH VERTEBRAL FRACTURES HOSPITALIZED IN HAI PHONG INTERNATIONAL GENERAL HOSPITAL

*Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Dũng
Email: dungnoitru26@gmail.com
Ngày nhận bài: 24.2.2021
Ngày phản biện khoa học: 25.3.2021
Ngày duyệt bài: 26.3.2021

Objective: to evaluate bone mineral density in patients with vertebral fractures. Subjects and methods: Retrospective and prospective cross-sectional studies in 62 patients with radiographic vertebral fracture according to Genant index. All patients were measured bone mineral density at lumbar spine and femoral neck by DXA machine. **Results:** The rate of osteoporosis according to Tscore at lumbar spine was 64.5%, mean BMD at spine was $0.619 \pm 0.10 \text{ g/cm}^2$. There was 61.6% in lumbar vertebrae and 38.4% in thoracic vertebrae. In which, fracture at vertebrae D12 and L1 accounted for 57.6%. Grade 2 according to Genant of vertebrae fractures was the most common. **Conclusion:** Osteoporosis and osteopenia were highly prevalent in patients with vertebral fractures. Vertebral fracture occurred mainly in the lumbar spine.

Keywords: Osteoporosis, vertebrae fractures

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gãy xương đốt sống, gãy xương hông (bao gồm gãy cổ xương đùi, gãy liên mấu chủy, gãy dưới mấu chủy) và gãy xương cổ tay (gãy Colle – gãy 1/3 dưới xương quay hoặc gãy Smiths – gãy 1/3 dưới xương trụ) được xem là các thể đặc trưng của gãy xương do loãng xương [8]. Gãy xương đốt sống (GXĐS) là hình thái phổ biến nhất của gãy xương do loãng xương, nhất là ở người cao tuổi, đặc biệt là phụ nữ sau mãn kinh. Gãy xương đốt sống có thể dẫn đến nhiều hệ quả

nghiêm trọng, dù đa số trường hợp không có biểu hiện lâm sàng. Bệnh nhân bị gãy xương đốt sống có nguy cơ bị gãy đốt sống khác. Ngoài ra, GXĐS còn liên quan đến đau lưng mạn tính, nguy cơ tàn tật, giảm chất lượng sống. Nghiên cứu dịch tễ gần đây tại Thái Lan và Trung Quốc cho thấy tần suất gãy xương đốt sống ở phụ nữ sau mãn kinh tại các nước này là 10 và 30% [2], [3], [4]. Tại Việt Nam tỷ lệ gãy xương đốt sống ở nam là 23% và ở nữ là 26% [5].

Các nghiên cứu cho thấy hầu hết các gãy xương ở người có tuổi đều có liên quan đến tình trạng mật độ xương thấp hoặc loãng xương, vì vậy mà đại đa số các loại gãy xương có liên quan đến người có tuổi đều có thể coi là gãy xương do loãng xương. Đề tài được tiến hành với mục tiêu: Đánh giá mật độ xương ở những bệnh nhân có gãy xương đốt sống điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng năm 2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Địa điểm tiến hành nghiên cứu: Bệnh viện đa khoa quốc tế Hải Phòng
- Thời gian: 12 tháng, từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 01 năm 2021
- Đối tượng nghiên cứu: những bệnh nhân có gãy xương đốt sống vào nhập viện điều trị nội trú tại Bệnh viện đa khoa quốc tế Hải Phòng đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn:
 - + Có gãy xương đốt sống trên phim

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu (n=62)

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$
Tuổi (năm)	73,129 $\pm$ 11,78 (55÷89)
Giới tính (nữ/nam)	48 (77,4%)/14 (22,6%)
BMI (kg/m ²)	19,67 $\pm$ 1,89
Thời gian mãn kinh (nữ)	24,3 $\pm$ 12,9 (9,5 ÷ 41,5)

xquang hoặc chụp cộng hưởng từ cột sống được lưu tại hệ thống quản lý hình ảnh (PACS).

+ Có kết quả đo mật độ xương bằng phương pháp DXA

+ Có hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin trên hệ thống bệnh án điện tử của FPT (HIS).

+ Loại trừ những bệnh nhân GXĐS sau chấn thương nặng như tai nạn giao thông, ngã từ trên cao...

- Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu

- Cỡ mẫu toàn bộ: n = 62 bệnh nhân

- Công cụ và chỉ số nghiên cứu:

+ Đặc điểm nhân trắc học: tuổi, giới, BMI

+ Thông tin về yếu tố nguy cơ loãng xương: thời gian mãn kinh (nữ)...

+ Thông tin về yếu tố nguy cơ gãy xương: té ngã...

+ Thông tin về các phương pháp điều trị: thuốc điều trị, bơm xi măng sinh học...

+ Kết quả đo mật độ xương bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép trên máy đo của Osteosys/Hàn Quốc

+ Phim chụp xquang kỹ thuật số cột sống ngực, cột sống thắt lưng 2 tư thế; phân độ gãy đốt sống theo chỉ số bán định lượng của Genant theo 3 cấp độ (mức độ giảm chiều cao thân đốt sống)

+ Phim chụp MRI cột sống ngực, cột sống thắt lưng (nếu có)

Tuổi trung bình nhóm đối tượng nghiên cứu là $73,129 \pm 11,78$, dao động từ 55÷89 tuổi. Nữ giới chiếm 77,4% với thời gian mãn kinh trung bình 24,3 năm.

2. Đặc điểm gãy xương đốt sống

Bảng 2. Đặc điểm té ngã/ chấn thương của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm té ngã/ chấn thương của đối tượng nghiên cứu	n	%
Có té ngã/chấn thương nhẹ	39	62,9
Không có	23	37,1
Tổng	62	100

Có 39/62 (62,9%) bệnh nhân có té ngã và chấn thương nhẹ trong sinh hoạt trước khi gãy xương đốt sống, 23/62 (37,1%) bệnh nhân gãy xương đốt sống tự nhiên không có yếu tố té ngã trước đó.

Bảng 3. Đặc điểm gãy xương đốt sống ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm gãy xương đốt sống	Đốt sống ngực (D1-D12)		Đốt sống thắt lưng (L1-L5)		p
Số lượng đốt sống gãy trung bình	99 đốt sống gãy/ 62 bệnh nhân = 1,6 ± 0,52 (1÷4)				
Vị trí gãy đốt sống (Tổng số n = 99)	38	38,4 %	61	61,6 %	< 0,05
Phân độ gãy xương đốt sống theo chỉ số Genant	n	%	n	%	
Độ 1 (giảm chiều cao đs 20-25%)	5	27,8	30	37,0	< 0,05
Độ 2 (giảm chiều cao đs 25-40%)	9	50,0	37	45,7	> 0,05
Độ 3 (giảm chiều cao đs > 40%)	4	22,2	14	17,3	< 0,05
Tổng	18	100	81	100	
Vị trí gãy tại D12 và L1	57/99		57,6%		

- 62 bệnh nhân có tổn số 99 đốt sống gãy, số đốt sống gãy trung bình là $1,6 \pm 0,52$ (từ 1 đến 4 đốt sống gãy).

- Có 61,6 % gãy đốt sống thắt lưng, 38,4% gãy đốt sống ngực. Trong đó, gãy tại đốt sống D12 và L1 chiếm 57,6%.

- Phân mức độ GXĐS theo Genant thì chủ yếu là gãy độ 2: cs ngực 50%, tại cột sống thắt lưng 45,7%.

3. Đặc điểm lâm sàng và mật độ xương của đối tượng nghiên cứu

Bảng 4. Tỷ lệ loãng xương theo T-score tại vị trí cột sống thắt lưng của đối tượng nghiên cứu

Tỷ lệ loãng xương theo Tscore tại vị trí cột sống thắt lưng	n	%
Bình thường (Tscore ≥ -1)	1	1,6
Giảm MĐX ($-2.5 < \text{Tscore} < -1$)	21	33,9
Loãng xương (Tscore ≤ -2.5)	40	64,5
Tổng	62	100

Tỉ lệ loãng xương theo Tscore tại cột sống thắt lưng là 64,5%, tỉ lệ giảm mật độ xương là 33,9%, 1,6% mật độ xương bình thường.

Bảng 5. Đặc điểm lâm sàng và mật độ xương đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng và mật độ xương	Có		Không		p
	n	%			
Triệu chứng lâm sàng GXĐS	57/62	91,9	5/62	8,1	< 0,05
Có đo mật độ xương trước khi GXĐS	8/62	12,9	54/62	87,1	< 0,05
Mật độ xương trung bình	Nhóm gãy 1 ĐS		Nhóm gãy ≥ 2 ĐS		
	0,621 $\pm$ 0,13		0,620 $\pm$ 0,15		>0,05

- Có 91,9% bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng (đau, hạn chế vận động và/ hoặc gù cột sống); 8,1% bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng (phát hiện GXĐS qua chụp Xquang)

- 87,1% bệnh nhân khi có GXĐS mà chưa được đo mật độ xương trước đó

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mật độ xương trung bình ở bệnh nhân có GXĐS 1 đốt sống và trên 1 đốt sống.

IV. BÀN LUẬN

Trong lĩnh vực nghiên cứu về loãng xương chưa có tiêu chuẩn vàng để xác định thể nào là gãy xương đốt sống do loãng xương. Trên thực tế, bất kỳ một trường hợp gãy xương nào có liên hệ với mật độ chất khoáng trong xương (mật độ xương) thấp hơn so với trị số tham khảo quần thể đều có thể được coi là gãy xương do loãng xương. Đồng thời gãy xương do loãng xương được xác định thêm là các gãy xương do các sang chấn tối thiểu (ngã trong tư thế đứng hoặc thấp hơn). Tuy nhiên trên thực tế, chỉ có 50% số trường hợp gãy xương xảy ra ở phụ nữ có loãng xương dựa trên mật độ xương và số còn lại xảy ra ở những người chỉ giảm mật độ xương hoặc thậm chí mật độ xương bình

thường [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 62 bệnh nhân có 99 đốt sống gãy xương (Bảng 1, 3), tỉ lệ loãng xương là rất cao 64,5% (Bảng 4), tỉ lệ này cao hơn tỉ lệ loãng xương ở đối tượng khỏe mạnh chưa có gãy xương như tại Việt Nam tỉ lệ loãng xương là 30% ở phụ nữ mãn kinh trên 50 tuổi [1], tại Áo khoảng tỉ lệ loãng xương là 45% ở người ≥ 80 tuổi [9].

GXĐS do loãng xương thường có liên quan với chấn thương nhẹ hoặc tiền sử gãy xương trước đó, hoặc thậm chí không có chấn thương kèm theo. Tiền sử té ngã là một yếu tố nguy cơ của GXĐS mới, đồng thời khi có gãy xương dẫn tới bệnh nhân phải bất động, tốc độ mất xương tăng lên, chu chuyển xương tăng, dẫn tới loãng xương tăng và tăng khả năng gãy xương cho lần tiếp theo và tạo nên vòng xoắn bệnh lý [8]. Nghiên cứu của chúng tôi có 39/62 (62,9%) bệnh nhân có té ngã và chấn thương nhẹ trong sinh hoạt trước khi gãy xương đốt sống, 23/62 (37,1%) bệnh nhân gãy xương đốt sống tự nhiên không có yếu tố té ngã trước đó (Bảng 2). Như vậy, ở người cao tuổi phải rất cẩn thận với yếu tố té ngã để tránh tình trạng GXĐS, đồng thời luôn chú ý khảo sát và phát hiện

sớm tình trạng GXĐS để kịp thời điều trị tránh biến chứng cho bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 62 bệnh nhân có tổn số 99 đốt sống gãy, số đốt sống gãy trung bình là $1,6 \pm 0,52$ (từ 1 đến 4 đốt sống gãy/ 1bệnh nhân). Trong số 99 đốt sống gãy, Có 61,6 % gãy đốt sống thắt lưng, 38,4% gãy đốt sống ngực, tại vị trí đốt sống D12 và L1 chiếm 57,6%. Phân mức độ GXĐS theo Genant thì chủ yếu là gãy độ 2 (giảm chiều cao thân đốt sống từ 25 - 40%): cs ngực 50%, tại cột sống thắt lưng 45,7% (Bảng 3). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả của Waterloo và cộng sự [10]. Như vậy, vị trí gãy xương đốt sống do loãng xương chủ yếu là ở cột sống thắt lưng vùng D12-L1 là vị trí tiếp nối giữa hai độ cong của cột sống ngực và cột sống thắt lưng.

Khoảng 70-80% số bệnh nhân loãng xương bị tổn thương cột sống mà không có triệu chứng lâm sàng hoặc không được chẩn đoán cho đến tới khi có dấu hiệu phát hiện gãy xương trên Xquang hoặc bệnh nhân đến khám vì các nguyên nhân khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 87,1% bệnh nhân khi có GXĐS mà chưa được đo mật độ xương trước đó. Khi đã GXĐS, vẫn có 8,1% bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng (phát hiện GXĐS qua chụp Xquang) (Bảng 5). Theo kết quả của một số nghiên cứu khác thì tỉ lệ bệnh nhân GXĐS không có triệu chứng lên tới 15% [10]. Nhiều nghiên cứu chứng minh những phụ nữ có MĐX thấp là yếu tố nguy cơ độc lập đối với mỗi trường hợp GXĐS mới. Mối quan hệ giữa MĐX – gãy xương rõ nhất là khi đo MĐX ở đốt sống thắt lưng. Cứ thấp hơn một độ lệch chuẩn (1

SD) của MĐX đốt sống lưng thì nguy cơ gãy xương đốt sống mới tăng lên gấp 2 – 5 lần. Theo Cauley J.A và cộng sự nghiên cứu thuần tập theo dõi dọc trên 2680 phụ nữ da trắng tại Mỹ trong 15 năm, tác giả chỉ ra với sự giảm 1 độ lệch chuẩn của BMD tại cổ xương đùi làm tăng khả năng xuất hiện gãy xương ở thân đốt sống lên 1,78 lần [6]. Do vậy, khuyến cáo của các hiệp hội loãng xương trên thế giới đều khuyến nghị nên đo mật độ xương bằng phương pháp DXA cho đối tượng có nguy cơ cao như phụ nữ sau mãn kinh, đặc biệt những người trên 65 tuổi để dự báo nguy cơ gãy xương trong tương lai theo mô hình FRAX. Từ đó có biện pháp điều trị loãng xương tích cực, giảm nguy cơ gãy xương.

V. KẾT LUẬN

- Tỉ lệ loãng xương theo Tscore tại cột sống thắt lưng ở 62 bệnh nhân GXĐS là 64,5% với BMD trung bình tại cột sống là $0,619 \pm 0,10\text{g/cm}^2$. 87,1% bệnh nhân khi có GXĐS mà chưa được đo mật độ xương trước đó.

- Số đốt sống gãy trung bình là $1,6 \pm 0,52$ (từ 1 đến 4 đốt sống gãy/bệnh nhân). Có 61,6% gãy đốt sống thắt lưng, 38,4% gãy đốt sống ngực. Trong đó, gãy tại đốt sống D12 và L1 chiếm 57,6%. Chủ yếu GXĐS độ 2 theo phân độ Genant.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.

2. **Trivitayaratana W., Trivitayaratana P., and B. N.,** Quantitative morphometric analysis of vertebral fracture severity in healthy Thai (women and men). *J Med Assoc Thai*, 2005. 88(5): p. 1-7.
3. **Ross PD., Huang C., and D. JW.,** Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol*, 1995. 24(6): p. 1171-1177.
4. **Lau EM., Chan YH., and C. M.,** Vertebral deformity in chinese men: prevalence, risk factors, bone mineral density, and body composition measurements. *Calcif Tissue, Int J Epidemiol*, 2000. 66(1): p. 47-52.
5. **Lan., H.P.T.,** Chẩn đoán gãy xương đốt sống. *Thời sự y học*, 2011. 63: p. 11-16.
6. **Cauley, J.A., et al.,** Long-term risk of incident vertebral fractures. *Jama*, 2007. 298(23): p. 27617.
7. **Ryuichi Kaneko, Akira Ishikawa, Futoshi Ishii, Tsukasa Sasai, Miho Iwasawa, Fusami Mita, and Rie Moriizumi,** Commentary to Population Projections for Japan: A Supplement to Report of the 2006 Revision. *The Japanese Journal of Population*, 2009. 7(1).
8. **Kanis J.A, B.D., Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, Delmas .,** A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, 2004. 35(2): p. 375-82.
9. **Boschitsch E.P,** Age-related prevalence of osteoporosis and fragility fractures: real-world data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic, *Climacteric*. 2017 Apr; 20(2): 157-163.
10. **Waterloo S., Ahmed L. A., Center J. R. et al. (2012).** "Prevalence of vertebral fractures in women and men in the population-based Tromsø Study". *BMC musculoskeletal disorders*, 13 (1).

ĐÁNH GIÁ GIÁ TRỊ CỦA CHỈ SỐ AMSTERDAM SỬA ĐỔI DỰ BÁO NGUY CƠ LOÃNG XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Trần Thị Hằng*, Nguyễn Thị Ngọc Lan**, Lê Đình Tuấn*,
Nguyễn Thị Phi Nga***, Nguyễn Tiến Sơn***,
Vũ Thanh Bình*, Nguyễn Thị Ngọc Huyền*, Dương Huy Hoàng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá giá trị chỉ số Amsterdam sửa đổi dự báo nguy cơ loãng xương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 128 bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp đến khám và điều trị nội trú tại khoa Cơ Xương Khớp, bệnh viện Bạch Mai.

Kết quả: Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Tỷ lệ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có nguy cơ loãng xương theo chỉ số Amsterdam sửa đổi là 84,4%. Tuổi trung bình, điểm HAQ ở nhóm có nguy cơ cao hơn so với nhóm có nguy cơ thấp ($p < 0,05$).

- Tại điểm cut off 3: vị trí cột sống thắt lưng, chỉ số Amsterdam sửa đổi dự báo nguy cơ loãng xương có độ nhạy 91,57%, độ đặc hiệu 28,89%, giá trị dự đoán dương tính (PPV) 70,37%, giá trị dự đoán âm tính 65,0%, diện tích dưới đường cong ROC 0,64 (0,54 - 0,73). Tại cổ xương đùi: độ nhạy 97,44%, độ đặc hiệu 21,35%, giá trị dự đoán dương tính 35,2%, giá trị dự đoán âm tính

95,0%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,65 (0,55 - 0,74) CI 95%.

- Nếu điều chỉnh yếu tố cân nặng $< 50\text{kg}$ (thay bằng cân nặng $< 60\text{ kg}$), là một tiêu chí để tính điểm, chỉ số chỉ số Amsterdam sửa đổi có độ nhạy 89,74%, độ đặc hiệu là 35,96%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,69 (0,59 - 0,78) CI 95%.

Kết luận: Nguy cơ cao loãng xương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo chỉ số Amsterdam sửa đổi là 84,4%. Có thể áp dụng chỉ số Amsterdam sửa đổi ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp để sàng lọc những bệnh nhân có nguy cơ loãng xương cao cần được đo mật độ xương để xem xét điều trị loãng xương và dự phòng gãy xương.

Từ khóa: viêm khớp dạng thấp, chỉ số Amsterdam sửa đổi, mật độ xương.

SUMMARY

A VALUE ASSESSMENT OF MODIFIED AMSTERDAM INDEX FORECAST THE RISK FOR OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Aims: To assess the value of the modified Amsterdam index forecast the risk for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and method: A descriptive and cross-sectional study on 128 inpatients with RA

*Đại học Y Dược Thái Bình

**Đại học Y Hà Nội

***Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Lê Đình Tuấn

Email: letuan985@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

examined in Department of Rheumatology at the Bach Mai hospital.

Results: The high risk for osteoporosis according to the modified Amsterdam index was 84.4%. The mean age and HAQ score in the high-risk group was higher than the low-risk group ($p < 0.05$).

At the 3 cut-off points: at the lumbar spine femoral neck: the modified Amsterdam index provided a sensitivity (91.57%; 97.44%, respectively), a specificity (28.89%, 21.35%, respectively), a positive predictive value (70.37%, 35.2%, respectively), a negative predictive value (65.0%, 95.0%, respectively) and the area under the curve ROC (ROC AUC) (0.64 CI(0.55 - 0.73), 0.65 CI(0.55 - 0.74), respectively) for identifying osteoporosis in our study population.

While changing the threshold for weight indicator from less than 50 kg in term of scoring indicator increased the specificity up to 35.96% and ROC AUC to 0.69 with 95%CI from 0.59 to 0.78, the sensitivity reduced to 89.74%.

Conclusions: The high risk of osteoporosis interpreted by the modified Amsterdam index in patients with RA was 84.4%. It is feasible to employ the modified Amsterdam index to screen for osteoporosis among patients with RA in order to consequently measure bone mineral density for further intervention.

Keywords: rheumatoid arthritis (RA), the modified Amsterdam index, bone mineral density.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương (LX) là một bệnh lý của xương đặc trưng bởi sự giảm khối lượng xương, tổn thương vi cấu trúc xương và tăng nguy cơ gãy xương. Loãng xương chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như: tuổi, giới, hormon, chế độ sinh hoạt, luyện tập, chiều

cao, cân nặng, một số thuốc, một số bệnh mạn tính, trong đó có bệnh viêm khớp dạng thấp (VKDT)... Việc đánh giá mật độ xương ở những bệnh nhân này là rất cần thiết để phát hiện sớm tình trạng loãng xương và điều trị dự phòng biến chứng [1]. Đo mật độ xương (BMD) sử dụng tia X năng lượng kép (DEXA) là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán loãng xương, nó cũng là một yếu tố dự báo chính nguy cơ gãy xương [4]. Tuy nhiên, tỷ lệ VKDT trong dân số nói chung là cao nên việc thực hiện DEXA trên mỗi bệnh nhân chưa phổ biến [1], [2]. Năm 1998, Lems WF và Dijkmans đề xuất chỉ số Amsterdam dựa trên 3 yếu tố nguy cơ lâm sàng: Tuổi, tình trạng viêm và bất động ở bệnh nhân VKDT [2]. Năm 2002, Haugeberg và cộng sự đề xuất sửa đổi chỉ số Amsterdam ở bệnh nhân VKDT Na Uy dựa trên 5 tiêu chí: tuổi, cân nặng, tình trạng viêm, bất động và sử dụng glucocorticoid [7], chỉ số này có độ nhạy (82%), độ đặc hiệu chấp nhận được (45%), được áp dụng cho tất cả bệnh nhân VKDT, là một công cụ chính xác hơn để xác định bệnh nhân VKDT có nguy cơ loãng xương cao cần được đo mật độ xương. Tại Việt Nam, hiện nay chưa có công trình nào nghiên cứu về chỉ số Amsterdam sửa đổi ở bệnh nhân VKDT. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: đánh giá giá trị chỉ số AMSTERDAM sửa đổi dự báo nguy cơ loãng xương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 128 bệnh nhân VKDT.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987, điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ

tháng 11/2014 đến hết tháng 7 năm 2015, bệnh nhân chưa được điều trị loãng xương, được đo MĐX bằng phương pháp DEXA. Chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ năm 1987 (ACR 1987) [1]:

1. Thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài trên một giờ.

2. Viêm ít nhất 3 trong số 14 khớp sau: ngón gần, bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân (hai bên), thời gian diễn biến ít nhất phải 6 tuần.

3. Trong số khớp viêm có ít nhất một khớp thuộc các vị trí sau: ngón gần, bàn ngón tay, cổ tay.

4. Có tính chất đối xứng.

5. Hạt dưới da.

6. Yếu tố dạng thấp huyết thanh (kỹ thuật đạt độ đặc hiệu 95%) dương tính.

7. Xquang điển hình ở khối xương cổ tay (hình bào mòn, mất chất khoáng đầu xương).

Chẩn đoán xác định VKDT khi có ít nhất 4 trong số 7 tiêu chuẩn. bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân thu thập đủ chỉ tiêu nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân đã hoặc đang điều trị loãng xương, mắc bệnh ác tính, có bệnh lý khác liên quan đến chuyển hóa xương: cường giáp trạng, cường cận giáp trạng tiên phát, cắt bỏ buồng trứng, bệnh Cushing, suy thận mạn, đái tháo đường, hội chứng kém hấp thu, cắt dạ dày, ruột; mất trí nhớ hoặc trí nhớ kém ảnh hưởng đến quá trình thu thập thông tin.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu, mô tả, cắt ngang.

- Cỡ mẫu toàn bộ được chọn theo phương pháp tích lũy thuận tiện

- Hồi bệnh và thăm khám lâm sàng: tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, tính BMI.

+ Tình trạng bất động: đánh giá bằng thang điểm HAQ tại thời điểm lúc thăm khám, thang điểm gồm 8 mục (bao gồm: mặc quần áo, sự trở dậy, ăn uống, đi bộ, vệ sinh thân thể, tắm rửa, cầm nắm vãn, các hoạt động thường ngày), điểm dao động cho mỗi hoạt động từ 0-3 điểm, bệnh nhân có điểm số càng cao thì mức độ khuyết tật càng nặng [1].

+ Tình trạng viêm: được xác định bằng tốc độ máu lắng giờ đầu >20mm.

+ Sử dụng thuốc glucocorticoid trong tiền sử hoặc hiện tại: thời gian dùng thuốc và liều lượng được quy đổi ra prednisolone/24h, liều dùng $\geq 5\text{mg}/24\text{h}$ [5].

- Đo MĐX: sử dụng máy Hologic, đo MĐX bằng phương pháp đo hấp thụ tia X năng lượng kép (DEXA), thực hiện tại trung tâm Y học hạt nhân bệnh viện Bạch Mai, đo tại cột sống thắt lưng (CSTL) và cổ xương đùi (CXĐ), tính các chỉ số T-score, Z-score, đọc kết quả do các Bác sỹ chuyên khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai đọc. Tiêu chuẩn chẩn đoán giảm MĐX, loãng xương theo WHO (1994) dựa vào T-score theo phương pháp đo bằng máy DEXA tại CSTL và CXĐ [2]:

Bình thường: $T - \text{score} \geq -1,0$,

Giảm MĐX xương: $-2,5 < T - \text{score} < -1,0$,

Loãng xương: $T - \text{score} \leq -2,5$

- Áp dụng chỉ số Amsterdam sửa đổi phân tầng nguy cơ loãng xương ở bệnh nhân VKDT [7], [8]:

Bảng tiêu chuẩn của chỉ số Amsterdam sửa đổi đánh giá nguy cơ loãng xương

Chỉ số Amsterdam sửa đổi		
STT	Các tiêu chí	Điểm
1.	Tuổi (nữ > 50 tuổi, nam > 60 tuổi)	1
2.	Trọng lượng < 60 kg	1
3.	Tình trạng viêm (máu lắng giờ đầu > 20mm)	1
4.	Bất động (tính điểm theo thang điểm HAQ $\geq 1,25$ điểm)	1
5.	Sử dụng Glucocorticoid (tiền sử hoặc hiện tại có sử dụng)	1
Nguy cơ loãng xương cao: điểm AMSTERDAM sửa đổi ≥ 3		
Nguy cơ loãng xương thấp: điểm AMSTERDAM sửa đổi < 3		

- Đánh giá mức độ phù hợp của chỉ số AMSTERDAM sửa đổi so với đo MĐX bằng phương pháp DEXA: dựa theo độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính (PPV), giá trị dự đoán âm tính (NPV), diện tích dưới đường cong ROC tại vị trí CSTL và CXĐ.

3. Xử lý số liệu: xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($X \pm SD$) được áp dụng đối với biến định lượng hoặc dưới dạng tỉ lệ % hay tần

suất với biến định tính. Mức ý nghĩa thống kê được tính ở mức 95% hoặc 99%, khoảng tin cậy cũng được tính trong khoảng 95% hoặc 99%. Phân tích đơn biến sử dụng kiểm định ANOVA so sánh giá trị trung bình đối với các biến định lượng, sử dụng kiểm định χ^2 so sánh tỷ lệ % đối với các biến định tính. Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của phương pháp chẩn đoán, vẽ đường cong ROC của chỉ số Amsterdam sửa đổi.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ
Giới	Nam	20	15,6
	Nữ	108	84,4
Tuổi trung bình (năm)		57,4 $\pm$ 10,0	
Thời gian mắc bệnh trung bình (năm)		4,24 $\pm$ 5,11	
Cân nặng < 60 (kg)		113	88,3
Có sử dụng glucocorticoid		90	70,3
Điểm HAQ trung bình (điểm)		1,63 $\pm$ 0,75	
CXĐ	Giảm MĐX	62	48,4
	LX	39	30,5
CSTL	Giảm MĐX	31	24,2
	LX	83	64,8
Có nguy cơ cao bị LX theo chỉ số Amsterdam sửa đổi		108	84,4

Nhận xét: tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là: $57,4 \pm 10,0$ năm. Tỷ lệ bệnh nhân bị giảm MĐX, loãng xương tại vị trí CSTL lần lượt là 24,2% và 64,8%, ở CXĐ là 48,4% và 30,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ bị loãng xương cao theo chỉ số Amsterdam sửa đổi chiếm tỷ lệ 84,4%.

Bảng 2. Đặc điểm BMD, điểm T-score và Z-score ở cổ xương đùi và cột sống thắt lưng ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao - thấp bị loãng xương theo chỉ số Amsterdam sửa đổi

Đặc điểm		Chỉ số Amsterdam sửa đổi		p
		Nguy cơ cao (n = 108)	Nguy cơ thấp (n = 20)	
BMD	CSTL ($\bar{X} \pm SD$)	$0,715 \pm 0,136$	$0,866 \pm 0,19$	<0,05
	CXĐ ($\bar{X} \pm SD$)	$0,699 \pm 0,143$	$0,855 \pm 0,15$	<0,05
T-score	CSTL ($\bar{X} \pm SD$)	$-2,984 \pm 1,179$	$-1,805 \pm 1,792$	<0,05
	CXĐ ($\bar{X} \pm SD$)	$-2,043 \pm 1,173$	$-0,91 \pm 1,148$	<0,05
Z-score	CSTL ($\bar{X} \pm SD$)	$-1,737 \pm 1,126$	$-1,235 \pm 1,758$	<0,05
	CXĐ ($\bar{X} \pm SD$)	$-1,168 \pm 1,154$	$-0,52 \pm 1,142$	<0,05
Loãng xương [n(%)]	Có (n = 88)	81 (75,0)	7 (35,0)	<0,05
	Không (n = 40)	27 (25,0)	13 (65,0)	

Nhận xét: mật độ xương, điểm Tscore và điểm Zscore trung bình tại CSTL và CXĐ của nhóm nguy cơ cao thấp hơn nhóm nguy cơ thấp và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ LX ở nhóm có nguy cơ cao theo chỉ số Amsterdam sửa đổi (75,0%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có nguy cơ thấp (35,0%), ($p < 0,05$).

Bảng 3. Liên quan giữa chỉ số Amsterdam sửa đổi với các yếu tố nguy cơ loãng xương

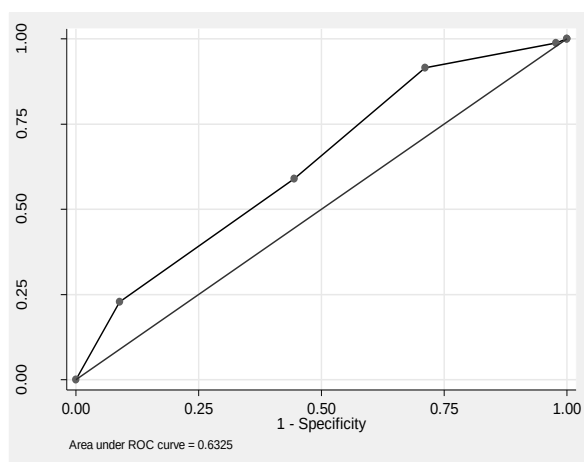
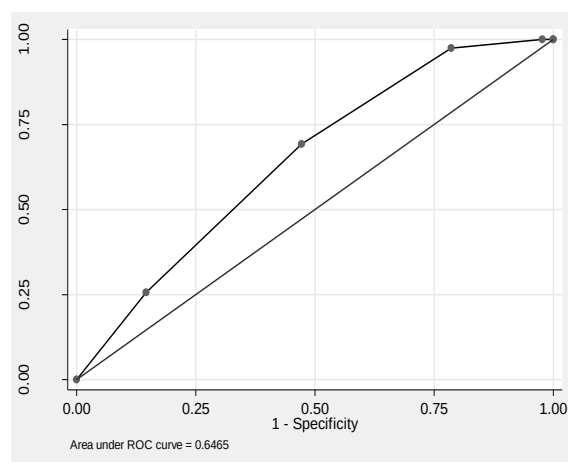
Đặc điểm		Chỉ số Amsterdam sửa đổi		p
		Nguy cơ cao (n = 108)	Nguy cơ thấp (n = 20)	
Tuổi (năm)		$58,77 \pm 10,03$	$50,2 \pm 6,82$	<0,05
Máu lắng 1h (mm)		$59 \pm 24,77$	$62 \pm 26,76$	>0,05
Tình trạng bất động theo điểm HAQ (điểm)		$1,78 \pm 0,71$	$1,07 \pm 0,62$	<0,05
Dùng glucocorticoid	Có	74,1%	50,0%	<0,05
	Không	25,9%	50,0%	

Nhận xét: tuổi trung bình, điểm HAQ ở nhóm có nguy cơ cao cao hơn so với nhóm có nguy cơ thấp ($p < 0,05$). Máu lắng 1h trung bình ở nhóm nguy cơ cao thấp hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm có nguy cơ thấp ($p > 0,05$).

Bảng 4. Giá trị của chỉ số Amsterdam sửa đổi so với T- score $\leq -2,5$

Vị trí	Điểm Amsterdam	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95% CI)	P
CSTL	≥ 1	100	0	64,8	0	0,64 (0,54 - 0,73)	<0,05
	≥ 2	98,8	2,22	65	50		
	≥ 3	91,57	28,89	70,37	65		
	≥ 4	59,04	55,56	71	42,4		
	≥ 5	22,89	91,11	82,6	39,04		
CXĐ	≥ 1	100	0	30,5	0	0,65 (0,55 - 0,74)	<0,05
	≥ 2	100	2,25	30,95	100		
	≥ 3	97,44	21,35	35,2	95		
	≥ 4	69,23	52,81	39,13	79,66		
	≥ 5	25,64	85,39	43,48	72,38		

Nhận xét: tại điểm cut off 3: vị trí CSTL, chỉ số Amsterdam sửa đổi dự báo nguy cơ loãng xương có độ nhạy 91,57%, độ đặc hiệu 28,89%, giá trị dự đoán dương tính (PPV) 70,37%, giá trị dự đoán âm tính (NPV) 65%. Tại CXĐ: độ nhạy 97,44%, độ đặc hiệu 21,35%, giá trị dự đoán dương tính 35,2%, giá trị dự đoán âm tính 95%.

**CSTL****CXĐ**

Biểu đồ 2. Đường cong ROC của chỉ số Amsterdam sửa đổi tại vị trí cột sống thắt lưng và cổ xương đùi

Nhận xét: diện tích dưới đường cong ROC tại vị trí CSTL 0,64 (0,54 - 0,73), CXĐ 0,65 (0,55 - 0,74) CI 95%.

Bảng 5. Giá trị của chỉ số Amsterdam sửa đổi khi thay đổi điểm cut off cân nặng < 60kg tại cổ xương đùi trong dự báo nguy cơ loãng xương

Điểm cut off	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95% CI)	P
55 kg	92,31	25,84	35,3	88,5	0,65 (0,55 - 0,74)	<0,05
50 kg	89,74	35,96	38,04	88,89	0,69 (0,59 - 0,78)	

Nhận xét:

- Tại điểm cut off cân nặng 55kg, chỉ số Amsterdam sửa đổi có độ nhạy trong dự báo nguy cơ loãng xương là 92,31%, độ đặc hiệu 25,84%, PPV 35,3%, NPV 88,5%, diện tích dưới đường cong ROC 0,65 (0,55 - 0,74) CI 95%.

- Cut off cân nặng 50kg, chỉ số Amsterdam sửa đổi có độ nhạy trong dự báo nguy cơ loãng xương giảm xuống 89,74%, nhưng độ đặc hiệu tăng lên 35,96%, PPV 38,04%, NPV 88,89%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,69 (0,59 - 0,78) CI 95%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, thấy có 108 bệnh nhân có nguy cơ loãng xương cao chiếm tỷ lệ 84,4%, 20 bệnh nhân có nguy cơ thấp chiếm tỷ lệ 15,6%. Đồng thời, tỷ lệ loãng xương ở nhóm nguy cơ cao cao hơn tỷ lệ loãng xương ở nhóm có nguy cơ thấp, mật độ xương trung bình, chỉ số Tscore trung bình tại vị trí cột sống thắt lưng và cổ xương đùi ở nhóm nguy cơ cao thấp hơn nhóm nguy cơ thấp ($p < 0,05$), chỉ số Zscore trung bình tại vị trí CSTL và CXĐ ở nhóm nguy cơ cao thấp hơn nhóm có nguy cơ thấp. Kết quả này tương tự tác giả Carmen Gómez-Vaquero nghiên cứu trên 65 bệnh nhân nam VKDT có 38 bệnh nhân (59%) có nguy cơ

loãng xương cao theo chỉ số Amsterdam sửa đổi [3].

Áp dụng chỉ số Amsterdam sửa đổi tại điểm cut off 3 trên 128 bệnh nhân nghiên cứu tại vị trí CXĐ chúng tôi tìm thấy độ nhạy 97,44%, độ đặc hiệu 21,35%, giá trị dự đoán dương tính 35,2%, giá trị dự đoán âm tính 95%. Diện tích dưới đường cong AUC 0,64 (0,55 - 0,73) CI 95%. Kết quả nghiên cứu này thấy độ nhạy rất cao nhưng độ đặc hiệu thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả khác. G Haugeberg [7] cho thấy độ nhạy 82%, độ đặc hiệu 45%, giá trị đoán dương tính 29%, giá trị dự đoán âm tính 90%. Nghiên cứu của Carmen Gómez-Vaquero và cộng sự [3], chỉ số Amsterdam sửa đổi cho kết quả khá cao: độ nhạy là 90%, độ đặc hiệu 47%. Nghiên cứu của Caroline Brand và CS thực hiện trên 127 phụ nữ sau mãn kinh Úc với bệnh VKDT xác định chỉ số này cho kết quả khá tốt đạt được độ nhạy 78% và độ đặc hiệu chấp nhận được 44% [4]. Theo tác giả Gonzalez-Lopez L [6] nghiên cứu trên 191 bệnh nhân nữ VKDT Mexico chỉ số này có độ nhạy 56% và độ đặc hiệu 70%. Có sự khác nhau giữa nghiên cứu này với nghiên cứu của các tác giả khác có thể do nhiều yếu tố khác nhau trong các nghiên cứu, như cách chọn mẫu nghiên cứu, tuổi bệnh nhân, thời gian bị bệnh, tình trạng sử dụng thuốc glucocorticoid... Hơn nữa, đối tượng nghiên

cứu này là các bệnh nhân VKDT đang được điều trị đợt cấp tại bệnh viện các triệu chứng lâm sàng của VKDT là khá điển hình có thể làm ảnh hưởng đến các triệu chứng liên quan đến loãng xương. Đồng thời, nghiên cứu này là nghiên cứu cắt ngang nên có những hạn chế chỉ đánh giá hiệu quả hoạt động các yếu tố nguy cơ loãng xương tại một thời điểm cụ thể khi bệnh nhân có đợt tiến triển của bệnh VKDT phải nhập viện để điều trị. Do đó, những bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh mạnh hơn, điểm HAQ cao hơn và chỉ số độ đặc hiệu để chẩn đoán của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả nước ngoài... Đặc biệt, cân nặng < 60 kg là 1 tiêu chí được tính điểm của chỉ số Amsterdam sửa đổi đã được áp dụng trong nghiên cứu của các tác giả trên những bệnh nhân ở châu Âu, châu Mỹ nhưng có lẽ tiêu chí này chưa phù hợp đối với người Việt Nam. Phần lớn chúng ta có cân nặng thấp kể cả trên những người khỏe mạnh không có yếu tố nguy cơ loãng xương. Trong nghiên cứu của này có tới 88,28% bệnh nhân có cân nặng < 60 kg, một trong những tiêu chí gần như luôn luôn có mặt và do đó không hữu ích. Vì vậy nên điều chỉnh yếu tố cân nặng để tiêu chí này có thể áp dụng phù hợp đối với bệnh nhân VKDT Việt Nam.

Nếu điều chỉnh cut off cân nặng xuống 55kg, có 100 bệnh nhân có cân nặng < 55 kg chiếm 78,13%, chỉ số Amsterdam sửa đổi có độ nhạy 92,31%, độ đặc hiệu 25,84%, PPV 35,3%, NPV 88,5%, diện tích dưới đường cong ROC 0,65 (0,55 – 0,74) CI 95% (bảng 3.21). Nếu cut off cân nặng là 50 kg, có 63 bệnh nhân có cân nặng < 50 kg chiếm 49,22%. Chỉ số Amsterdam sửa đổi có độ nhạy giảm xuống 89,74%, nhưng độ đặc hiệu tăng lên 35,96%, PPV 38,04%, NPV 88,89%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,69 (0,59 – 0,78) CI 95%. Kết quả nghiên

cứu cho thấy, tỷ lệ chẩn đoán nguy cơ loãng xương theo chỉ số Amsterdam sửa đổi có độ nhạy cao, tuy nhiên, độ đặc hiệu lại thấp, điều này có thể do đánh giá theo chỉ số Amsterdam sửa đổi chỉ dựa trên các dấu hiệu lâm sàng (hoặc cách khám lâm sàng) mà không sử dụng phương pháp đo mật độ xương, do đó những triệu chứng này có thể trùng lặp với các bệnh lý khác của bệnh xương khớp (VKDT, loãng xương, thoái hóa...). Do vậy, chỉ số Amsterdam sửa đổi sẽ có vai trò quan trọng trong việc sàng lọc sớm loãng xương ở cộng đồng mà không có điều kiện để đo mật độ xương.

Như vậy, tại 3 điểm cut off của cân nặng thì điểm cut 50kg (những bệnh nhân có cân nặng < 50 kg được tính 1 điểm của chỉ số Amsterdam sửa đổi), thì chỉ số này có diện tích đường cong lớn nhất, do đó tiêu chí này sẽ phù hợp hơn đối với bệnh nhân VKDT Việt Nam. Kết quả này cho thấy chỉ số Amsterdam sửa đổi là một phương pháp sàng lọc để quyết định những bệnh nhân VKDT có nguy cơ loãng xương cao cần được đo mật độ xương; độ nhạy và giá trị dự đoán âm tính thu được có vẻ chấp nhận được trong thực hành lâm sàng cung cấp một công cụ thiết thực cho các bác sỹ để xác định những bệnh nhân VKDT có nguy cơ loãng xương cao cần được đo mật độ xương cho mục đích chẩn đoán để điều trị, hạn chế biến chứng gãy xương. Độ đặc hiệu và giá trị dự đoán âm tính là thấp, có thể phản ánh một thực tế rằng nhiều yếu tố đóng vai trò trong sinh bệnh học của bệnh loãng xương ở bệnh nhân VKDT.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 128 bệnh nhân VKDT tại bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ bệnh nhân VKDT có nguy cơ loãng xương theo chỉ số Amsterdam sửa đổi là 84,4%. Tuổi trung bình, điểm HAQ ở nhóm có nguy cơ cao cao hơn so với nhóm có nguy cơ thấp ($p < 0,05$).

- Tại điểm cut off 3: vị trí CSTL, chỉ số Amsterdam sửa đổi dự báo nguy cơ loãng xương có độ nhạy 91,57%, độ đặc hiệu 28,89%, giá trị dự đoán dương tính (PPV) 70,37%, giá trị dự đoán âm tính (NPV) 65%, diện tích dưới đường cong ROC 0,64 (0,54 - 0,73). Tại CXĐ: độ nhạy 97,44%, độ đặc hiệu 21,35%, giá trị dự đoán dương tính 35,2%, giá trị dự đoán âm tính 95%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,65 (0,55 - 0,74) CI 95%.

- Nếu điều chỉnh yếu tố cân nặng $< 50\text{kg}$ (thay bằng cân nặng $< 60\text{ kg}$), là một tiêu chí để tính điểm, chỉ số chỉ số Amsterdam sửa đổi có độ nhạy 89,74%, độ đặc hiệu là 35,96%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,69 (0,59 - 0,78) CI 95%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Ân**, (1998), Bệnh thấp khớp. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. **Nguyễn Thị Ngọc Lan** (2010), "Bệnh học cơ xương khớp nội khoa", Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Hà Nội.
3. **Carmen Gómez-Vaquero, Dolors Martínez, Aguila et al** (2007), "Evaluation of Two Proposals Based on Clinical Factors for Selecting Male Patients With Rheumatoid Arthritis That Should Undergo a Bone Densitometry" *Reumatología Clínica*, 3(2): 63-6.
4. **Caroline Brand C, Lowe A, Hall S** (2008), "The utility of clinical decision tools for diagnosing osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis", *BMC Musculoskeletal Disord.* 9:13 (doi: 10.1186/1471-2474-9-13).
5. **Dunne, C.A., C.J. Moran, and P.W. Thompson** (1995), "The effect of regular intramuscular corticosteroid therapy on bone mineral density in rheumatoid patients". *Scand J Rheumatol*, 24(1): 48-9.
6. **Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Vega-Lopez A, et al**, (2012), "Performance of risk indices for identifying low bone mineral density and osteoporosis in Mexican Mestizo women with rheumatoid arthritis". *J Rheumatol*, 34: 247-53.
7. **Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al.** (2002), "Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: Do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register", *Ann Rheum Dis*; 61: 1085-9.
8. **Nolla JM, Fiter J, Gomez-Vaquero et al.** (2001), "Value of clinical factors in selecting postmenopausal women with rheumatoid arthritis for bone densitometry". *Ann Rheum Dis*; 60: 799-801.

KHẢO SÁT MẬT ĐỘ KHOÁNG XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN NỮ THOÁI HÓA KHỚP GỐI SAU MÃN KINH

Nguyễn Thị Thanh Mai*, Lê Thị Hải Hà*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ loãng xương và một số yếu tố liên quan đến mật độ khoáng xương ở các bệnh nhân nữ sau mãn kinh bị thoái hóa khớp gối. **Đối tượng và phương pháp:** 77 bệnh nhân nữ thoái hóa khớp gối nguyên phát đã mãn kinh. Đo mật độ khoáng xương bằng phương pháp DEXA trên máy HOLOGIC. **Kết quả:** Mật độ khoáng xương tại cột sống là $0,78 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ và cổ xương đùi là $0,76 \pm 0,14 \text{ g/cm}^2$, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Mật độ khoáng xương cổ xương đùi trong nhóm BMI bình thường thấp hơn trong nhóm thừa cân - béo phì. **Kết luận:** Mật độ khoáng xương cột sống hoặc cổ xương đùi cũng có tương quan nghịch mức độ chặt với tuổi, không tương quan với BMI.

Từ khóa: Thoái hóa khớp gối, mật độ khoáng xương, phụ nữ sau mãn kinh.

SUMMARY

BONE MINERAL DENSITY IN THE POSTMENOPAUSAL FEMALE WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Objectives: To determine the prevalence of osteoporosis and some factors related to bone mineral density in postmenopausal female patients with knee osteoarthritis. **Subjects and methods:** 77 female patients with primary knee osteoarthritis have had menopause. Measure

bone mineral density using DEXA on Hologic. **Results:** Bone mineral density in the spine was $0.78 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ and the femoral neck was $0.76 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2$, the difference was not statistically significant. The femoral neck mineral density in the normal BMI group was lower than in the overweight-obese group. **Conclusion:** Spinal or femoral neck mineral density was strongly negative correlated with age, did not correlate with BMI.

Keywords: Knee Osteoarthritis, bone mineral density, postmenopausal female.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp là bệnh rất phổ biến, ảnh hưởng đến khoảng 15% dân số. thoái hóa khớp là hậu quả hao mòn cơ học trong tiến trình lão hóa thông thường tương tác với các yếu tố viêm mạn tính cấp độ thấp. Sau khi đạt đỉnh vào tuổi trưởng thành, mật độ khoáng xương cũng giảm dần theo tuổi và đặc biệt giảm mạnh ở phụ nữ sau mãn kinh. Giảm mật độ khoáng xương của xương dưới sụn giúp hấp thụ Shock tốt hơn bình thường, giúp bảo vệ sụn khớp. Một số nghiên cứu thấy ở nhóm có mật độ khoáng xương cao thì có tỉ lệ thoái hóa khớp cao hơn nhóm bình thường, trong khi nghiên cứu khác lại thấy mật độ khoáng xương ở nhóm thoái hóa khớp cao hơn nhóm chứng cùng tuổi. Trọng lượng cơ thể thấp là yếu tố nguy cơ của loãng xương, vậy béo phì liệu có là yếu tố bảo vệ?

Mối quan hệ giữa loãng xương – thoái hóa khớp gối là mối quan hệ tương tác đa

*Bệnh viện Bạch Mai.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Mai
Email: maibmh@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

chiều, phức tạp. Nghiên cứu mối liên quan giữa mật độ khoáng xương và thoái hóa khớp là cần thiết. vì vậy chúng tôi bước đầu tiến hành đề tài “Khảo sát mật độ khoáng xương ở bệnh nhân nữ thoái hóa khớp gối sau mãn kinh” nhằm mục tiêu: Đánh giá một số yếu tố liên quan đến mật độ khoáng xương ở các bệnh nhân nữ sau mãn kinh bị thoái hóa khớp gối.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng:

Bệnh nhân nữ đã mãn kinh khám ngoại trú tại khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu bệnh viện Bạch Mai từ 01/2018 đến 6/2019. Chẩn đoán thoái hóa khớp gối nguyên phát theo ACR 1991, có giai đoạn 1-3, đồng ý tham gia nghiên cứu. Các bệnh nhân không có tiền sử dùng corticoid.

2.2. Phương pháp:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu thuận tiện gồm 77 bệnh nhân nữ đã mãn kinh

- Đo mật độ khoáng xương bằng máy Hologic, theo phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DEXA: Dual energy X ray absorptiometry) tại vùng cổ xương đùi, tam giác Ward, mẫu chuyển lớn và các đốt sống thắt lưng từ L1 đến L4. Mật độ xương (BMD-Bone Mineral Density) tính bằng g/cm².

2.3. Xử lý số liệu:

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học với phần mềm SPSS 20.0, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn và tỉ lệ phần trăm (%), kiểm định bằng Chi bình phương. Hệ số tương quan “r” đánh giá hệ số tương quan giữa các biến liên tục. Nếu biến số phân theo quy luật phân bố chuẩn sẽ kiểm định mối tương quan Pearson, nếu biến không tuân theo quy luật phân bố chuẩn thì kiểm định phi tham số Pearman.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Tiêu chí	$\bar{X} \pm SD$	Min – max
Tuổi (năm)	59,4 ± 7,7	45,0 – 78,0
Chiều cao (cm)	152,5 ± 6,4	133,5 - 177,0
Cân nặng (kg)	56,4 ± 8,8	37,0 – 83,0
Vòng eo (cm)	72,8 ± 5,2	60,0 - 83,0
BMI (kg/m ²)	24,2 ± 2,9	18,1 - 32,5
	BMI < 23	27 (35,1%)
	BMI ≥ 23	50 (64,9%)

Tuổi trung bình 59,4 ± 7,7 năm. BMI trung bình 24,2 ± 2,9 kg/m², trong đó 35,1% có BMI bình thường.

Bảng 3.2. Kết quả mật độ khoáng xương ở cột sống và cổ xương đùi

	Min - max	$\bar{X} \pm SD$	p > 0,05
BMD cột sống (g/cm ²)	0,53 - 1,16	0,78 ± 0,13	
BMD cổ xương đùi (g/cm ²)	0,15 - 1,06	0,76 ± 0,14	

Không khác biệt về mật độ khoáng xương giữa vùng cổ xương đùi và cột sống.

Bảng 3.3. Phân bố tỉ lệ loãng xương theo T-score

Phân loại T-score (n = 77)	T-score cột sống	T-score cổ xương đùi	Kết luận chung
Bình thường (Tscore ≥ -1)	12 (15,6%)	26 (33,8%)	10 (13,0%)
Giảm mật độ khoáng xương ($-2,5 < \text{Tscore} < -1$)	26 (33,8%)	38 (49,4%)	27 (35,1%)
Loãng xương (Tscore $\leq -2,5$)	39 (50,6%)	13 (16,9%)	40 (51,9%)

Có 51,9% bệnh nhân thoái hóa khớp gối mắc loãng xương, 13,0% có mật độ khoáng xương bình thường.

Bảng 3.4. So sánh mật độ khoáng xương giữa nhóm bình thường và thừa cân-béo phì

Phân độ BMI	Bình thường (n = 27)	Thừa cân - béo phì (n = 50)	p
BMD cột sống (g/cm^2)	$0,75 \pm 0,12$	$0,80 \pm 0,14$	$> 0,05$
BMD cổ xương đùi (g/cm^2)	$0,71 \pm 0,14$	$0,78 \pm 0,12$	$< 0,05$

Tại vị trí cột sống, giá trị mật độ khoáng xương không khác biệt giữa hai nhóm: nhóm bình thường và nhóm thừa cân - béo phì. Tại vị trí cổ xương đùi, giá trị mật độ khoáng xương trong nhóm BMI bình thường thấp hơn nhóm thừa cân - béo phì.

Bảng 3.5. Mối tương quan giữa mật độ khoáng xương với một số yếu tố

Tiêu chí	BMD cột sống (g/cm^2)		BMD cổ xương đùi (g/cm^2)	
	r	p	r	p
BMD cổ xương đùi (g/cm^2)	0,691	$< 0,001$		
Tuổi (năm)	- 0,570	$< 0,001$	- 0,551	$< 0,001$
BMI (kg/m^2)	0,106	$> 0,05$	0,161	$> 0,05$
Vòng eo (cm)	0,410	$> 0,05$	0,024	$> 0,05$
Vòng hông (cm)	0,298	$< 0,01$	0,236	$< 0,05$

Mật độ khoáng xương vùng cột sống tương quan thuận mức độ chặt với mật độ khoáng xương vùng cổ xương đùi. Mật độ khoáng xương cột sống hoặc cổ xương đùi cùng có tương quan nghịch mức độ chặt với tuổi, không tương quan với BMI, tương quan thuận mức độ lỏng với vòng hông.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung (tuổi, BMI)

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng bậc nhất đối với thoái hóa khớp gối, tỉ lệ thoái hóa khớp tăng theo tuổi ở tất cả các vị trí khớp, tuy nhiên thoái hóa khớp

không phải là hệ quả tất yếu của lão hóa, tuổi chỉ làm các mô khớp dễ bị tổn thương hơn. 77 nữ bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là $59,4 \pm 7,7$, thấp nhất là 45 tuổi, cao nhất là 78 tuổi. Kết quả của chúng tôi tương tự nhiều kết quả của một số

tác giả trong, ngoài nước khi nghiên cứu về thoái hóa khớp của Phạm Hoài Thu và Bùi Hải Bình

Cùng với tuổi, tình trạng thừa cân - béo phì là một yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến thoái hóa khớp gối có triệu chứng. Béo phì gây thoái hóa khớp gối thông qua cơ chế tăng tải trọng cơ học và phản ứng viêm mạn tính cấp độ thấp. Tuổi, giới là những yếu tố nguy cơ không thể thay đổi nhưng thừa cân, béo phì là yếu tố nguy cơ có thể thay đổi. Theo Hồ Phạm Thục Lan và cs [1], tỉ lệ thoái hóa khớp gối ở nhóm có BMI > 25kg/m² cao gấp 2 lần so với nhóm có BMI dưới 18,5 kg/m² và cứ tăng mỗi đơn vị BMI thì nguy cơ thoái hóa khớp gối tăng 14%. Năm 2016, theo dõi 1746061 đối tượng trong khoảng 4,45 năm, Reyes C. và cs [2] thấy thừa cân, béo phì làm tăng tỉ lệ thoái hóa khớp ở cả ba vị trí khớp háng, bàn tay và đặc biệt là khớp gối. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BMI trung bình là $24,2 \pm 2,9$ kg/m², dao động từ 18,5 - 32,5 kg/m²; trong đó bệnh nhân thừa cân - béo phì chiếm tỉ lệ cao là 64,9% (Bảng 3.1).

4.2. Đặc điểm mật độ khoáng xương và tỷ lệ loãng xương

Đo mật độ khoáng xương bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA - Dual Xray Absorbtion) cho biết mật độ chất khoáng trong mô xương trên đơn vị diện tích (g/cm²) [3]; mật độ khoáng xương phản ánh sức mạnh của xương, khoảng 80% sức bền của xương. Theo WHO, tiêu chuẩn vàng chẩn đoán loãng xương khi có ít nhất tại 1 trong 2 vị trí đo có T-score $\leq -2,5$, bằng phương pháp DEXA.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi ở 77 bệnh nhân nữ thoái hóa khớp gối đã mãn kinh, mật độ khoáng xương cột sống thắt lưng trung bình $0,78 \pm 0,13$ g/cm², trong đó mật độ khoáng xương thấp nhất 0,53 g/cm², cao nhất 1,16g/cm². Mật độ khoáng xương cổ xương đùi trung bình $0,76 \pm 0,14$ g/cm², mật độ khoáng xương thấp nhất 0,15g/cm², cao nhất 1,06g/cm². Mật độ khoáng xương vùng cổ xương đùi và cột sống không khác biệt.

Trong nghiên cứu chúng tôi, 51,9% bệnh nhân nữ thoái hóa khớp gối bị loãng xương và 13,0% có mật độ khoáng xương bình thường, tuy nhiên với khuôn khổ nghiên cứu này không cho phép chúng tôi kết luận về tỉ lệ loãng xương ở các nữ bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Kết quả nghiên cứu mật độ khoáng xương cổ xương đùi phù hợp với kết quả nghiên cứu Đặng Hồng Hoa 2007 khi nghiên cứu 504 phụ nữ cũng tại Hà Nội tuổi từ 20 đến 84, mật độ khoáng xương trung bình vùng cổ xương đùi $0,76 \pm 0,15$ g/cm², tỷ lệ loãng xương cổ xương đùi là 23,1%.

4.3. Liên quan giữa mật độ khoáng xương và một số yếu tố

Tình trạng loãng xương là hậu quả của nhiều yếu tố tác động qua lại như tuổi, giới tính, tình trạng mãn kinh chế độ dinh dưỡng, hút thuốc lá, nghiện rượu, vận động thể dục thể thao, béo phì, sử dụng thuốc... Chúng tôi đã tiến hành khảo sát mật độ khoáng xương tại cột sống và vùng cổ xương đùi ở 77 đối tượng nữ thoái hóa khớp gối đã mãn kinh. Kết quả được trình bày trong Bảng 3.3 cho thấy mật độ khoáng xương vùng cổ xương đùi ở nhóm thừa cân - béo phì ($0,78 \pm 0,12$ g/cm²) cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm BMI bình thường ($0,71 \pm$

0,14 g/cm²), ($p < 0,05$). BMI thấp là một yếu tố nguy cơ của loãng xương nhưng BMI cao liệu có phải là yếu tố bảo vệ? Đây là một nghiên cứu cắt ngang nên không thể đưa ra kết luận về mối quan hệ nhân quả, cần thêm nhiều nghiên cứu hơn nữa để khẳng định điều này.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi ở các bệnh nhân nữ thoái hóa khớp gối đã mãn kinh, mật độ khoáng xương ở cột sống và cổ xương đùi lần lượt là $0,78 \pm 0,13$ g/cm² và $0,76 \pm 0,14$ g/cm². Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của Nguyễn Ngọc Châu [4] khi nghiên cứu 78 nữ bệnh nhân thoái hóa khớp gối và cột sống, mật độ khoáng xương cột sống và cổ xương đùi lần lượt là $0,80 \pm 0,17$ g/cm² và $0,74 \pm 0,17$ g/cm². Sự giống nhau của hai nghiên cứu cùng dùng máy đo Hologic DEXA, cùng là bệnh nhân nữ, thoái hóa khớp, số lượng bệnh nhân tương đương.

Mật độ khoáng xương vùng cột sống tương quan thuận mức độ chặt với mật độ khoáng xương vùng cổ xương đùi với hệ số tương quan chặt $r = 0,691$ và $p < 0,001$ (Bảng 3.4). Điều này hoàn toàn hợp lý vì đây là 2 vị trí đại diện để chẩn đoán loãng xương khi có ít nhất 1 trong 2 vị trí được kết luận loãng xương.

- Tuổi: Trong nghiên cứu này tuổi tương quan nghịch mức độ chặt với mật độ khoáng xương vùng cổ xương đùi và cột sống. Khi nghiên cứu về mật độ khoáng xương của tộc Hán tại Trung Quốc, Zhang và cộng sự đã tìm thấy mối tương quan nghịch giữa tuổi và mật độ khoáng xương. Tác giả cho rằng khi tuổi tăng thì mật độ khoáng xương giảm, nhưng mức độ sụt giảm nhiều hay ít phụ thuộc vào vị trí từng xương và

từng độ tuổi, sụt giảm mật độ khoáng xương tại cột sống thắt lưng diễn ra chậm hơn so với cổ xương đùi. Theo Kudlacek và cộng sự, sự giảm mật độ khoáng xương có liên quan chặt chẽ tới tuổi ở cả hai giới, điều này đặc biệt rõ ở vị trí cổ xương đùi và tam giác Ward. Tác giả cũng tìm thấy mối tương quan yếu giữa mật độ khoáng xương cột sống thắt lưng với tuổi và cho rằng có tình trạng thoái hóa cột sống thắt lưng ở người cao tuổi dẫn tới hình thành các gai xương phản ứng làm tăng mật độ khoáng xương già.

- BMI: trong nghiên cứu này, trên các nữ bệnh nhân thoái hóa khớp đã mãn kinh, chúng tôi không có mối tương quan đáng kể nào giữa mật độ khoáng xương của các vị trí với BMI. Các nghiên cứu trên cộng đồng khỏe mạnh tại Việt Nam cũng cho thấy có mối tương quan giữa BMI với mật độ khoáng xương. Nguyễn Thị Ngọc Phượng dùng phương pháp DEXA để đo mật độ khoáng xương trên phụ nữ trẻ tuổi và thấy mật độ khoáng xương cao nhất ở nhóm người có thể trạng trung bình nhưng nhóm người gầy có mật độ khoáng xương thấp nhất. Vũ Thị Thanh Thủy, Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Đặng Hồng Hoa khi nghiên cứu về mật độ khoáng xương của phụ nữ cũng tìm thấy mối liên quan với BMI ở người có BMI thấp thì có tỉ lệ loãng xương cao hơn. Nghiên cứu hồi cứu lớn tại Áo công bố năm 2011 cho thấy: trên người khỏe mạnh, có sự tương quan chặt chẽ giữa mật độ khoáng xương và BMI tại các vị trí đo cột sống thắt lưng và cổ xương đùi. Đây có thể là điểm khác biệt quan trọng giữa mật độ khoáng xương của bệnh nhân thoái hóa khớp và mật độ khoáng xương của người khỏe mạnh khi đặt trong

mối quan hệ với BMI. Điều này có thể do có những nguy cơ gây thoái hóa khớp cũng có vai trò nhất định gây ảnh hưởng đến mật độ khoáng xương.

V. KẾT LUẬN

Mật độ khoáng xương tại cột sống là $0,78 \pm 0,13\text{g/cm}^2$ và cổ xương đùi là $0,76 \pm 0,14\text{g/cm}^2$, khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Mật độ khoáng xương cột sống hoặc cổ xương đùi cùng có tương quan nghịch mức độ chặt với tuổi, không tương quan với BMI. Mật độ khoáng xương cổ xương đùi trong nhóm BMI bình thường thấp hơn trong nhóm thừa cân - béo phì.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ho-Pham L.T., Lai T.Q., Mai L.D., et al. (2014).** Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain. *PloS one*. 9(4):e94563.
2. **Reyes C., Leyland K.M., Peat G., et al. (2016).** Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 68(8):1869-1875.
3. **E Michael Lewiecki C.J.R., Jean E Mulder. (2013).** Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. Uptodate 2013. Literature review current through: Mar 2013. | This topic last updated: Jun 15, 2012.
4. **Nguyễn Ngọc Châu (2012).** Nghiên cứu mật độ khoáng xương, IL-1 β , TNF- α ở bệnh nhân thoái hóa khớp [Luận án tiến sĩ Y học]: Học viện Quân Y.; Luận án tiến sĩ Y học.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA ACID IBANDRONIC (BONVIVA) TIÊM TĨNH MẠCH TRONG ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG SAU MÃN KINH

Lý Thị Thơ*, Nguyễn Mai Hồng**

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả của acid ibandronic (Bonviva) tiêm tĩnh mạch trong điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 32 bệnh nhân nữ, loãng xương sau mãn kinh được điều trị ngoại trú hoặc nội trú tại Khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2019 đến tháng 8/2020. Bệnh nhân được tiêm mạch acid ibandronic (Bonviva) 3 mg mỗi 3 tháng, kết quả đánh giá dựa vào dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng, đo mật độ xương tại cột sống thắt lưng (CSTL) và cổ xương đùi (CXĐ) ở lần tiêm đầu tiên (T0) và sau 12 tháng (T4); đo nồng độ β -CTx tại thời điểm T0, T1, T2, T4; Đánh giá thang điểm đau VAS.

Kết quả: Mức độ đau: điểm (VAS) cải thiện rõ sau ngay sau 6 tháng điều trị sau 2 lần tiêm tĩnh mạch T0: $6,2 \pm 1,54$ so với T2: $1,03 \pm 0,25$; Nồng độ β -CTx giảm sau tiêm 3 tháng 36% và 12 tháng là 52% với $p < 0,05$. Sau 1 năm tiêm acid ibandronic (Bonviva), mật độ xương và chỉ số T-score được cải thiện rõ rệt tại cột sống thắt lưng với $p < 0,05$. Đánh giá tác dụng không mong muốn tại thời điểm tiêm tĩnh mạch lần thứ nhất có 1 bệnh nhân (3,1%) có triệu chứng đau đầu; có 1 bệnh nhân (3,1%) có triệu chứng buồn nôn.

Tại thời điểm tiêm tĩnh mạch lần thứ 2, có 1 bệnh nhân (3,1%) xuất hiện triệu chứng đau cơ. Không ghi nhận giả cúm, phản ứng tại chỗ tiêm... trong nhóm nghiên cứu. Acid ibandronic tiêm tĩnh mạch không gây ra các bất thường về chức năng gan, thận, tế bào máu ngoại vi

Kết luận: Acid ibandronic có hiệu quả và an toàn khi tiêm tĩnh mạch điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, đường dùng thuận tiện đặc biệt trên bệnh nhân ngoại trú giúp bệnh nhân tuân thủ và đạt hiệu quả tối đa trong điều trị.

Từ khóa: Loãng xương, phụ nữ mãn kinh, acid ibandronic (Bonviva)

SUMMARY

THE EFFECT OF INTRAVENOUS ACIDIBANDRONATE (BONVIVA) FOR THE TREATMENT IN POST MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Objectives: To evaluate the efficacy of intravenous ibandronic acid (Bonviva) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. **Patients and methods:** 32 female postmenopausal osteoporosis patients at the Rheumatology Department at Bach Mai Hospital from July 2019 to August 2020. The patient received an intravenous injection of ibandronic acid (Bonviva) 3 mg every 3 months, assessment results were based on clinical, bone density measurement at the lumbar spine and femoral neck at the first injection (T0) and after 12 months (T4); Measure the concentration of β -CTx at the time of T0, T1(after 3 months) T2, and T4; Evaluate the VAS pain scale. **Results:** Pain level: score (VAS) improved significantly

*Bệnh viện đa khoa tỉnh Tuyên Quang

**Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Lý thị Thơ

Email: bsthobvtq@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

after 6 months of treatment after 2 IV times T0: 6.2 ± 1.54 compared with T2: 1.03 ± 0.25 ; The concentration of β -CTx decreased 36% after 3 months and 12 months by 52% with $p < 0.05$. After 1 year of ibandronic acid injection (Bonviva), T-score improved significantly in the lumbar spine with $p < 0.05$. Assessment of undesirable effects at the time of the first intravenous injection had 1 patient (3.1%) with headache symptoms; 1 patient (3.1%) had symptoms of nausea. At the time of the second intravenous injection, 1 patient (3.1%) developed symptoms of pain muscle. No fever, injection site reactions ... were recorded in the thisgroup. Intravenous ibandronic acid does not cause abnormal liver, kidney, or peripheral blood cell function. **Conclusion:** ibandronic acid (Bonviva) is effective and safe intravenously for treatment of osteoporosis in postmenopausal women, especially convenient route of administration in outpatients to help patients comply and achieve maximum effectiveness in treatment.

Key words: osteoporosis, postmenopausal women, acid ibandronic (Bonviva)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương sau mãn kinh bệnh lý toàn thể của khung xương đặc trưng bởi sự giảm khối lượng xương, tổn thương vi cấu trúc xương với biến chứng thường gặp là đau, lún đốt sống, gù, có thể dẫn đến gãy xương, làm giảm chất lượng cuộc sống, chi phí điều trị tốn kém và gia tăng tỷ lệ tử vong.

Tại Việt nam nhóm thuốc bisphosphonate là sự lựa chọn đầu tiên trong điều trị bệnh loãng xương với cơ chế ức chế các hủy cốt bào, giảm quá trình hủy xương. Trong nhóm thuốc này có thuốc sử dụng đường uống, truyền tĩnh mạch. Từ năm 2015, acid ibandronic là thuốc thuộc nhóm Bisphosphonate với đường dùng tiêm tĩnh

mạch với liều tiêm 3 tháng 1 lần thuận tiện cho bệnh nhân điều trị ngoại trú chỉ định điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, tuy nhiên thuốc mới đưa vào Việt nam và chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của thuốc, vì vậy đề tài được tiến hành nhằm hai mục tiêu sau:

1. *Đánh giá hiệu quả của acid ibandronic (Bonviva) tiêm tĩnh mạch trong điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh.*

2. *Nhận xét các biểu hiện không mong muốn sau tiêm acid ibandronic.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Gồm 32 bệnh nhân nữ, loãng xương sau mãn kinh được điều trị ngoại trú hoặc nội trú tại Khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2019 đến tháng 8/2020

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Phụ nữ mãn kinh được chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn WHO năm 1994 (T-score $\leq - 2,5$). Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

- Phụ nữ mãn kinh loãng xương thứ phát
- Bệnh nhân suy thận có độ thanh thải Creatinine $< 30\text{ml/ phút}$.

2.2. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, tiến cứu

- Nhóm nghiên cứu được điều trị tiêm Bonviva 3mg x 3ml (Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG, Eisenbahnstrasse 2-4, D-88085 Langenargen, Đức), mỗi 3 tháng/lần, tiêm tĩnh mạch.

- Phương pháp thu thập số liệu: theo bệnh án mẫu

- Các chỉ số đánh giá:

- + Đo mật độ xương tại cột sống thắt lưng (CSTL) và cổ xương đùi (CXĐ) bằng máy

Hologic trước và sau điều trị 1 năm (T0 và T4)

+ Xét nghiệm nồng độ β -CTX: 3 tháng/1 lần (T0, T1, T2, T4) sử dụng mức độ chênh lệch nồng độ dấu ấn chu chuyển xương (tăng hoặc giảm) $\geq 20\%$ được coi là

mức độ thay đổi tối thiểu có ý nghĩa (LSC - Least Significant Change).

+ Thời điểm đánh giá: T0: khi bắt đầu điều trị; T1: sau điều trị 3 tháng; T2: sau điều trị 6 tháng; T3: sau điều trị 9 tháng; T4: sau điều trị 12 tháng

III KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm về tuổi

Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi (n=32)

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
50 – 59	9	28,1
60 – 69	23	71,9
Tổng số	32	100
TB $\pm$ SD	62,4 $\pm$ 5,2	
MIN - MAX	52	69

Nhận xét: Tuổi trung bình của các bệnh nhân là 62,4 $\pm$ 5,2 tuổi (52-69), Nhóm tuổi từ 60-69 chiếm 71,9% số bệnh nhân.

3.1.2 Đặc điểm về thời gian mãn kinh

Bảng 3.2. Đặc điểm về thời gian mãn kinh (n=32)

Số năm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
5-10 năm	5	15,6
Trên 10 năm	27	84,4
Tổng số	32	100
Thời gian mãn kinh (Trung bình $\pm$ SD)	15,2 $\pm$ 4,4	
Min – Max	8 – 23	

Nhận xét: Trong 32 bệnh nhân trong nghiên cứu, có 27 bệnh nhân có thời gian mãn kinh trên 10 năm chiếm 84,4% tổng số bệnh nhân. Thời gian mãn kinh trung bình của các bệnh nhân là 15,2 $\pm$ 4,4 năm.

3.1.3 Đặc điểm về mật độ xương ở cột sống thắt lưng và cổ xương đùi

Bảng 3.3 Mật độ xương trung bình tại CSTL và CXĐ (n=32)

Vị trí	Mật độ xương TB $\bar{X} \pm SD$ (T-score)	Min – Max
Cột sống thắt lưng	-3,2 $\pm$ 0,5	-4,7 – (- 2,6)
Cổ xương đùi	-2,9 $\pm$ 0,5	-3,9 – (-1,6)
p	<0,05	

Nhận xét: Mật độ xương trung bình ở CSTL và CXĐ theo T-score của các bệnh nhân

trong nghiên cứu lần lượt là $-3,2 \pm 0,5$ và $-2,9 \pm 0,5$. So sánh trung bình MĐX tại hai vị trí, mật độ xương tại CXĐ cao hơn tại CSTL và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

3.1.5 Đặc điểm về mật độ xương trung bình ở CSTL theo thời gian mãn kinh

Bảng 3.4: Mật độ xương trung bình ở CSTL, CXĐ theo thời gian mãn kinh (n=32)

Thời gian mãn kinh (năm)	Mật độ xương TB (T-score) $\bar{X} \pm SD$	Mật độ xương TB (T-score) $\bar{X} \pm SD$
<10 năm	$-2,88 \pm 0,57$	$-2,42 \pm 0,28$
>10 năm	$-3,28 \pm 0,49$	$-3,76 \pm 0,49$
P	0,02	<0,05

Nhận xét: Tại CSTL, có sự khác nhau về MĐX trung bình theo thời gian mãn kinh của các bệnh nhân với $p < 0,05$. Các bệnh nhân có thời gian mãn kinh trên 10 năm có MĐX thấp hơn so với nhóm bệnh nhân mãn kinh <10 năm

MĐX trung bình tại cổ xương đùi theo T-score của nhóm mãn kinh dưới 10 năm là $-2,42 \pm 0,28$, của nhóm trên 10 năm là $-3,76 \pm 0,49$. Các bệnh nhân có thời gian mãn kinh trên 10 năm có MĐX thấp hơn so với nhóm bệnh nhân còn lại với $p < 0,05$.

3.2. Hiệu quả của Acid Ibandronic (Bonviva) trong điều trị

3.2.1 Hiệu quả giảm đau theo chỉ số VAS

Bảng 3.5. Hiệu quả giảm đau theo chỉ số VAS

Thời gian	VAS ($\bar{X} \pm SD$)	P
T0 (trước tiêm)	$5,52 \pm 1,24$	0,01
T1 (sau 3 tháng)	$2,94 \pm 1,35$	
T4 (sau 12 tháng)	$1,31 \pm 0,25$	

Nhận xét: Tại thời điểm T0, điểm VAS trung bình của các bệnh nhân là $5,52 \pm 1,24$. Tại thời điểm T4, điểm VAS trung bình của các bệnh nhân là $1,31 \pm 0,25$. Có sự thay đổi có ý nghĩa trong điểm VAS của bệnh nhân tại thời điểm T0 và T4 với $p < 0,05$.

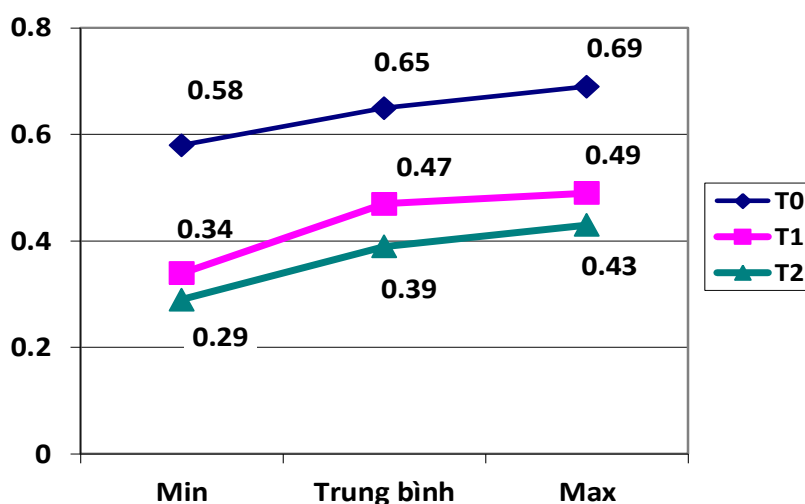
Bảng 3.6 Tỷ lệ giảm đau theo chỉ số VAS sau 12 tháng

Thời điểm Mức độ đau	T0 (Trước tiêm)		T4 (Sau 12 tháng)	
	n	%	n	%
Không đau	0	0	28	87,5
Đau nhẹ	10	31,3	4	12,5
Đau vừa	22	68,7	0	0
Đau nhiều	0	0	0	0
Tổng	32	100	32	100

Nhận xét: Trước khi tiêm (T0) có 22 bệnh nhân đau vừa chiếm 68,7%, còn 10 bệnh nhân đau nhẹ chiếm 31,3%. Sau tiêm 12 tháng (T4) bệnh nhân không còn triệu chứng đau chiếm

87,5% (28 bệnh nhân); chỉ còn 4 bệnh nhân đau nhẹ (12,5%)

3.2.2 Hiệu quả nồng độ β -CTx huyết thanh sau 12 tháng điều trị acid ibandronic



Biểu đồ 1- Nồng độ β -CTx huyết thanh trung bình của bệnh nhân tại các thời điểm

Nhận xét: Nồng độ β -CTx huyết thanh tại các thời điểm T0, T1, T4 lần lượt là $0,65 \pm 0,03$; $0,47 \pm 0,04$ và $0,39 \pm 0,02$ ng/ml. Sự khác biệt về nồng độ β -CTx huyết thanh có sự thay đổi (theo hướng giảm dần) có ý nghĩa giữa các thời điểm T0, T1 và T4 ($p < 0,05$).

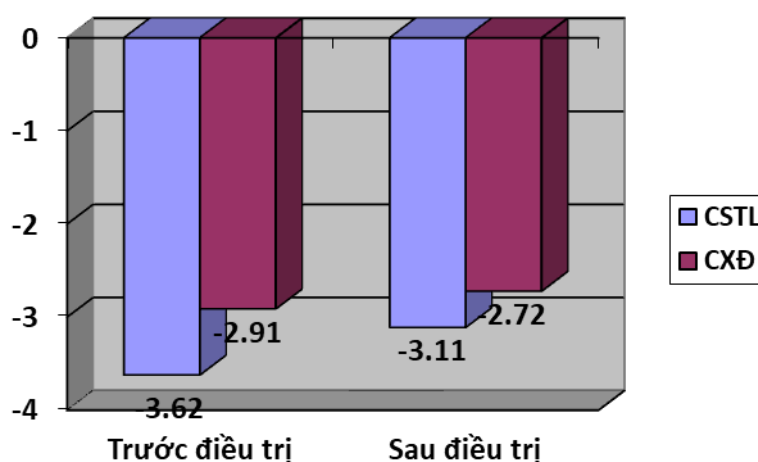
3.2.3 Hiệu quả mật độ xương trung bình theo T-score sau 1 năm điều trị

Bảng 3.7. Mật độ xương tại các điểm đo CSTL sau 1 năm điều trị (n=18)

Thời gian điều trị Vị trí	Trước điều trị (T0)	Sau 1 năm điều trị (T4)	p
L1	$0,51 \pm 0,11$	$0,53 \pm 0,15$	$> 0,05$
L2	$0,58 \pm 0,12$	$0,62 \pm 0,19$	$< 0,05$
L3	$0,63 \pm 0,10$	$0,67 \pm 0,03$	$< 0,05$
L4	$0,64 \pm 0,14$	$0,66 \pm 0,12$	$> 0,05$
Total	$0,58 \pm 0,13$	$0,62 \pm 0,16$	$< 0,05$

Nhận xét: Sau 12 tháng tiêm tĩnh mạch acid ibandronic mật độ xương trung bình CSTL tăng có sự khác biệt trong đó T Score tại 2 vị trí đốt sống L2 và L3, mật độ xương trung bình tại thời điểm T0 và T4 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.4 Mật độ xương trung bình theo T-score tại CSTL và CXĐ sau điều trị



Biểu đồ 2. Mật độ xương trung bình theo T-score tại CSTL và CXĐ sau 12 tháng

Nhận xét: Sau 12 tháng tiêm acid ibandronic (Bonviva) mật độ xương tại CSTL tính theo T-Score tăng rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3. Theo dõi các biểu hiện không mong muốn về lâm sàng và cận lâm sàng

3.3.1. Các biểu hiện lâm sàng

Bảng 3.8 Các triệu chứng lâm sàng tại các thời điểm theo dõi (n=32)

Triệu chứng	T0		T1		T4	
	n	%	n	%	n	%
Đau đầu	0	0	1	3,1	0	0
Buồn nôn	0	0	1	3,1	0	0
Đau khớp	6	18,7	2	6,2	0	0
Triệu chứng giả cúm	0	0	0	0	0	0
Đau cơ	0	0	0	0	1	3,1
Đau xương	15	46,9	4	12,5	0	0
Phản ứng tại chỗ tiêm	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Trong tổng số 32 bệnh nhân có 11 bệnh nhân (34,4%) có triệu chứng đau xương; 6 người bệnh đau khớp (18,7%) tại thời điểm T0. Tại thời điểm T1 có 1 bệnh nhân (3,1%) có triệu chứng đau đầu; có 1 bệnh nhân (3,1%) có triệu chứng buồn nôn. Tại thời điểm T2 có 1 bệnh nhân (3,1%) xuất hiện triệu chứng đau cơ. Các triệu chứng khác như giả cúm, phản ứng tại chỗ tiêm không ghi nhận ở các bệnh nhân.

3.3.2. Xét nghiệm về các chỉ số hóa sinh trước và sau 12 tháng điều trị

Bảng 3.9. Các chỉ số sinh hóa tại thời điểm T0 và T4

Chỉ số	T0	T4	p
Calci máu TP (mmol/l)	2,14 ± 0,05	2,15 ± 0,01	0,27
Ure (mmol/l)	5,8 ± 1,4	5,9 ± 0,5	0,20

Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$66,1 \pm 3,13$	$66,8 \pm 7,74$	0,16
S GOT	$20,5 \pm 3,4$	$20,5 \pm 1,69$	0,34
S GPT	$17,4 \pm 3,2$	$19,1 \pm 1,45$	0,14

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa thời điểm T0 và T2 của các chỉ số sinh hóa máu ở bệnh nhân ($p > 0,05$)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu gồm 32 bệnh nhân nữ mãn kinh tuổi từ 52 đến 69, tuổi trung bình là $62,4 \pm 5,2$ tuổi; nhóm tuổi hay gặp nhất từ 60 - 69 tuổi chiếm 71,9% [bảng 3.1], tuổi mãn kinh có ảnh hưởng rõ rệt tới tỷ lệ loãng xương [bảng 3.2], mật độ xương càng giảm khi tuổi bệnh nhân càng cao, điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả.

Hiệu quả giảm đau theo thang điểm VAS. Loãng xương có biểu hiện đau nhức xương dài và vùng cột sống lưng thắt lưng, đặc biệt ở bệnh nhân loãng xương có xẹp đốt sống, đau xương khớp gây ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Sự thay đổi điểm VAS của bệnh nhân tại thời điểm T0 và ngay sau tiêm mũi 2 giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ cho thấy hiệu quả giảm đau rõ rệt sau tiêm tĩnh mạch acid ibandronic lần thứ nhất và rõ ràng hơn sau lần tiêm thứ 2 và T4 (sau 12 tháng) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [bảng 3.4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi sau tiêm Bonviva. Trước khi tiêm (T0) có 22 bệnh nhân đau vừa chiếm 68,7%, còn 10 bệnh nhân đau nhẹ chiếm 31,3%. Sau tiêm 12 tháng (T4) bệnh nhân không còn triệu chứng đau chiếm 87,5% (28 bệnh nhân); chỉ còn 4 bệnh nhân đau nhẹ (12,5%) [bảng 3.5].

Hiệu quả thay đổi nồng độ β -CTx

Chỉ số Beta Crosslaps (CTx) huyết thanh được sử dụng để theo dõi điều trị loãng xương vì có giá trị đánh giá thay đổi chu

chuyển xương ngay sau 3 tháng, trong khi đo mật độ xương chỉ có thể đánh giá thay đổi mật độ xương sau 1 năm. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ β -CTx huyết thanh trung bình trước tiêm là $0,65 \pm 0,03\text{ng/ml}$, tỷ lệ giảm sau 3 tháng là 36% và sau 12 tháng là 52% với $p < 0,05$ [Biểu đồ 1].

Nhiều nghiên cứu cũng đưa ra tác dụng được lực học của acid ibandronic là ức chế sự tiêu xương. Tiêm tĩnh mạch acid ibandronic đã làm giảm nồng độ C-telopeptid của chuỗi alpha của collagen typ I (CTx) trong huyết thanh trong vòng 3-7 ngày bắt đầu điều trị và giảm nồng độ osteocalcin trong vòng 3 tháng.

Nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi trên 1.395 phụ nữ sau mãn kinh có loãng xương thực hiện trong 2 năm của DIVA khi so sánh hiệu quả và tính dung nạp của ibandronate tiêm tĩnh mạch mỗi 3 tháng với ibandronate uống hàng ngày cho thấy, ibandronate tiêm tĩnh mạch mỗi 3 tháng làm giảm dấu ấn tiêu hủy xương CTx sau 2 năm là 53,4%, mức gia tăng mật độ xương cột sống thắt lưng và xương đùi tương đương nhau nhưng tính tuân thủ cao hơn trong điều trị.

Đặc điểm cải thiện mật độ xương cột sống thắt lưng và cổ xương đùi

Mật độ khoáng xương trung bình của cột sống thắt lưng sau điều trị 1 năm có sự thay đổi tại đốt sống L2, L3 và tổng các vị trí đo so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [bảng 3.7].

Khi đo mật độ xương tại CSTL và cổ xương đùi chúng tôi nhận thấy mật độ xương trung bình tính theo T-score tại CSTL và CXĐ tăng lên, đặc biệt tăng rõ tại CSTL có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Cụ thể T-score tại CSTL từ $-3,62 \pm 0,51$ so với $-3,11 \pm 0,43$ sau 1 năm điều trị [biểu đồ 2].

Một nghiên cứu trên 1386 phụ nữ sau mãn kinh sử dụng acid ibandronic 3mg tiêm tĩnh mạch mỗi 3 tháng sau 1 năm điều trị cho thấy: 92,1% bệnh nhân tăng hoặc duy trì MDX ở CSTL so với 84,9% ở nhóm bệnh nhân dùng đường uống ($p=0,002$). Nồng độ CTx huyết thanh giảm có ý nghĩa ở tất cả thời điểm đo, sau 12 tháng CTx giảm so với ban đầu là 58,6%. Có nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy ibandronat dạng uống tăng mật độ xương và giảm nguy cơ gãy xương với hiệu quả tương đương Ibandronat tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên một trong những bất tiện của các thuốc là bệnh nhân phải uống thuốc hàng ngày hoặc hàng tháng với thời gian điều trị có thể kéo dài đến 3 năm. Vì vậy liên quan đến việc tuân thủ sử dụng thuốc của người bệnh. Theo một số nghiên cứu gần đây, số bệnh nhân bỏ điều trị có thể lên đến 50%, và điều này làm ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc trong việc phòng ngừa gãy xương.

Biểu hiện không mong muốn sau tiêm thuốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ các triệu chứng không mong muốn gặp trong nghiên cứu rất thấp bao gồm: đau đầu 3,1%, buồn nôn 3,1% sau tiêm acid Ibandronic lần thứ nhất; Các triệu chứng đau khớp 6,2% và đau xương 12,5% sau tiêm acid Ibandronic lần thứ nhất tuy nhiên các triệu chứng này gặp ở những người bệnh có biểu hiện đau khớp và đau xương trước thời điểm tiêm và có các bệnh lý đi kèm (thoái hóa khớp gối,

thoái hóa cột sống thắt lưng...) nên khó đánh giá chính xác mặc dù số người bệnh bị đau xương và đau khớp có giảm so với trước tiêm. Sau lần tiêm acid ibandronic lần thứ hai có 1 người bệnh có triệu chứng đau cơ chiếm tỷ lệ là 3,1% [bảng 3.8], ở lần tiêm thứ hai các tác dụng không mong muốn gặp ít hơn so với lần đầu tiên dùng thuốc. Điều này có thể do ở lần tiêm thứ hai bệnh nhân của chúng tôi được chuẩn bị tâm lý tốt hơn và bản thân cơ thể bệnh nhân đã có sự thích nghi với thuốc ở lần tiêm thứ hai. Các triệu chứng như sốt, triệu chứng giả cúm không được ghi nhận trong nghiên cứu, có lẽ vì nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi chưa dài.

Acid ibandronic được dùng để tiêm tĩnh mạch giống như các biphosphonate khác, có thể gây giảm hàm lượng canxi huyết thanh thoáng qua tuy nhiên [Trong nghiên cứu này, chúng tôi không nhận thấy có sự giảm nồng độ calci huyết thanh bệnh nhân sau tiêm Ibandronate. Trong nghiên cứu này cũng không nhận thấy có sự thay đổi về tế bào máu ngoại vi, chức năng gan thận, calci máu sau tiêm thuốc ($p>0,05$) [bảng 3. 9].

Nhiều nghiên cứu cũng đưa ra rằng acid ibandronic 3mg tiêm tĩnh mạch không gây ra các bất thường về xét nghiệm chức năng gan, thận hoặc giảm canxi máu [7,8].

V.KẾT LUẬN

Nghiên cứu đánh giá đáp ứng của liệu pháp acid ibandronic (Bonviva) tiêm tĩnh mạch mỗi 3 tháng trong điều trị loãng xương ở 32 phụ nữ đã mãn kinh điều trị tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai kết quả như sau:

1. Acid Ibandronic (Bonviva) có hiệu quả trong điều trị loãng xương ở phụ nữ mãn kinh

- Mức độ đau: Trước khi tiêm tỷ lệ bệnh nhân bệnh nhân đau vừa chiếm 68,7%, Sau tiêm 12 tháng bệnh nhân không còn triệu chứng đau chiếm 87,5%;

- Nồng độ β -CTX được cải thiện rõ rệt tại cả hai thời điểm sau tiêm 3 tháng và 6 tháng, 12 tháng. Tỷ lệ giảm sau 3 tháng là 36% và sau 12 tháng là 52% với $p < 0,05$.

- Sau 1 năm tiêm acid ibandronic (Bonviva), mật độ xương và chỉ số T-score được cải thiện rõ rệt tại cột sống thắt lưng với $p < 0,05$

2. Acid ibandronic (Bonviva) đạt hiệu quả an toàn khi sử dụng

- Tại thời điểm tiêm tĩnh mạch lần thứ nhất có 1 bệnh nhân (3,1%) có triệu chứng đau đầu; có 1 bệnh nhân (3,1%) có triệu chứng buồn nôn. Tại thời điểm tiêm tĩnh mạch lần thứ 2, có 1 bệnh nhân (3,1%) xuất hiện triệu chứng đau cơ.

Không ghi nhận giả cúm, phản ứng tại chỗ... trong nhóm nghiên cứu.

- Acid ibandronic tiêm tĩnh mạch không gây ra các bất thường về chức năng gan, thận, các tế bào máu ngoại vi.

- Thuốc điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, phù hợp trên bệnh nhân ngoại trú do đường sử dụng thuận tiện và đạt hiệu quả cao trong điều trị

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chubb, SA Paul, Mandelt, Christine, Vasikaran, Samuel (2016). Comparison of clinical cut-points and treatment targets for urine NTX and plasma β CTX-I in osteoporosis. *Clinical Biochemistry*, 49(7-8), p.529-533.
2. Miller, PD, Recker, RR, Harris, S et al (2014). Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporosis International*, 25(1), p.349-357.
3. Nakamura, T, Ito, Masako, Hashimoto, Junko et al (2015). Clinical efficacy and safety of monthly oral ibandronate 100 mg versus monthly intravenous ibandronate 1 mg in Japanese patients with primary osteoporosis. *Osteoporosis International*, 26(11), p.2685-2693.
4. Carmel, Amanda S, Shieh, Albert, Bang, Heejung et al (2012). The 25 (OH) D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporosis International*, 23(10), p.2479-2487.
5. Hagino, Hiroshi, Yoshida, Seitaro, Hashimoto, Junko et al (2014). Increased bone mineral density with monthly intravenous ibandronate contributes to fracture risk reduction in patients with primary osteoporosis: three-year analysis of the MOVER study. *Calcified tissue international*, 95(6), p.557-563.
6. Hadji, P, Felsenberg, D, Amling, M et al (2014). The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25(1), p.339-347.
7. Akira Horikawa Naohisa Miyakoshi, Michio Hongo et al. (2019). A prospective comparative study of intravenous alendronate and ibandronate for the treatment of osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* Feb;98(6)
8. Adami, Silvano, Idolazzi, Luca, Rossini, Maurizio (2011). Evidence of sustained vertebral and nonvertebral antifracture efficacy with ibandronate therapy: a systematic review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 3(2), p.67-79.

ĐÁNH GIÁ SỰ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ THUỐC BISPHOSPHONATE ĐƯỜNG UỐNG Ở BỆNH NHÂN LOÃNG XƯƠNG

Nguyễn Văn Hiếu*, Trần Thị Tô Châu**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự tuân thủ điều trị thuốc chống loãng xương Alendronate và Ibandronate đường uống ở bệnh nhân loãng xương và tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị. **Đối tượng:** 90 bệnh nhân loãng xương được điều trị bằng thuốc bisphosphonate đường uống, trong đó có 47 bệnh nhân dùng thuốc Ibandronate mỗi tháng 1 viên và 43 bệnh nhân dùng thuốc Alendronate mỗi tuần 1 viên. **Địa điểm:** Bệnh nhân nội trú khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ 30/06/2019 đến 30/09/2020. **Phương pháp:** Tiến cứu, mô tả cắt ngang. Mức độ tuân thủ sử dụng thuốc của bệnh nhân được đánh giá qua thang điểm Morisky gồm 8 câu hỏi. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị bisphosphonate đường uống chung ở mức độ tốt, trung bình, kém lần lượt là 30%, 37,8%, 32,2%. Tỷ lệ tuân thủ điều trị của nhóm Ibandronate tốt hơn của nhóm Alendronate tính theo điểm trung bình Morisky: $6,66 \pm 1,32$ so với $6,07 \pm 1,40$ ($p < 0,05$), tuân thủ ở mức độ tốt 38,3% so với 20,9%, $p < 0,05$; Các yếu tố có liên quan đến mức độ tuân thủ điều trị thuốc chống loãng xương là trên 60 tuổi, người nghỉ hưu, không có biến chứng gãy xương, sống với gia đình, không quan tâm theo dõi kết quả đo mật độ xương làm giảm sự tuân thủ điều trị. **Kết luận:** Mức độ tuân thủ điều trị với nhóm thuốc Ibandronate tốt hơn Alendronate (đường uống). Các yếu tố trên 60

tuổi, người nghỉ hưu, không có biến chứng gãy xương, sống với gia đình, không quan tâm theo dõi kết quả đo mật độ xương làm giảm sự tuân thủ điều trị loãng xương.

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 Alendronate and Ibandronate in patients with osteoporosis and to understand the factors affecting adherence.

Patients and methods: We analysed 90 patients diagnosed with osteoporosis at the Department of Osteoarthritis, Bach Mai Hospital, were assessed for adherence with Morisky scale through interviews, have 47 patient use Ibandronate and 43 patient use Alendronate.

Results: Of 90 participants, had high, medium, low oral bisphosphonate compliance was 30%, 37.8%, 32.2%, respectively, of which the rate of compliance with the use of rules was quite high 67.8. %. Adherence of the Ibandronate was 72.3%, higher than that of the Alendronate was 62.8%. The percentage of high, medium, low levels of the two groups of drugs Ibandronate and Alendronate were 38.3%, 34%, 27.7% and 20.9%, 41.9%, 37.2%. Adherence rate of the Ibandronate group was better than that of the Alendronate group based on the average Morisky score: 6.66 ± 1.32 compared to 6.07 ± 1.40 ($p < 0.05$), adherence level good 38.3% compared with 20.9%, $p < 0.05$; Factors linked to compliance with anti-osteoporosis drugs were

*Trường Đại học Y Hà Nội

**Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hiếu

Email: vanhieuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 25.3.2021

over 60 years of age, people resting, no bone variable results, living with family, not caring about bone monitoring, reducing adherence for treatment.

Conclusion: Adherence to the Ibandronate group of drugs was better than that of Alendronate (oral). Factors over 60 years old, retirees, no complications of fracture, living with family, do not pay attention to bone density measurement results, reducing adherence for treatment of osteoporosis.

Keywords: Adherence, Bisphosphonates, Compliance. Osteoporosis, Persistence, Treatment regimen

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là bệnh phổ biến nhất của chuyển hóa xương, được đặc trưng bởi giảm mật độ xương, hậu quả làm tăng nguy cơ gãy xương cột sống, xương đùi [1]. Loãng xương ảnh hưởng chủ yếu đến phụ nữ sau mãn kinh và hiện đang là vấn đề sức khỏe cộng đồng vì làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, đặc biệt là gãy xương đùi làm tăng tỷ lệ tử vong đến 20%. 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 thế vấn đề điều trị loãng xương mang tính thời sự cao và rất cần thiết.

Điều trị loãng xương tập trung vào giảm tỷ lệ gãy xương, trong đó nhóm thuốc Bisphosphonate đường uống được dùng phổ biến nhất ức chế tế bào hủy xương, giảm gãy đốt sống từ 40-50%, gãy ngoài đốt sống từ 20-40% [2]. Tuy nhiên việc sử dụng thuốc lâu dài như các bệnh mạn tính khác thì sự không tuân thủ là phổ biến: một số nghiên cứu chỉ ra rằng 50% bệnh nhân tiếp tục liệu trình trong 12 tháng và 43% trong 24 tháng và việc không tuân thủ làm tăng nguy cơ gãy xương như nghiên cứu của tác giả Siris

những bệnh nhân có tỷ lệ kiên trì điều trị trên 80% đã giảm nguy cơ gãy xương từ 20% đến 45% so với những bệnh nhân không tuân thủ [3]. Vì vậy nghiên cứu được thực hiện với 2 mục tiêu sau:

(1): *Khảo sát tuân thủ điều trị loãng xương bằng bisphosphonate đường uống Ibandronate và Alendronate*

(2): *Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị loãng xương ở các đối tượng trên*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 90 bệnh nhân loãng xương được điều trị bằng thuốc bisphosphonate đường uống, trong đó có 47 bệnh nhân dùng thuốc Ibandronate và 43 bệnh nhân dùng thuốc Alendronate, điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ 30/06/2019 đến 30/09/2020, đồng ý tham gia nghiên cứu. Loại trừ những bệnh nhân không có khả năng hiểu và trả lời các câu hỏi nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, tiến cứu. Đánh giá sự tuân thủ uống thuốc loãng xương bằng thang điểm Morisky gồm 8 câu hỏi trong đó cho điểm là 0 hoặc 1. Tổng 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”. Từ 5 điểm trở xuống được tính là không tuân thủ [4]. Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị bằng phân tích hồi quy đơn biến, đa biến của các yếu tố ảnh hưởng đến sự tuân thủ điều trị loãng xương.

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

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

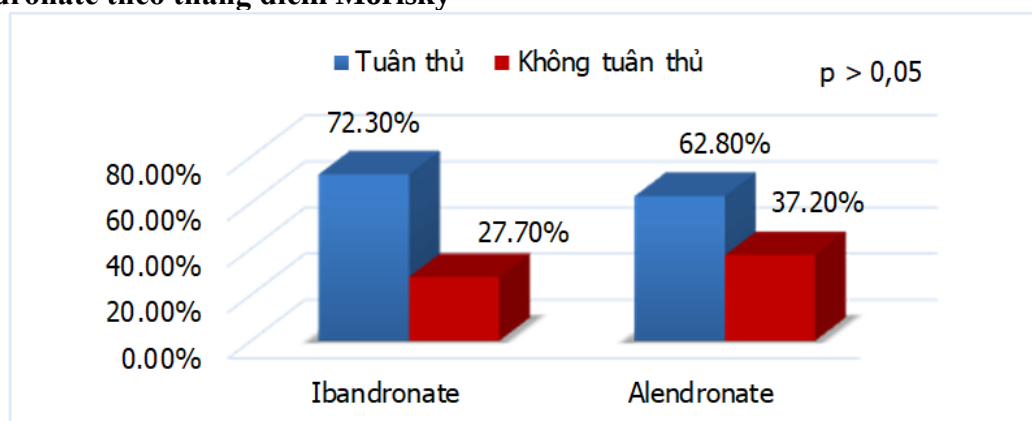
3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (N=90)

Đặc điểm		Ibandronate (nI=47)	Alendronate (nA=43)	p
Tuổi (năm)		65,9±9,7	68,9±15,6	>0,05
Thời gian sau mãn kinh (năm)		14,6	20,94	>0,05
Học vấn	Tiểu học	15(31,9%)	17(39,5%)	>0,05
	Trung học	25(53,2%)	22(51,2%)	
	Cao học, Đại học	7(14,9%)	4(9,3%)	
Thời gian mắc bệnh (năm)		3,1±2,4	5,3±4,7	>0,05
Thời gian dùng thuốc (tháng)		7,4±3,8	5,8±2,3	>0,05
Hoàn cảnh sống	Một mình	20 (42,6%)	12 (27,9%)	>0,05
	Gia đình	27 (57,4%)	31(72,1%)	
Nghề nghiệp	Đang đi làm	11(23,4%)	9(20,9%)	>0,05
	Nghỉ hưu	36 (76,6%)	34(79,1%)	
Địa chỉ	Nông thôn	15 (31,9%)	19(44,2%)	>0,05
	Thành phố	32(68,1%)	24(55,8%)	
Bệnh mạn tính kèm theo	Có	15 (75%)	14(87,5%)	>0,05
	Không	5(25%)	2(12,5%)	
Bị gãy xương	Có	16(35%)	17(40%)	>0,05
	Không	31(65%)	26(60%)	

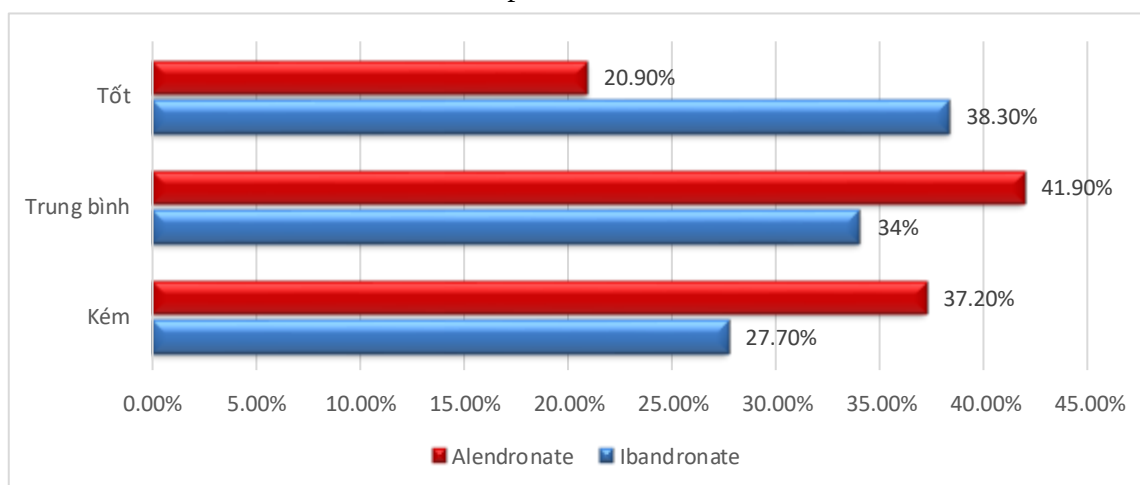
Nhận xét: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 67,3±12,9. Đặc điểm chung của hai nhóm uống thuốc Ibandronate và Alendronate không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

3.2. So sánh tuân thủ điều trị giữa 2 nhóm bệnh nhân dùng thuốc Ibandronate và Alendronate theo thang điểm Morisky



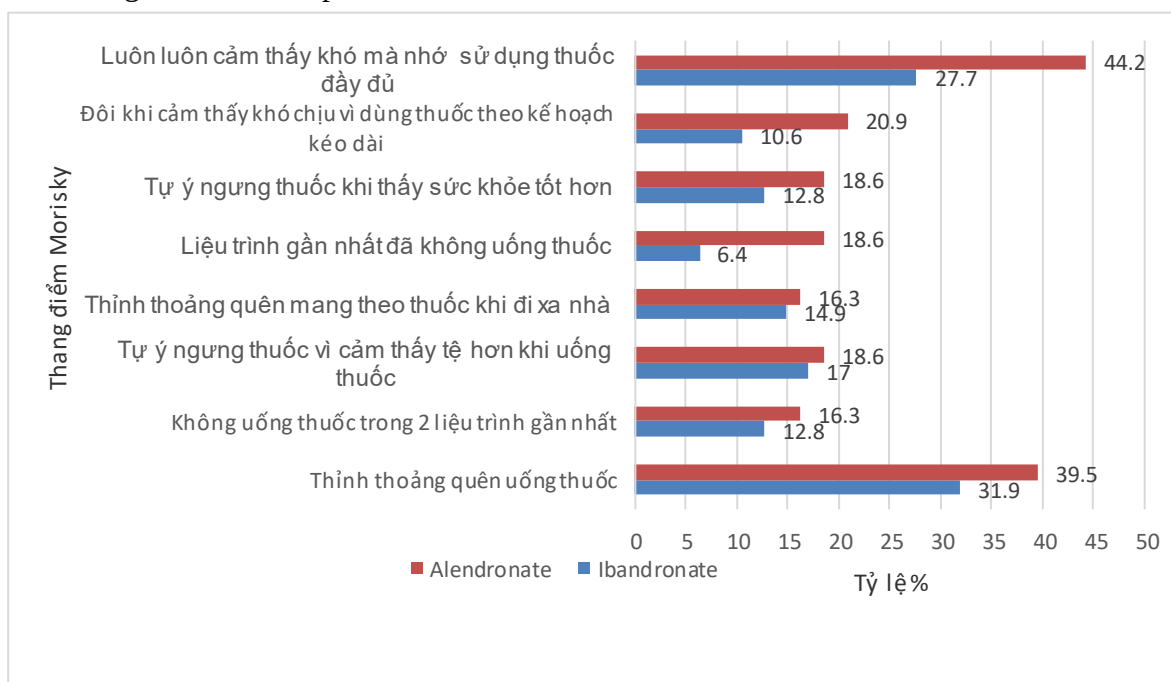
Biểu đồ 1. Phân loại tuân thủ điều trị của nhóm Ibandronate và Alendronate theo thang điểm Morisky

Nhận xét: Tỷ lệ tuân thủ điều trị của nhóm Ibandronate là 72,3 % cao hơn tỷ lệ tuân thủ điều trị của nhóm Alendronate là 62,8%, $p>0,05$.



Biểu đồ 2. Mức độ tuân thủ sử dụng thuốc Ibandronate và Alendronate theo thang điểm Morisky, ($p>0,05$)

Nhận xét: Tỷ lệ tuân thủ ở mức độ tốt của nhóm dùng Ibandronate là cao hơn nhóm dùng thuốc uống Alendronate, $p<0,05$.



Biểu đồ 3. Hành vi tuân thủ điều trị theo thang điểm Morisky

Nhận xét: Hành vi không tuân thủ sử dụng thuốc của bệnh nhân chủ yếu là thỉnh thoảng quên uống thuốc và cảm thấy khó nhớ trong việc uống thuốc đầy đủ. Trong đó nhóm uống thuốc Ibandronate đã cải thiện được 2 lí do này so với nhóm uống Alendronate ở mức có ý nghĩa, $p<0,05$.

3.3 Các yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị bisphosphonate đường uống.**Bảng 2. Kết quả phân tích hồi quy đơn biến của các yếu tố lên sự tuân thủ điều trị thuốc bisphosphonate.**

Đặc điểm		Khả năng tuân thủ		
		OR	95% KTC	p
Nhóm tuổi	<60 tuổi ≥60 tuổi	0.07	0,01-0,58	<0,05
Địa dư	Nông thôn Thành phố	1.25	0,51-3,09	>0,05
Công việc	Đang đi làm Nghỉ hưu	0.08	0,01-0,62	<0,05
Hoàn cảnh sống	Sống một mình Sống với gia đình	0.13	0,04-0,47	<0,05
Học vấn	Tiểu học THPT Cao đẳng, đại học	17.5	5,52-55,3	>0,05
Gia đình có người gãy xương	Có Không	0.85	0,27-2,69	>0,05
Biến chứng gãy xương	Có Không	10.98	3,87 – 21,14	<0,05
Bệnh mạn tính kèm theo	Có Không	1.18	0,37-3,72	>0,05
Biết lợi ích của điều trị	Có Không	0.24	0,09-0,61	>0,05
Quan tâm kết quả đo MĐX	Có Không	0.1	0,04-0,28	<0,05
Thời gian mắc bệnh	<1 năm 1-5 năm ≥ 5 năm	5	6,2-26	>0,05

Nhận xét: Bệnh nhân trên 60 tuổi, người nghỉ hưu, không có biến chứng gãy xương, sống với gia đình, không quan tâm theo dõi kết quả đo mật độ xương là các yếu tố làm giảm sự tuân thủ điều trị loãng xương.

IV. BÀN LUẬN

Thang điểm Morisky 8 câu hỏi đánh giá sự tuân thủ điều trị dựa trên hành vi sử dụng thuốc của bệnh nhân mắc bệnh mạn tính được dùng phổ biến trên thế giới. Thực tế ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu đánh giá sự tuân thủ điều trị thuốc tăng huyết áp,

thuốc chống đông, đái tháo đường, hen phế quản dựa trên thang điểm Morisky mang lại hiệu quả tốt vì thế nhóm nghiên cứu tiến hành áp dụng thang điểm Morisky trên bệnh nhân loãng xương.

Kết quả nghiên cứu 90 bệnh nhân, tỷ lệ tuân thủ điều trị chung của bisphosphonate

đường uống ở mức cao, Ibandronate là 72,3% cao, Alendronate là 62,8%. Trong đó tỷ lệ tuân thủ ở mức độ tốt của nhóm dùng Ibandronate (38,3%) cao hơn nhóm dùng thuốc uống Alendronate (20,9%) ở mức có ý nghĩa. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Kuzmanova ở Bulgaria trên 341 bệnh nhân dùng Alendronate hàng tuần và Ibandronate hàng tháng tỷ lệ tuân thủ là 86,8%, trong đó nhóm Ibandronate hàng tháng giúp cải thiện sự tuân thủ điều trị [5]. Tương tự nghiên cứu của Cheen trên 798 bệnh nhân Singapore tỷ lệ tuân thủ ở mức cao lần lượt là 78,9% và 69% [6]. Trái lại, nghiên cứu ở Mỹ và châu Âu tỷ lệ tuân thủ điều trị loãng xương bằng bisphosphonate ở mức thấp, 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% và của Cotte từ năm 2010 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%, tuy vậy cả 2 nghiên cứu cho thấy sự tuân thủ điều trị tăng lên khi dùng nhóm thuốc Ibanronate mỗi tháng [7], [8]. 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 hàng tuần [9]. 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.

Theo bảng 2, bệnh nhân trên 60 tuổi, người nghỉ hưu, không có biến chứng gãy xương, sống với gia đình, không quan tâm theo dõi kết quả đo mật độ xương là các yếu tố làm giảm sự tuân thủ điều trị loãng xương. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lekker năm 2007 phân tích hệ thống cơ sở dữ liệu tuân thủ nhận thấy, tuân thủ kém là một vấn đề đặc biệt trong các yếu tố quyết định tuân thủ điều trị thấp trong bối cảnh loãng xương bao gồm tác dụng phụ, nhiều bệnh kèm theo, không bị gãy xương trước đó, tuổi già, không tham gia vào các hoạt động xã hội và gãy xương sớm trong khi điều trị và chế độ tuân thủ dùng thuốc [10]. Do đó có nhiều nghiên cứu so sánh chế độ dùng bisphosphonate hàng tháng và hàng tuần trong việc cải thiện sự tuân thủ điều trị ở bệnh nhân.

V.KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 90 bệnh nhân loãng xương uống bisphosphonate, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ ở mức độ tốt, trung bình, kém của 2 nhóm thuốc Ibandronate và Alendronate lần lượt là: 38,3%, 34%, 27,7% và 20,9%, 41,9%, 37,2%. Trong đó tỷ lệ tuân thủ ở mức độ tốt của nhóm Ibandronate (38,3%) cao hơn nhóm Alendronate (20,9%), $p < 0,05$. Các yếu tố trên 60 tuổi, người nghỉ hưu, không có biến chứng gãy xương, sống với gia đình, không quan tâm theo dõi kết quả đo mật độ xương làm giảm sự tuân thủ điều trị loãng xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Thị Thanh Thủy, Nguyễn Thị Ngọc Lan và cs “Bệnh loãng xương”, Chẩn đoán và điều trị những bệnh cơ xương khớp thường gặp. 2009 NXB Y học: 16-32. .

2. **Patrick A.R., Brookhart M.A., Losina E. và cộng sự. (2010).** The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction. *J Clin Endocrinol Metab*, **95**(7), 3251–3259.
3. **Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G. và cộng sự. (2009).** Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*, **122**(2 Suppl), S3-13.
4. **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 Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*, **23**(7), 2109–2120.
5. **Kuzmanova S.I., Solakov P.C., và Geneva-Popova M.G. (2011).** Adherence to bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic women. *Folia Med (Plovdiv)*, **53**(3), 25–31.
6. **Cheen M.H.H., Kong M.C., Zhang R.F. và cộng sự. (2012).** Adherence to osteoporosis medications amongst Singaporean patients. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*, **23**(3), 1053–1060.
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.
9. **Gold D.T. và Silverman S. (2006).** Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, **4**(1), 21–27.
10. **Lekkerkerker F., Kanis J.A., Alsayed N. và cộng sự. (2007).** Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*, **18**(10), 1311–1317.

THÀNH PHẦN KHỐI CƠ CƠ THỂ Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

Nguyễn Thị Phi Nga*, Nguyễn Thị Lệ*,
Lê Đình Tuấn**, Nguyễn Tiến Sơn*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát thành phần khối cơ cơ thể bằng phương pháp DEXA và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 102 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 so sánh với 58 người bình thường tại bệnh viện Quân Y 103.

Kết quả: kết quả nghiên cứu cho thấy:

Tỷ lệ cơ chi nhóm ĐTĐ $26,19 \pm 3,40\%$ thấp hơn nhóm chứng $28,09 \pm 6,77\%$ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm ĐTĐ có khối cơ toàn cơ thể, tỷ lệ khối cơ toàn cơ thể, chỉ số khối cơ trung bình, khối cơ chi, tỷ lệ giảm khối cơ chi khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p > 0,05$).

Khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi ở bệnh nhân nữ ĐTĐ ($32,82 \pm 3,85\text{kg}$ và $13,11 \pm 1,86\text{kg}$) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân nam ĐTĐ ($44,05 \pm 5,32\text{kg}$ và $18,61 \pm 2,56\text{kg}$) ($p < 0,01$). Khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi tương quan nghịch với tuổi ($r = -0,232$ và $r = -0,194$). Khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở các nhóm nhóm thời gian phát hiện ĐTĐ, glucose máu và HbA1c ($p > 0,05$).

Kết luận: ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, tỷ lệ cơ chi thấp hơn so với nhóm chứng; tuy nhiên, khối cơ toàn cơ thể, tỷ lệ khối cơ toàn cơ thể, chỉ số khối cơ khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi liên quan có ý nghĩa thống kê với giới và tuổi.

Từ khóa: khối cơ toàn cơ thể, khối cơ chi, phương pháp DEXA, đái tháo đường típ 2.

SUMMARY

SKELETAL MUSCLE MASS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Aim: to investigate skeletal muscle mass composition by DEXA and some relevant factors in patients with type 2 diabetes (T2D).

Subjects and research method: a cross-sectional descriptive study on 102 patients with T2D and 58 healthy people at the 103 Military Hospital.

Results: The proportion of extremity muscle mass in the T2D group was significantly lower than that in the control group (26.19% vs 28.09%, respectively; $p < 0.05$). The T2D group has whole-body skeletal muscle mass (WBSMM), WBSMM proportion, the average skeletal muscle mass, extremity skeletal muscle mass (ESMM), and the rate of extremity muscle mass reduction were not statistically different from those in the healthy group ($p > 0.05$).

The WBSMM and ESMM in female with T2D (32.82 kg and 13.11kg, respectively) were statistically significantly lower than those in male with T2D (44.05 and 18.61kg, respectively)

*Học viện Quân Y

**Đại học Y Dược Thái Bình

Chịu trách nhiệm chính: Lê Đình Tuấn

Email: letuan985@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

($p < 0.01$). The WBSMM and the ESMM inversely correlated with age ($r = -0.232$ and $r = -0.194$, respectively). The difference between the WBSMM and the ESMM was not statistically significant between subgroups stratified on the duration of T2D, blood glucose and HbA1c ($p > 0.05$).

Conclusion: In patients with T2D, the proportion of ESMM was lower than that in the healthy group; however, the WBSMM, the WBSMM ratio, and the skeletal muscle mass index were not significantly different from those in the healthy group. The WBSMM and the ESMM significantly correlated with gender and age.

Keywords: the whole-body skeletal muscle mass (WBSMM), extremity skeletal muscle mass (ESMM), DEXA method, type 2 diabetes mellitus.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thành phần khối của cơ thể bao gồm khối mỡ, khối cơ và khối xương. Khoảng 50% trọng lượng cơ thể là được tạo từ nước, 25% từ khối mỡ, 20% từ khối cơ, 5% từ khối chất khoáng (chủ yếu là xương). Các thành phần khối cơ thể có mối liên quan mật thiết với nhau, khối mỡ tăng đặc biệt là mỡ vùng bụng và khối cơ giảm thường đồng hành với tăng đề kháng insulin và giảm mật độ xương [1], [4]. Đái tháo đường có nhiều nguy cơ khác như béo phì hoặc suy dinh dưỡng đều làm nặng thêm biến chứng cơ xương khớp, bên cạnh đó theo thời gian bệnh đái tháo đường phát triển, kháng insulin cùng tuổi thọ tăng lên khi đó hiện tượng mất cơ, loãng xương xuất hiện và tăng dần. Kháng insulin đã được chứng minh làm thúc đẩy sự trao đổi chất của cơ, mà có thể biểu hiện lâm sàng như yếu cơ và mất cơ nhất là khối cơ chi. Mối liên hệ giữa béo bụng và đề kháng insulin bị

ảnh hưởng bởi một sản xuất quá mức các phân tử cytokine viêm, protein có liên quan đến viêm nhiễm hệ thống miễn dịch và phản ứng - được phát hành từ các tế bào mô mỡ [5], [8]. Bệnh nhân mất cơ (đặc biệt là người bệnh đái tháo đường cao tuổi), loãng xương sẽ kéo theo cấu trúc và sức mạnh của cơ giảm làm tăng nguy cơ té ngã, gãy xương, gia tăng nguy cơ tàn phế và tử vong [5]. Phương pháp DEXA là một phương pháp đánh giá sự hấp thụ tia X năng lượng kép của các cấu trúc khác nhau, qua đó đánh giá được chính xác khối lượng mỡ, khối lượng cơ, khối lượng xương... trong toàn bộ cơ thể hoặc từng vùng của cơ thể [4]. Hiện nay, tại Việt Nam còn ít đề tài nghiên cứu thành phần khối cơ cơ thể ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 bằng phương pháp DEXA. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: khảo sát thành phần khối cơ cơ thể bằng phương pháp DEXA và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 160 đối tượng chia thành 2 nhóm: nhóm ĐTĐ, gồm 102 bệnh nhân bị ĐTĐ típ 2 khám và điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Quân y 103. Nhóm chứng, gồm 58 người trưởng thành không bị ĐTĐ có độ tuổi và giới tương đương với nhóm bị ĐTĐ típ 2 khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện Quân y 103.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Nhóm ĐTĐ: bệnh nhân ĐTĐ típ 2 đồng ý tham gia nghiên cứu.

+ Nhóm chứng: người bình thường tương đồng về giới, tuổi so với nhóm ĐTĐ. Đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Nhóm ĐTĐ: bệnh nhân bị các bệnh lý xương, khớp: cắt đoạn xương, có dị vật xương; mắc các bệnh ung thư; mắc bệnh phối hợp: Basedow, hội chứng Cushing, đái u tủy xương; đang mắc bệnh cấp tính: nhiễm khuẩn, tai biến mạch não.

+ Nhóm chứng: người bị bệnh lý khớp mạn tính: viêm khớp dạng thấp, gout; đã điều trị loãng xương...

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, cắt ngang, so sánh với nhóm chứng.

- **Cỡ mẫu toàn bộ được chọn theo phương pháp tích lũy thuận tiện**

- Hỏi bệnh và thăm khám lâm sàng: tuổi, giới, thời gian phát hiện ĐTĐ, đo chiều cao, cân nặng, tính BMI, vòng bụng.

- Lấy máu bệnh nhân lúc đói vào buổi sáng (cách xa bữa ăn cuối cùng ≥ 8 h) xét nghiệm glucose máu, HbA1c và một số xét nghiệm sinh hóa cơ bản khác.

- Đo thành phần khối cơ thể bằng phương pháp DEXA:

+ Địa điểm: tại phòng 228 - Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Quân Y 103.

+ Thiết bị đo: máy Hologic Discovery, cấu tạo của máy gồm hai bộ phận: bộ phận phát tia X kép và hệ thống hấp thụ tia X quang kép; bộ phận máy tính.

+ Các bước tiến hành: chuẩn bị phương tiện: kiểm tra nguồn điện, bật công tắc. Máy được chuẩn lại hàng ngày vào buổi sáng trước khi đo. Bệnh nhân được giải thích, hướng dẫn các bước đo, cách tiến hành đo.

+ Nguyên lý đo mô mềm bằng phương pháp DEXA: dùng nguồn tia X phát ra hai chùm tia có mức năng lượng khác nhau quét lên vùng định đo, dựa vào mức độ hấp thụ tia X của xương và mô mềm để đánh giá mật độ xương, khối cơ, khối mỡ của vùng định khảo sát. Máy đo tự động lựa chọn các thông số

như liều lượng tia, thời gian quét, tốc độ quét, tất cả thể hiện trên màn điều khiển để kỹ thuật viên theo dõi phép đo [4].

+ Đo thành phần khối cơ thể bằng phương pháp DEXA:

Kỹ thuật đo: bệnh nhân nằm trên bàn đo, máy tự động chọn các thông số đo như liều lượng, tốc độ đo, tất cả đều thể hiện trên màn hình điều khiển.

Các chỉ tiêu sử dụng cho nghiên cứu:

Khối cơ toàn cơ thể (kg) = Tổng nạc (g) / 1000.

Tỷ lệ khối cơ toàn cơ thể (%) = $\frac{\text{Khối cơ toàn cơ thể (kg)}}{\text{Cân nặng (kg)}} \times 100$.

Khối cơ chi (kg) = [Nạc L. Arm (g) + Nạc R. Arm (g) + Nạc L. Leg (g) + Nạc R. Leg (g)] / 1000.

Tỷ lệ cơ chi (%) = $\frac{\text{Khối cơ chi (kg)}}{\text{Cân nặng (kg)}} \times 100$.

Chỉ số khối cơ - SMI (kg/m²) = $\frac{\text{Khối cơ chi (kg)}}{[\text{Chiều cao (m)}]^2}$

Đánh giá giảm khối cơ chi theo chỉ số khối cơ áp dụng cho người Châu Á theo EWGSOP2 [8]:

	Giới	Nữ	Nam
SMI (kg/m ²)			
Bình thường (kg/m ²)		≥ 5.4	$\geq 7,0$
Giảm (kg/m ²)		$< 5,4$	$< 7,0$

3. Xử lý số liệu: xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($X \pm SD$) được áp dụng đối với biến định lượng hoặc dưới dạng tỉ lệ % hay tần suất với biến định tính. Mức ý nghĩa thống kê được tính ở mức 95% hoặc 99%, khoảng tin cậy cũng được tính trong khoảng 95% hoặc 99%. Phân tích đơn biến sử dụng kiểm định ANOVA so sánh giá trị trung bình đối với các biến định lượng, sử dụng kiểm định χ^2 so sánh tỷ lệ % đối với các biến định tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm ĐTĐ (n = 102)	Nhóm chứng (n = 58)	p
Giới	Nữ	58 (56,9%)	33 (56,9%)	> 0,05
	Nam	44 (43,1%)	25 (43,1%)	> 0,05
Tuổi trung bình (năm)		64,83 ± 8,56	64,88 ± 8,98	> 0,05
Thời gian phát hiện ĐTĐ (năm)	Trung bình	7,61 ± 5,28	-	-
	> 5 năm	61,0	-	-
	≤ 5 năm	39,0	-	-
Glucose máu lúc đói (mmol/L)		7,95 ± 2,04	5,57 ± 0,49	< 0,01
HbA1c trung bình (%)		7,12 ± 1,12	-	-

Nhận xét: không có sự khác biệt giữa tuổi, giới, BMI ở nhóm ĐTĐ và nhóm chứng ($p > 0,05$). Vòng bụng trung bình, tỷ lệ tăng vòng bụng, nồng độ glucose lúc đói của nhóm ĐTĐ cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Thời gian phát hiện ĐTĐ trung bình là $7,61 \pm 5,28$ năm.

Bảng 2. Đặc điểm khối cơ và tỷ lệ cơ của đối tượng nghiên cứu

Chỉ tiêu		Nhóm ĐTĐ (n = 102)	Nhóm chứng (n = 58)	p
Khối cơ	Khối cơ toàn cơ thể (kg)	37,66 ± 7,18	38,02 ± 7,68	> 0,05
	Khối cơ chi (kg)	15,48 ± 3,50	16,25 ± 4,09	> 0,05
Tỷ lệ cơ	Tỷ lệ khối cơ toàn cơ thể (%)	63,88 ± 5,75	65,40 ± 6,09	> 0,05
	Tỷ lệ cơ chi (%)	26,19 ± 3,40	28,09 ± 6,77	< 0,05
Chỉ số khối cơ	Trung bình (kg/m ²)	6,05 ± 1,09	6,29 ± 1,45	> 0,05
	Bình thường	47 (46,1%)	29 (50%)	> 0,05
	Giảm	55 (53,9%)	29 (50%)	> 0,05

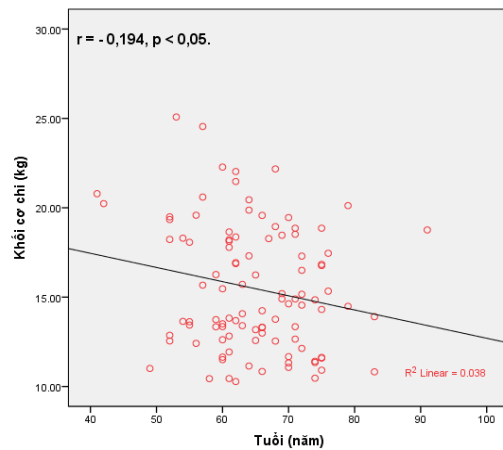
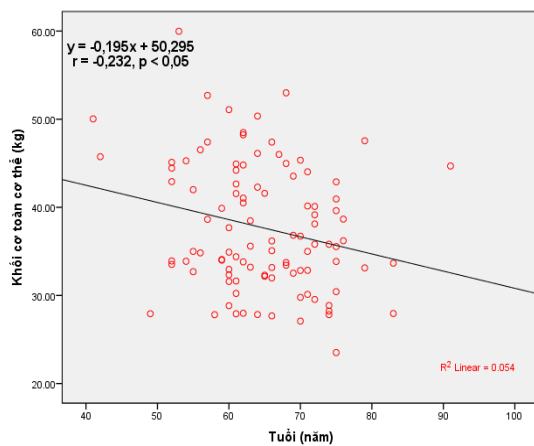
Nhận xét: Tỷ lệ cơ chi nhóm ĐTĐ thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm ĐTĐ có khối cơ toàn cơ thể, khối cơ chi, tỷ lệ khối cơ toàn cơ thể, chỉ số khối cơ khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 3. Đặc điểm khối cơ và tỷ lệ cơ của đối tượng nghiên cứu ở 2 giới, các nhóm thời gian phát hiện ĐTĐ, nhóm glucose máu và nhóm HbA1c

Chỉ tiêu		Khối cơ toàn cơ thể (kg)	Khối cơ chi (kg)
Giới	Nữ (n = 58)	32,82 ± 3,85	13,11 ± 1,86
	Nam (n = 44)	44,05 ± 5,32	18,61 ± 2,56
	p	< 0,01	< 0,01
Thời gian phát hiện	≤ 5 năm (n = 40)	38,26 ± 6,67	15,86 ± 3,40
	> 5 năm (n = 40)	37,27 ± 7,52	15,24 ± 3,57

ĐTĐ	p	> 0,05	> 0,05
Glucose máu khi đói	$\leq 7\text{mmol/L}$ (n = 38)	$36,94 \pm 7,53$	$15,41 \pm 3,64$
	$> 7\text{ mmol/L}$ (n = 64)	$38,09 \pm 7,00$	$15,52 \pm 3,44$
	p	> 0,05	> 0,05
HbA1c (%)	$\leq 7,0\%$ (n = 58)	$36,92 \pm 7,29$	$15,26 \pm 3,47$
	$> 7,0\%$ (n = 44)	$38,64 \pm 7,00$	$15,78 \pm 3,55$
	p	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi ở bệnh nhân nữ ĐTĐ thấp hơn nam giới ĐTĐ ($p < 0,01$). Khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở các nhóm nhóm thời gian phát hiện ĐTĐ, glucose máu và HbA1c ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa khối cơ với tuổi

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch, mức độ nhẹ giữa khối cơ toàn cơ thể với tuổi, ($r = -0,232$, $p < 0,05$). Có mối tương quan nghịch, mức độ nhẹ giữa khối cơ chi với tuổi ($r = -0,194$; $p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm khối cơ chi và chỉ số khối cơ

Khối cơ chi giữ vai trò quan trọng nhất trong các khối cơ của cơ thể do đây là nhóm cơ của mọi hoạt động thể chất. Ở bệnh nhân ĐTĐ, nhiều yếu tố ảnh hưởng đến khối cơ chi như sự đề kháng insulin, sự thiếu hụt insulin, tình trạng rối loạn chuyển hóa làm tăng các cytokin, giảm tưới máu và tổn thương các dây thần kinh vận động cho sợi cơ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về khối

cơ chi như sau: khối cơ chi trung bình nhóm ĐTĐ thấp hơn nhóm chứng 0,77 kg nhưng không có ý nghĩa thống kê; tỷ lệ cơ chi nhóm ĐTĐ thấp hơn nhóm chứng 1,9% có ý nghĩa thống kê; chỉ số khối cơ nhóm ĐTĐ thấp hơn nhóm chứng 0,24 kg/m²; nhóm ĐTĐ có 54% là giảm chỉ số khối cơ chi cao hơn so với nhóm chứng là 50% (bảng 2). Kết quả nghiên cứu này tương tự các tác giả: nghiên cứu của Park và cộng sự (2007) trên 302 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 trong 3 năm cho thấy

sự sụt giảm nhanh chóng cả về khối lượng cơ đặc biệt là khối cơ chi và sức mạnh cơ bắp trên một đơn vị cơ, trên đối tượng không ĐTD thì sự thay đổi là không đáng kể [6]. Park (2009) theo dõi dọc 6 năm trên bệnh nhân ĐTD có đối chứng cũng chỉ ra rằng tỷ lệ thiếu cơ ở nhóm ĐTD tăng cao hơn nhóm không có ĐTD, điều này được khẳng định thêm khi tác giả thấy hiện tượng mất cơ ở bệnh nhân ĐTD xảy ra nhanh hơn so với nhóm chứng đặc biệt là khối cơ chi. Khi đo khối cơ đùi cách nhau 6 năm tại mặt cắt ngang đùi bằng CT tác giả nhận thấy mất cơ ở nhóm ĐTD là $-11,7 \text{ g/cm}^2$ trong khi ở nhóm không ĐTD là $-5,1 \text{ g/cm}^2$ với $p < 0,001$ [7]. Kim và cộng sự (2014) trên 144 bệnh nhân ĐTD típ 2 và 270 người bình thường cho thấy tỷ lệ thiếu cơ ở nhóm ĐTD cao gấp 2 - 4 lần so với nhóm bình thường [8]. Sự suy giảm khối cơ ở bệnh nhân ĐTD nhất là khối cơ chi dẫn đến giảm chỉ số khối cơ. Các nghiên cứu đều nhận thấy chỉ số khối cơ giảm cùng với sức mạnh cơ bắp và hoạt động thể chất thấp làm cho tỷ lệ mất cơ ở bệnh nhân ĐTD cao hơn so với người bình thường. Hơn nữa, tình trạng hoạt động thể chất thấp ở bệnh nhân ĐTD vừa là hậu quả vừa là nguyên nhân của tình trạng sụt giảm khối cơ chi nhanh hơn nhóm khỏe mạnh bình thường [8].

2. Liên quan giữa khối cơ với một số đặc điểm của bệnh nhân ĐTD típ 2

Tuổi là một yếu tố tác động mạnh mẽ lên khối cơ của cơ thể, càng về già khối cơ càng suy giảm. Trên bệnh nhân ĐTD thì sự suy giảm khối cơ càng thể hiện rõ hơn do sự tác động của tình trạng rối loạn chuyển hóa tạo ra các gốc tự do, gia tăng các yếu tố gây

viêm như IL-6, TNF- α cùng với sự suy giảm hoạt động thể chất ở người cao tuổi [8]. Kết quả nghiên cứu này thấy, có mối tương quan nghịch lỏng lẻo giữa khối cơ toàn cơ thể ($r = -0,232$, $p < 0,05$) và khối cơ chi ($r = -0,194$, $p < 0,05$) với tuổi. Nghiên cứu của Park và cộng sự (2007) trên 1840 người cao tuổi Hàn Quốc từ 70-79 tuổi trong đó có 302 bệnh nhân ĐTD típ 2 trong suốt 3 năm cho thấy có sự sụt giảm nhanh chóng cả về khối lượng cơ nhất là khối cơ chi và sức mạnh cơ bắp trên một đơn vị sợi cơ [6]. Park và cộng sự (2009) khảo sát trên 402 bệnh nhân đang điều trị ĐTD típ 2 và 226 bệnh nhân ĐTD típ 2 mới được phát hiện trong tổng số 2675 người cao tuổi ở Hàn Quốc được theo dõi trong suốt 6 năm cho thấy: nhóm ĐTD típ 2 có tốc độ mất cơ nhanh hơn (-435 g/năm ở nhóm ĐTD mới phát hiện; -239 g/năm ở nhóm ĐTD đang điều trị) so với nhóm không ĐTD (-193 g/năm), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [7]. Nghiên cứu của Lee J.S và cộng sự (2010) trên 3153 người Hồng Kông trên 60 tuổi trong đó có 442 bệnh nhân ĐTD típ 2, theo dõi trong 4 năm thấy sự mất cơ xảy ra nhanh hơn ở nhóm ĐTD típ 2: nam giới trung bình mất cơ $150,3 \text{ g/năm}$, nữ giới mất cơ trung bình $118,8 \text{ g/năm}$ [5]. Như vậy, sự suy giảm khối cơ đặc biệt là khối cơ chi là một hiện tượng của quá trình lão hóa, sau 50 tuổi cứ mỗi 5 năm khối cơ giảm 1% - 2%, tỷ lệ này tăng dần đến > 70 tuổi là 11% đến 50% [5], [8].

Mối liên quan của khối cơ với giới kết quả nghiên cứu này cho thấy, ở bệnh nhân nam ĐTD có khối cơ toàn cơ thể cao hơn 11,23 kg; khối cơ chi cao hơn 5,50 kg so với nữ ĐTD, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

với $p < 0,01$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về khối cơ toàn cơ thể cũng tương tự như Ngô Đức Kỳ 2018: trung bình khối cơ toàn cơ thể của nam ĐTĐ cao hơn nữ là 9820,851g (nam ĐTĐ là 40957,312g và nữ ĐTĐ là 31136,461g) có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$) [1]. Như vậy, ngược lại với khối mỡ, ở nam ĐTĐ thì khối khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi đều cao hơn so với nữ. Sự khác biệt về khối cơ ở nam và nữ liên quan nhiều đến hormone sinh dục là testosterone và estrogen. Ở nam giới hormone testosterone tiết ra bởi tinh hoàn hơn gấp nhiều lần so với buồng trứng tiết ra. Một trong những vai trò chính của testosterone là tổng hợp protein, tăng kích thước khối cơ và tăng sức mạnh cơ, cả hai hormone này sẽ giảm dần khi tuổi cao, kết quả là giảm khối cơ, tăng khối mỡ [6].

Kết quả phân tích mối liên quan giữa khối cơ của cơ thể với thời gian ĐTĐ, nồng độ glucose lúc đói và HbA1c cho thấy, khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở các nhóm nhóm thời gian phát hiện ĐTĐ, glucose máu và HbA1c ($p > 0,05$) (bảng 3). Nghiên cứu của chúng tôi về liên quan giữa khối cơ với thời gian phát hiện ĐTĐ phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu: Bùi Văn Thụy (2015) nghiên cứu trên 68 bệnh nhân nữ ĐTĐ típ 2 thấy nhóm có thời gian ĐTĐ dưới 5 năm có khối cơ toàn thân và khối cơ chi (32,556 kg; 13,702 kg) cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm ĐTĐ trên 5 năm (30,651 kg ; 12,370 kg). Có mối tương quan nghịch giữa thời gian phát hiện ĐTĐ với khối cơ toàn thân ($r = -0,423$) và khối cơ chi ($r = -0,274$) [2]. Park và cs (2009) đã công bố nghiên cứu kéo dài 6 năm của mình trên 2675 người cao

tuổi, trong đó 402 bệnh nhân đang điều trị ĐTĐ típ 2, 226 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 mới phát hiện bằng nghiệm pháp tăng đường huyết, còn lại không bị ĐTĐ. Tất cả các đối tượng được chụp CT ngang qua chính giữa đùi tại hai thời điểm là khi bắt đầu nghiên cứu và sau 6 năm; đo thành phần khối cơ thể bằng phương pháp DEXA mỗi năm một lần, kết quả của nghiên cứu thấy nhóm ĐTĐ có tốc độ mất cơ nhanh hơn (-435 g/năm ở nhóm ĐTĐ mới; -293 g/năm ở nhóm đang điều trị và -193 g/năm ở nhóm không ĐTĐ [7]. Một nghiên cứu khác trên những đối tượng có tình trạng kháng insulin được theo dõi trong 6 năm và thấy rằng tình trạng kháng insulin có ảnh hưởng đến sự mất cơ, tình trạng mất cơ này tăng theo số năm được theo dõi [4]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu về liên quan của khối cơ và glucose máu lúc đói và HbA1c ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 lại cho kết quả ngược lại với nghiên cứu của tác giả Bùi Văn Thụy khi tác giả thấy có mối tương quan nghịch giữa khối cơ toàn cơ thể ($r = -0,366$, $p < 0,05$) và khối cơ chi ($r = -0,502$, $p < 0,05$) với HbA1c [2]. Sự khác biệt này có thể do: thứ nhất, trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân có glucose máu cao và HbA1c cao phần nhiều là nam giới (32/44) và bệnh nhân trẻ tuổi (36/55 bệnh nhân < 65 tuổi), thứ hai, đối tượng nghiên cứu đều là những bệnh nhân đang theo dõi điều trị thường xuyên, trong đó một số thuốc điều trị đã được chứng minh làm tăng khối cơ ở bệnh nhân ĐTĐ như: tác giả Wang H (2013) nghiên cứu 86 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 ở Trung Quốc điều trị Metformin, Gliclazid và Acarbose nhận thấy khối cơ toàn cơ thể tăng 0,42 kg sau 6 tháng điều trị. Nghiên cứu

khác cũng nhận thấy có sự tăng khối cơ ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 sau 6 tháng điều trị bằng insulin [4]. Chính vì vậy mà khối cơ của nhóm ĐTĐ đã điều trị có nhiều thay đổi tuy mức độ kiểm soát glucose máu chưa tốt...

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 102 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 tại bệnh viện 103, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Tỷ lệ cơ chi nhóm ĐTĐ $26,19 \pm 3,40\%$ thấp hơn nhóm chứng $28,09 \pm 6,77\%$ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm ĐTĐ có khối cơ toàn cơ thể, tỷ lệ khối cơ toàn cơ thể, chỉ số khối cơ trung bình, khối cơ chi, tỷ lệ giảm khối cơ chi khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p > 0,05$).

Khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi ở bệnh nhân nữ ĐTĐ ($32,82 \pm 3,85\text{kg}$ và $13,11 \pm 1,86\text{kg}$) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân nam ĐTĐ ($44,05 \pm 5,32\text{kg}$ và $18,61 \pm 2,56\text{kg}$) ($p < 0,01$). Khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi tương quan nghịch với tuổi ($r = -0,232$ và $r = -0,194$). Khối cơ toàn cơ thể và khối cơ chi khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở các nhóm thời gian phát hiện ĐTĐ, glucose máu và HbA1c ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Đức Kỳ** (2018), Nghiên cứu nồng độ Osteocalcin huyết thanh, thành phần khối cơ thể và mật độ khoáng của xương bằng phương pháp DEXA. Luận văn tiến sỹ Y học, Học viện Quân y.
2. **Bùi Văn Thụy** (2015), Nghiên cứu mật độ khoáng của xương, thành phần khối cơ thể ở bệnh nhân nữ đái tháo đường típ 2. Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học y Hà Nội.
3. **American Diabetes Association** (2019), Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical care in Diabetes, Diabetes Care, 42 (1), S29- S33.
4. **Lee S.Y and Gallagher D** (2008), Assessment methods in human body composition, Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 11(5), 566.
5. **Lee J.S., Auyeung T.W., Leung J. et al.** (2010), The effect of diabetes mellitus on age-associated lean mass loss in 3153 older adults, Diabeticmedicine: a journal of the British Diabetic Association, 27(12), 1366- 71.
6. **Park S.W., Goodpaster B.H., Strotmeyer E.S. et al** (2007), Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study, Diabetes care, 30(6), 1507-12.
7. **Park S.W., Goodpaster B.H., Lee J.S et al** (2009), Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes, Diabetes care, 32(11), 1993-7.
8. **Gabriely I, et al** (2002), Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? Diabetes, 51(10), 2951-2958.

GIẢ VIÊM ĐA KHỚP GỐC CHI: Ca lâm sàng

Mai Thị Minh Tâm*, Nguyễn Trần Trung*,
Trịnh Việt Anh*, Vũ Hồng Anh*.

TÓM TẮT

Bệnh giả viêm đa khớp gốc chi là một bệnh hiếm gặp và ít được đề cập đến ở Việt Nam cũng như toàn Châu Á. Giả viêm đa khớp gốc chi gọi theo tiếng Pháp (PPR-Pseudopolyarthrite rhizomélique), trong tiếng Anh được gọi là bệnh đau cơ dạng thấp (PMR-Polymyalgia rheumatica), là một bệnh thấp viêm mạn tính, nguyên nhân không rõ ràng, bệnh liên quan đến người cao tuổi và chủ yếu gặp ở nữ. Bệnh biểu hiện đau vùng hai khớp vai và hai khớp háng, kèm theo có cứng khớp buổi sáng. Xét nghiệm máu lắng và CRP tăng cao. Ngày nay, chẩn đoán bệnh dựa vào tiêu chuẩn mới của hội thấp khớp học Mỹ và Châu Âu (ACR/EULAR 2012- American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism) và điều trị theo khuyến cáo mới 2015.

SUMMARY

POLYMYALGIA RHEUMATICA:

Case study

Patient: 79 years old female. The condition had been progressing for many months, with pain in the shoulder joints, neck and groin and pain and swelling in the feet. There was restricted shoulder movement and morning stiffness lasting for more than 60 minutes. The patient was very painful when applying pressure to the large

cavernous region. The patient had anorexia and weight loss.

Sedimentation blood rate: 55 mm in the first hour; CRP: 13.45 mg/L; RF negative; Anti-CCP < 7.00 U/ml; ANA negative; ds-DNA antibody negative; HbsAg negative; IGRA positive. Bone density at lumbar spine: T-3.0. Gastroscopy indicated gastritis and positive HP.

Diagnosis: According to the ACR/EULAR 2012 standards, the patient was diagnosed with: Polymyalgia rheumatica; Osteoporosis; HP-positive gastroenteritis.

Treatment: The patient responded well to corticoid 4 mg/day and methotrexate 10 mg/week. The patient was treated with fast-acting amoxicilline and clarithromycine and proton pump inhibitors. Osteoporosis was treated with osteoporosis inhibitors (Ibandronate) and calcium-vitamine D supplementation.

Results: After one month of treatment, inflammatory indicators returned to normal. The patient was no longer tired or feeling pain at the bases of the limbs. The patient is monitored for inflammatory indicators for the first year every 2 months.

Polymyalgia rheumatica is rare and less mentioned in Vietnam and ASIA. Polymyalgia rheumatica is the commonest inflammatory rheumatic disorder affecting female and older people. Patients typically present with bilateral shoulder pain, morning stiffness, raised inflammatory markers and have a rapid response to low-dose corticosteroids. Diagnosis of the disease is based on the new standard of ACR/EULAR 2012- American College of Rheumatology /European League Against

*Bệnh viện E

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thị Minh Tâm

Email: maiminhnam1960@yahoo.fr

Ngày nhận bài: 24.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

Rheumatism and treated according to the new 2015 recommendations.

I. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 79 tuổi, bệnh diễn biến từ nhiều tháng, với đau 2 khớp vai, vùng cổ và đau 2 khớp háng, đau và phù nề bàn chân. Bệnh nhân không đau các khớp nhỏ bàn tay. Bệnh nhân đau nhiều về đêm gần sáng. Bệnh nhân không đáp ứng với thuốc chống viêm không corticoid, nhưng đáp ứng tốt với corticoide liều thấp. Bệnh nhân hay than phiền chướng bụng, lo lắng về bệnh, kèm theo mệt mỏi. Tiền sử bệnh nhân khỏe mạnh. Vận động khớp vai hạn chế và cứng khớp buổi sáng >60 phút. Bệnh nhân rất đau khi khám ấn vào vùng mấu động lớn. Bệnh nhân có chán ăn, gầy sút. Các xét nghiệm máu: công thức máu, chức năng thận, men gan, điện giải và TSH cho kết quả bình thường. Tốc độ máu lắng: 55 mm giờ thứ nhất. Chỉ số CRP: 13,45 mg/L. Yếu tố thấp RF âm tính. Anti-CCP <7.00 U/ml. Kháng thể kháng nhân (ANA) âm tính, kháng thể ds-DNA âm tính. HBsAg âm tính và test IGRA dương tính. Mật độ xương tại cột sống thắt lưng: T-3.0. Nội soi dạ dày chỉ ra viêm dạ dày và HP dương tính. Chụp cột sống, tim phổi và khung chậu bình thường. Theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2012, bệnh nhân được chẩn đoán: Giả viêm đa khớp gốc chi. Loãng xương. Viêm dạ dày HP dương tính.

Điều trị: Bệnh nhân đáp ứng tốt với corticoide liều thấp 4 mg/ngày và methotrexate liều 10 mg/tuần. Bệnh nhân được điều trị amoxicilline và clarithromycine tác dụng nhanh và ức chế bơm proton. Điều trị loãng xương với thuốc ức chế hủy xương

(Ibandronate) và bổ sung calci-vitamine D. Kết quả sau một tháng điều trị, các chỉ số viêm (máu lắng, CRP) trở về bình thường. Bệnh nhân hết mệt mỏi và không đau các gốc chi. Bệnh nhân được theo dõi lâm sàng và các chỉ số về viêm trong năm đầu tiên 2 tháng/ một lần.

II. BỆNH GIẢ VIÊM ĐA KHỚP GỐC CHI [1,2,3,4]

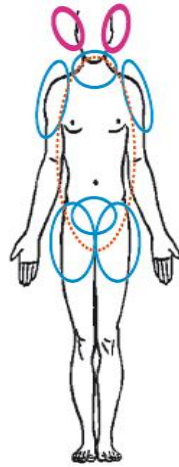
2.1. Thuật ngữ: Giả viêm đa khớp gốc chi là thuật ngữ theo tiếng Pháp (PRP-Pseudopolyarthrite rhizomélique). Theo phân loại bệnh tật Quốc tế lần thứ 10, giả viêm đa khớp gốc chi có mã bệnh M35.3 hay còn gọi là bệnh đau cơ dạng thấp, tiếng Anh: (PMR - Polymyalgia rheumatica)

2.2. Định nghĩa: Bệnh thấp viêm gặp người già trên 50 tuổi, tuổi hay gặp nhất giữa 70-80. Bệnh hay gặp ở châu Âu. Tỷ lệ bệnh 6/1000 (nữ), 1/1000 (nam) ở quần thể trên 50 tuổi. Châu Á ít gặp bệnh PPR.

Giới: Nữ/Nam = 2/1.

Đặc trưng của bệnh biểu hiện đau 2 vai và hoặc 2 khớp háng, đau viêm cứng vùng cổ vai, không đáp ứng với thuốc chống viêm không steroide và đáp ứng nhanh với corticoide. Viêm các cấu trúc quanh khớp. Không phá hủy khớp. Một trong những đặc điểm chính của bệnh có từ 5-50% phối hợp với bệnh viêm động mạch thái dương (Bệnh Horton)

Vị trí tổn thương vùng cổ -vai và hai hông và thắt lưng, đặc trưng cho bệnh giả viêm đa khớp gốc chi PPR và vị trí tổn thương viêm động mạch thái dương, đặc trưng cho bệnh Horton. (Hình 1)



Hình 1. Vùng tổn thương trong giả viêm đa khớp gốc chi và Horton.

Trên y văn cho thấy bệnh giả viêm gốc chi có thể phối hợp với bệnh ung thư, có thể sau hai năm khởi phát giả viêm đa khớp gốc chi, sau đó xuất hiện các bệnh ung thư như: đa u tủy xương, bệnh leucemie, bệnh Hodgkin, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư thận, tiền liệt tuyến, người ta gọi “hội chứng giả viêm gốc chi”.

2.3. Lịch sử bệnh: Năm 1953 Forestier là người đầu tiên mô tả bệnh giả viêm đa khớp gốc chi, đặc trưng bởi đau viêm hai vai và vùng chậu ở người già. Hay còn gọi hội chứng Forestier-Certonciny. Thuật ngữ “polymyalgia rheumatica-đau cơ dạng thấp”, xuất hiện vào những năm 1960, các tác giả thấy có sự liên quan giữa giả viêm gốc chi và bệnh Horton từ 15-20%. Bệnh Horton có thể phối hợp với giả viêm gốc chi từ 20-40%.

2.4. Sinh bệnh học: Giả viêm đa khớp gốc chi là một bệnh viêm với tổn thương khớp, thâm nhiễm màng hoạt dịch các đại

thực bào và lymphocyte CD4 và tăng nhiều cytokine trong các mô cơ.

2.5. Chẩn đoán

Bệnh giả viêm gốc chi là thường gặp nhất trong thấp viêm người già. Để chẩn đoán bệnh giả viêm gốc chi thiếu test đặc hiệu. Một mặt, chẩn đoán dựa vào lâm sàng: Bệnh đặc trưng bởi đau khớp viêm, hai bên và đối xứng, tiến triển từ một tháng, vị trí gốc chi (vùng cổ-hai vai và vùng chậu) ảnh hưởng chức năng. Khám lâm sàng đau và hạn chế vận động của khớp vai và khớp háng.

- Các xét nghiệm về viêm: máu lắng tăng, CRP tăng.

- Siêu âm khớp vai và khớp háng: viêm túi thanh dịch dưới mỏm cùng vai cơ delta, viêm bao gân của cơ nhị đầu dài, viêm màng hoạt dịch khớp vai, khớp háng, đặc biệt tổn thương hai bên.

Mặt khác, cần chẩn đoán loại trừ bệnh giả viêm gốc chi PPR, với các nhóm bệnh thấp viêm như viêm khớp dạng thấp ở người cao tuổi, hội chứng viêm đa khớp cấp, phù viêm lạnh tính, (Hội chứng RS3PE-Syndrome of

remitting Seronegative Symmetrical with Pitting Edema), đau khớp trong cận ung thư và bệnh khác (bảng 3). Nhiều tiêu chuẩn đã được đề nghị trước đây, tiêu chuẩn của Bird 1989, nghiên cứu trên 146 bệnh nhân.

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán giả viêm gốc chi theo tác giả Bird 1989

Tiêu chuẩn chẩn đoán giả viêm gốc chi theo tác giả Bird
Tuổi > 65 Triệu chứng bắt đầu >2 tuần Đau khớp-đau cơ 2 cánh tay Máu lắng>40 mm giờ đầu

Cứng khớp buổi sáng >1 giờ
Đau và cứng của vai
Cơ thể suy nhược

**Chẩn đoán PPR khi có 3 triệu chứng.
Độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 92%**

Hiện nay, chẩn đoán PPR theo ACR/EULAR 2012

Tiêu chuẩn chẩn đoán mới ACR/EULAR 2012 [3]

- Tiêu chuẩn bắt buộc: Tuổi ≥ 50 , đau 2 vai và máu lắng và hoặc CRP tăng.

Và số điểm ≥ 4 (không siêu âm khớp)

Số điểm ≥ 5 (có siêu âm khớp)

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán mới ACR/EULAR 2012.

Triệu chứng	Điểm không siêu âm 0-6	Điểm có siêu âm 0-8
Cứng khớp buổi sáng > 45 phút	2	2
Đau hoặc hạn chế khớp háng	1	1
Không có RF hoặc Anti-CCP	2	2
Không có tổn thương ngoại biên	1	1
Ít nhất 1 vai với viêm bao thanh dịch dưới mỏm cùng vai-delta, viêm bao gân, cơ nhị đầu và ít nhất 1 khớp háng viêm màng hoạt dịch, viêm mấu động lớn	Không đánh giá	1
2 vai với viêm bao thanh dịch dưới mỏm cùng vai-delta, viêm bao gân, cơ nhị đầu	Không đánh giá	1

Độ nhạy 92,6% và độ đặc hiệu 81,5% với siêu âm 91%.

Bảng 3. Chẩn đoán loại trừ giả viêm đa khớp gốc chi PPR.

1. Bệnh thấp viêm
-Viêm khớp dạng thấp -Viêm cột sống dính khớp -Viêm mạch -Bệnh mô liên kết -Bệnh viêm cơ tự miễn -Bệnh viêm khớp do tinh thể
2. Bệnh gân cơ khớp

-Bệnh viêm gân của chóp xoay
-Bệnh gân bám mấu động lớn
-Bệnh thoái hóa
-Hội chứng đau mạn tính

3. Bệnh khác

-Bệnh tuyến giáp
-Nhiễm trùng
-Ung thư và cận u
-Bệnh cơ do statine
-Bệnh Parkinson

2.6. Điều trị [1,5,6,7]

- **Điều trị corticoide liều thấp** là hiệu quả với giả viêm đa khớp gốc chi PPR

Chiến lược điều trị corticoide, theo khuyến cáo của hội thấp khớp học Anh (BSR-British Society for Rheumatology)

Prednisone liều 15mg/ ngày hoặc 0,3 mg/kg/ngày, trong 3 tuần và giảm 2,5 mg cho 3 tuần, rồi 1 mg cho 4-6 tuần và giảm dần 1 mg cho đến 12-18 tháng. (bảng 4)

Bảng 4. Chiến lược điều trị corticoid của hội thấp khớp học Anh (BSR)

Thiết lập điều trị corticoid cho bệnh giả viêm đa khớp gốc chi PPR -15 mg/ ngày trong 3 tuần.
Cách giảm liều corticoide trong điều trị PPR -12,5 mg trong 3 tuần -10 mg trong 4-6 tuần -Giảm 1 mg cho tất cả 4-6 tuần
Trường hợp tái phát lâm sàng khi giảm liều Tăng lại liều trước đó.

- **Điều trị phối hợp:** Liên quan biến chứng do điều trị corticoide nên cần được dự phòng gãy xương, bổ sung vitamine -calci. Bisphosphonate. Ở người già, sử dụng corticoide có nhiều nguy cơ các biến chứng như gãy do loãng xương, nhiễm khuẩn, đục thủy tinh thể, tăng huyết áp, rối loạn tâm thần.

- **Methotrexate:** liều sử dụng 7,5 mg/tuần-10 mg/tuần là hiệu quả. Liều sử dụng thấp hơn trong điều trị viêm khớp dạng thấp và có lợi với người cao tuổi.

- **Điều trị khác:** Trong những trường hợp kháng corticoide có thể điều trị với ức chế

IL-6 [5]. Một vài bệnh nhân đáp ứng với clarithromycine.

III. BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân cao tuổi, xuất hiện đau khớp vùng gốc chi (cổ -hai vai và hai khớp háng – thắt lưng), đau liên quan về đêm gần sáng, vận động hạn chế. Xét nghiệm có chỉ số viêm tăng như tốc độ máu lắng, CRP cao và không có yếu tố thấp (RF âm tính, anti-CCP âm tính), siêu âm khớp vai hoặc khớp háng có các viêm túi thanh dịch, hoặc viêm bao gân cơ nhi đầu, có thể nghĩ đến bệnh giả viêm đa khớp gốc chi. Tuy nhiên, giai đoạn sớm, ở người già bệnh viêm khớp dạng thấp có thể chưa xuất hiện yếu tố thấp RF và kháng thể, do vậy đánh giá đáp ứng với corticoide liều thấp và đáp ứng nhanh được xem là tiêu chí giúp chẩn đoán bệnh giả viêm đa khớp gốc chi. Trước một bệnh nhân chẩn đoán giả viêm gốc chi cần xem có bệnh viêm động mạch thái dương (bệnh Horton), đau đầu, đau hai bên thái dương và mắt nhìn mờ., các biểu hiện đau khớp trọng cận ung thư và hội chứng RS3PE- Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema. Theo sự đồng thuận của hội thấp khớp học Anh và hội thấp khớp học Pháp, các xét nghiệm thường quy cần thực hiện với bệnh nhân chẩn đoán giả viêm đa khớp gốc chi: công thức máu, chức năng gan, thận, điện giải, men CK, điện di protein, chỉ số máu lắng, CRP, yếu tố thấp anti-ccp, kháng thể kháng nhân, kháng thể Ds-DNA. Các xét nghiệm có giá trị chẩn đoán bệnh giả viêm đa khớp gốc chi theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2012 và loại trừ các bệnh hệ

thống, bệnh đa u tủy xương...Điều trị corticoide bệnh nhân đáp ứng tốt, trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng với corticoide liều thấp cần xem lại chẩn đoán bệnh giả viêm đa khớp gốc chi. Thời gian điều trị corticoide có thể kéo dài từ 12 tháng đến 18 tháng và đánh giá các chỉ số bệnh hoạt động.

Giả viêm đa khớp gốc chi, chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng và sử dụng tiêu chuẩn mới của ACR/EULAR 2012 [3] và điều trị theo khuyến cáo 2015 [4].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. COFER (Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, Pseudo Polyarthrite Rhizomélisque. Rhumatologie. MASSON.2002, pp.401-402.
2. C. Salvarani, P. Macchioni, L. Boiardi. Polymyalgia rheumatica. Lancet 1997 ; 350 : 43 – 47
3. Dasgupta, B, Cimmino, MA, Kremers, HM. “2012 provisional criteria for polymyalgia rheumatica: A European League against Rheumatism/ American College of Rheumatology collaborative initiative”. Arthritis Rheum. vol. 64. 2012. pp. 943
4. Dejaco, C, Singh, YP, Perel, P. ” 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European league Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative”. Ann Rheum Dis. vol. 74. 2015. pp. 1799-807.
5. Eric Toussitot. Biothérapies, pseudopolyarthrite rhizomélisque et artérite à cellules géantes. 2018 Rhumato-Janvier 2018- Vol 15. Numero 131.
6. Toby Heliwell and Samantha L Hider. Diagnosis and management of polymyalgia rheumatica. Br Gen Pract. 2012 May; 62 (598): 275-276
7. J.M. Ziza, P. Chazerain. Diagnostic et traitement de la pseudopolyarthrite rhizomélisque. La Revue du Praticien 1999 – 49 598-601.

TOCILIZUMAB (ACTEMRA SC) TIÊM DƯỚI DA ĐIỀU TRỊ BỆNH STILL NGƯỜI LỚN: BÁO CÁO 2 CA LÂM SÀNG

Trịnh Thị Nga*, Nguyễn Mai Hồng**

TÓM TẮT

Bệnh Still khởi phát ở người lớn (AOSD) là một bệnh viêm hệ thống chưa rõ nguyên nhân. Bên cạnh sử dụng DMARDs cổ điển, điều trị chế phẩm sinh học đang là xu hướng để điều trị nhóm bệnh lý viêm hệ thống. Trong 10 năm gần đây, đã có nhiều báo cáo về sử dụng thuốc ức chế Interleukin 6 sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với DMARDs khác để điều trị bệnh Still người lớn. Chúng tôi báo cáo hai bệnh nhân AOSD điều trị tocilizumab có kết quả tốt. Hai ca bệnh này đều trẻ tuổi, thuộc hai kiểu hình bệnh khác nhau: kiểu hình diễn biến hệ thống đa vòng và kiểu hình khớp mạn tính. Cả 2 trường hợp đều có tiền sử khởi phát bệnh đã lâu và điều trị bằng Methotrexate có hoặc không có corticoid đáp ứng kém. Bệnh nhân đã được điều trị tocilizumab tiêm dưới da hàng tuần sau đó giảm liều khi triệu chứng lâm sàng ổn định. Hiệu quả của TCZ được đánh giá bằng các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân như sốt, phát ban trên da, đau khớp và các xét nghiệm như số lượng bạch cầu máu ngoại vi, nồng độ CRP, ferritin trong huyết thanh. Kết quả cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm kiểu hình diễn biến hệ thống đa vòng có đáp ứng điều trị tốt hơn, giảm liều nhanh hơn, cắt được corticoid, giảm liều Methotrexate. Bệnh nhân thuộc nhóm diễn biến khớp mạn tính có mức độ hoạt động bệnh

cao hơn, đáp ứng điều trị chậm hơn. Cả hai trường hợp đều cho thấy tính an toàn trong điều trị TCZ.

Từ khóa: Bệnh Still người lớn, Tocilizumab, ức chế IL-6,

SUMMARY

TWO CASES REPORT ON ADULT-ONSET STILL'S DISEASE SUCCESSFULLY TREATED WITH SC TOCILIZUMAB (ACTEMRA SC)

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare autoimmune disease of unknown etiology with systemic inflammatory manifestations. Besides the use of classic DMARDs, biologic DMARDs are trending to treat systemic inflammatory diseases. For the last ten years, there have been many reports of IL-6 inhibitors used alone or in combination with other DMARDs for the treatment of AOSD. We report two successful AOSD patients on SC tocilizumab. Both cases are young, with two different phenotypes: the intermittent or polycyclic systemic phenotype and the chronic articular phenotype. They have a long history of fever, joint pain and have had poor response to methotrexate with or without corticosteroids. The patients received weekly SC tocilizumab, followed by a dose extension when clinical symptoms were stable. The effectiveness of TCZ was assessed by the patient's clinical symptoms (fever, skin rash, joint pain) and laboratory tests (WBC, CRP, ferritin). Results showed that patients with the intermittent or polycyclic systemic phenotype had better response to treatment, faster dose relaxation,

*Bệnh viện đa khoa Medlatec

**Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thị Nga

Email: ngangohmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2021

Ngày duyệt bài: 26.3.2021

earlier discontinuation of corticoids, and faster reduction in methotrexate dose. Patients with the chronic articular phenotype have higher levels of disease activity and slower response to treatment. Both cases showed safety in the treatment of TCZ.

Keywords: Adult-onset still's disease (AOSD), tocilizumab, IL-6 inhibitors,

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Still người lớn (Adult-onset Still's disease - AOSD) là một bệnh thuộc nhóm bệnh lý viêm hệ thống hiếm gặp, nguyên nhân chưa rõ với biểu hiện lâm sàng kinh điển gồm sốt cao, ban cá hồi, đau khớp. Ban đầu AOSD được Bywaters mô tả là một thực thể lâm sàng khác biệt ở người lớn khá giống với bệnh được quan sát thấy ở trẻ em được gọi là viêm khớp tự phát thiếu niên toàn thể (sJIA) [1]. AOSD có tỷ lệ lưu hành ước tính là 1/100.000 người. Nó đã được mô tả trên toàn thế giới và có sự phân bố tuổi lưỡng cực với 2 đỉnh, đỉnh đầu tiên ảnh hưởng đến nhóm bệnh nhân 15-25 tuổi và đỉnh thứ hai ảnh hưởng đến nhóm bệnh nhân 36-46 tuổi [2]. Bệnh ảnh hưởng chủ yếu đến nữ giới so với nam giới.

Cơ chế bệnh sinh chính xác của AOSD vẫn chưa được nghiên cứu rõ. Một số yếu tố như di truyền, tác nhân truyền nhiễm (vi khuẩn và virus) và các yếu tố môi trường được cho là có vai trò gây bệnh. Tuy nhiên, không có bằng chứng mạnh mẽ nào cho thấy mối quan hệ nhân quả của những yếu tố trên với căn bệnh này. Cơ chế bệnh sinh của AOSD liên quan đến sự tương tác của nhiều cytokine được kích hoạt. Trong số các cytokine khác nhau, IL-1 β và IL-6 dường như có vai trò quan trọng hơn trong cơ chế

bệnh sinh của AOSD. Nó có liên quan đến sự kích hoạt bạch cầu trung tính và tăng khả năng xuyên mạch của tế bào này. Các nghiên cứu cho thấy cả bệnh Still người lớn và bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát đều có đáp ứng tốt với Tocilizumab (thuốc ức chế IL-6) [3,4]. Trong bài viết này, chúng tôi báo cáo hai trường hợp mắc bệnh Still người lớn đã được điều trị với Tocilizumab tiêm dưới da có cải thiện lâm sàng tốt.

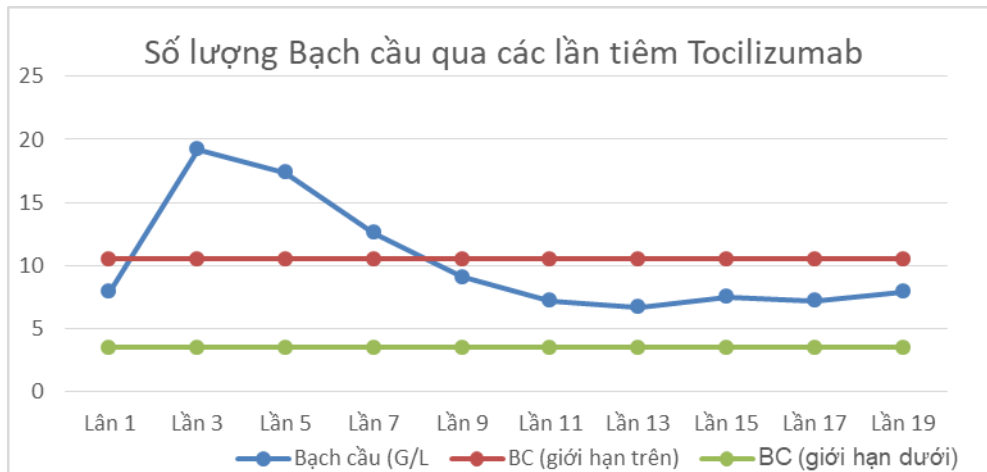
II. BÁO CÁO CA BỆNH

Trường hợp 1

Bệnh nhân nữ 32 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. Tháng 1 năm 2017 BN có biểu hiện sốt cao thành cơn cao nhất 40.2°C, mỗi cơn kéo dài 2-3 giờ, sốt về chiều; nổi ban trong cơn sốt, ban hồng tập trung ở thân mình, cánh tay, đùi; đau khớp cổ tay và khớp gối hai bên kèm theo đau rát họng đôi khi đau bụng thượng vị. Bệnh nhân nhập viện Nhiệt Đới TW điều trị 3 tuần làm xét nghiệm máu thấy bạch cầu, Ferritin tăng cao. Sau khi loại trừ các nguyên nhân nhiễm trùng, bệnh máu, bệnh ác tính, bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Still người lớn theo tiêu chuẩn Yamaguchi 1992 và chuyển khoa Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai điều trị. Từ tháng 2/2017 đến tháng 5/2020, bệnh nhân điều trị Medrol 4-32mg/ngày và Methotrexate duy trì liều 10-12.5mg/tuần. Sau mỗi lần giảm liều hoặc dừng Medrol bệnh nhân tái phát triệu chứng đau khớp, sốt, nổi ban, mỗi đợt bệnh tiến triển kéo dài 2-3 tuần. Tháng 6 năm 2020 bệnh nhân được tiêm Tocilizumab dưới da (ACTEMRA® SC) liều 162mg/tuần tại Bệnh viện đa khoa Medlatec. Sau 12 liều tiêm hàng tuần, bệnh

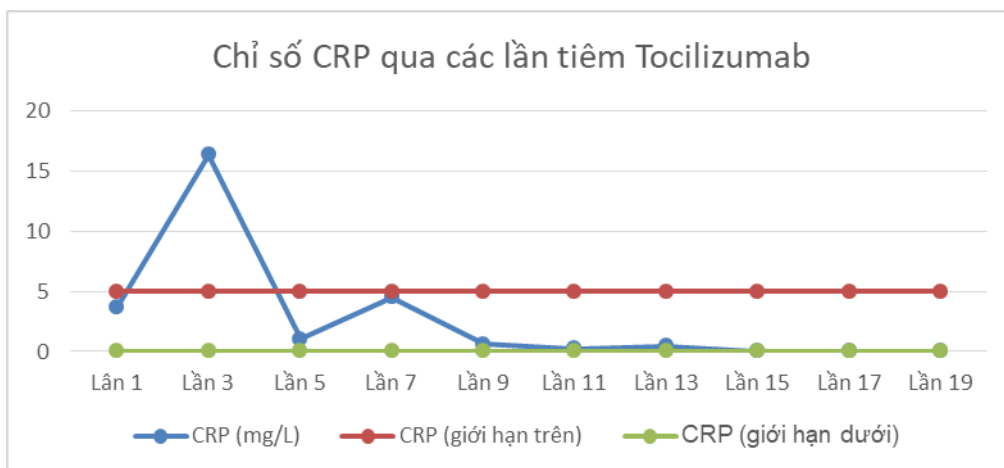
nhân được giãn liều 2 tuần/lần khi các triệu chứng lâm sàng ổn định. Bệnh nhân đã cắt được Medrol 2 tháng sau đó (tháng 11/2020) và giảm liều Methotrexate từ 12.5mg/tuần → 7.5mg/tuần. Đến tháng 2 năm 2021, bệnh

nhân duy trì Tocilizumab tiêm 3 tuần/lần. Hiện tại bệnh nhân không đau khớp, không sốt, không nổi ban. Các xét nghiệm bạch cầu, máu lắng, CRP, Ferritin trong giới hạn bình thường qua các lần truyền.



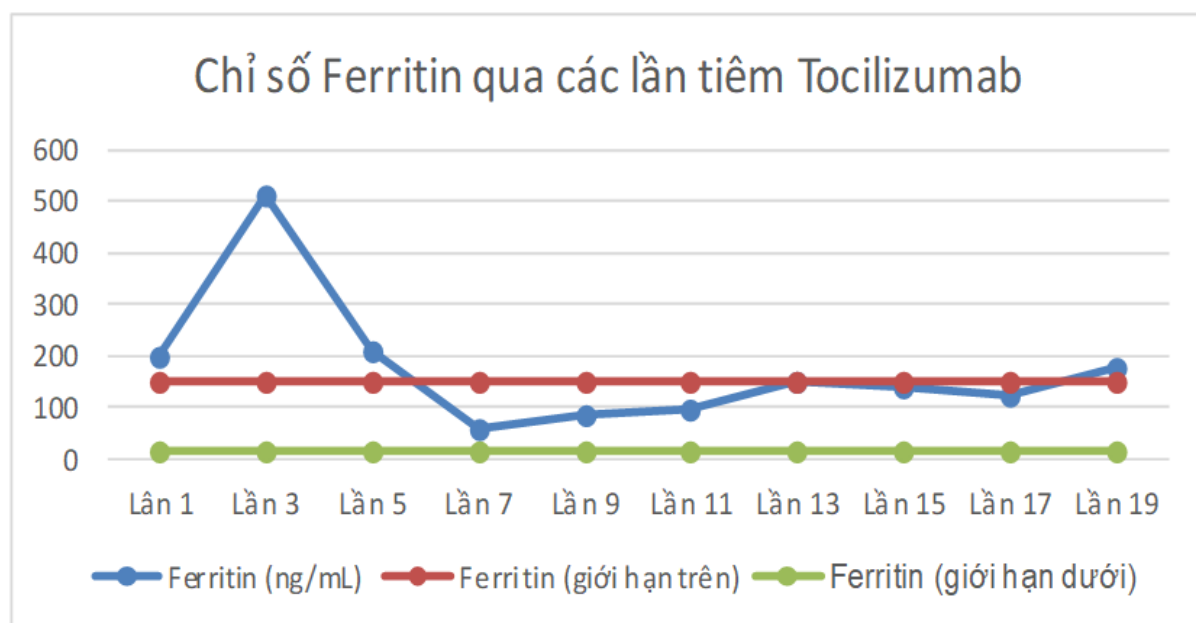
Biểu đồ 1: Số lượng bạch cầu máu qua các lần tiêm Actemra.

Nhận xét: Sau 7 lần tiêm, số lượng BC máu ngoại vi của BN duy trì ổn định trong ngưỡng bình thường ở các lần tiếp theo.



Biểu đồ 2: Chỉ số CRP qua các lần tiêm Tocilizumab.

Nhận xét: Chỉ số CRP ổn định từ tuần thứ 5 tiêm tocilizumab và duy trì ổn định trong ngưỡng bình thường ở các lần sau đó.



Biểu đồ 3: Thay đổi Ferritin qua các lần tiêm tocilizumab.

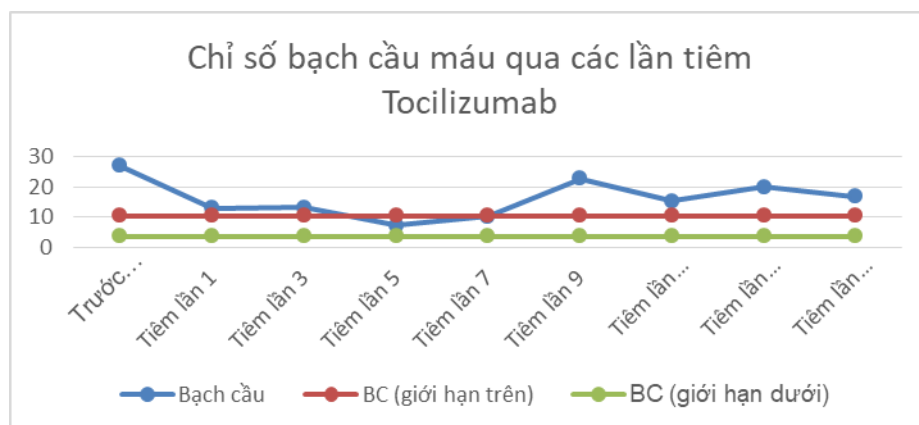
Nhận xét: Sau 6 lần tiêm, chỉ số Ferritin về ngưỡng bình thường và duy trì ổn định.

TRƯỜNG HỢP 2

Bệnh nhân nam 29 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. Bệnh khởi phát năm 2016, bệnh nhân có biểu hiện sốt cao từng đợt, mỗi đợt 7-10 ngày, sốt về đêm và sáng, mỗi cơn kéo dài 2-3 tiếng, kèm theo đau khớp gối phải, khớp cổ tay hai bên, đau rát họng, không nổi ban. Bệnh nhân đã khám và điều trị tại nhiều nơi với chẩn đoán “Viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay hai bên theo dõi bệnh lý cột sống huyết thanh âm tính”, “Viêm khớp dạng thấp huyết thanh âm tính” điều trị Methotrexate 10-15mg/tuần, Methyprednisolon, bệnh nhân không cải thiện, còn nhiều đợt sốt cao và đau khớp.

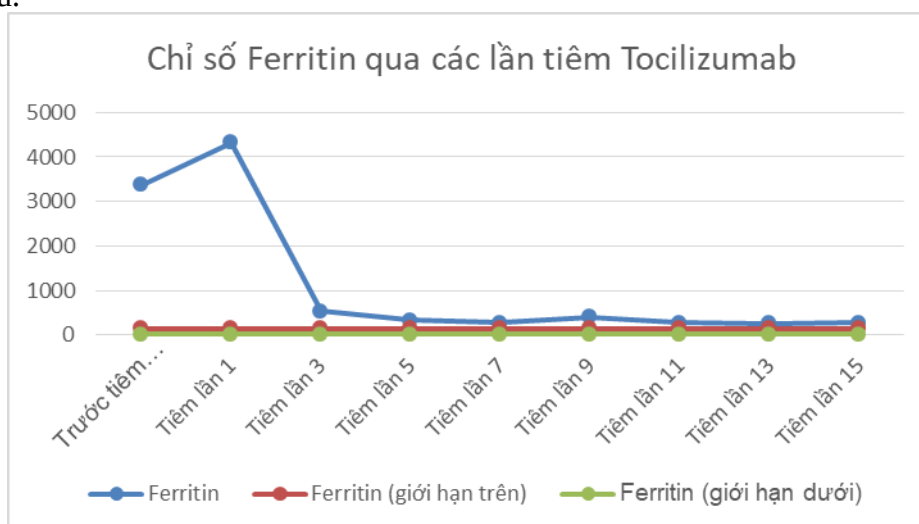
Tháng 7 năm 2019, bệnh nhân vào bệnh viện Việt Tiệp- Hải Phòng với biểu hiện sốt cao từng cơn và đau nhiều khớp, khớp cổ tay

hai bên sưng nóng đỏ, dính khớp một phần, không nổi ban, xét nghiệm bạch cầu máu ngoại vi tăng (26G/L), Ferritin tăng cao (>4000ng/mL). Bệnh nhân đã được làm các xét nghiệm loại trừ bệnh máu, bệnh ác tính, bệnh nhiễm trùng, hội chẩn chuyên gia và được chẩn đoán bệnh Still người lớn theo tiêu chuẩn Yamaguchi 1992. Bệnh nhân được điều trị Tocilizumab 162mg tiêm dưới da hàng tuần và theo dõi và điều trị tại bệnh viện đa khoa Medlatec. Hiện tại bệnh nhân hết sốt hoàn toàn, còn đau nhẹ khớp cổ tay hai bên, xét nghiệm bạch cầu và Ferritin ổn định. Hiện tại bệnh nhân đã được giãn liều Tocilizumab 162mg 2 tuần/mũi, Methotrexate 12.5mg/tuần.



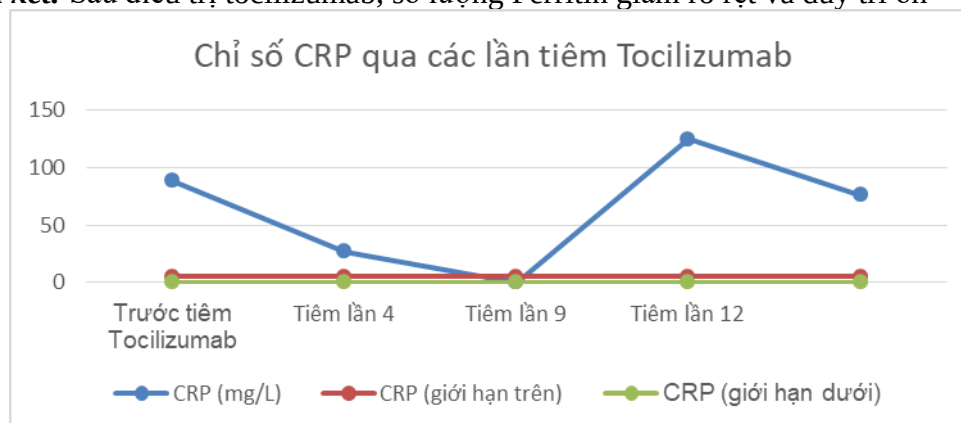
Biểu đồ 4: Thay đổi số lượng bạch cầu máu ngoại vi.

Nhận xét: Có sự giảm BC máu sau điều trị tocilizumab tiêm dưới da, tuy nhiên số liệu dao động nhiều.



Biểu đồ 5: Thay đổi Ferritin khi điều trị Tocilizumab.

Nhận xét: Sau điều trị tocilizumab, số lượng Ferritin giảm rõ rệt và duy trì ổn



Biểu đồ 6: Chỉ số CRP qua các lần tiêm TCZ.

Nhận xét: Chỉ số CRP có xu hướng giảm dần qua các lần tiêm TCZ

Cả hai trường hợp nêu trên, chúng tôi không gặp tác dụng phụ nào đáng kể trong thời gian điều trị thuốc. Bệnh nhân không có phản ứng tại chỗ tiêm, huyết áp ổn định, không phù, không có biểu hiện dị ứng, các xét nghiệm về men gan, chức năng thận trong giới hạn bình thường. Xét nghiệm sàng lọc lao, viêm gan B-C âm tính trước và giữa các lần điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Bệnh Still khởi phát ở người lớn là bệnh lý đã được mô tả từ lâu. Bệnh thường biểu hiện lâm sàng với bộ ba triệu chứng bao gồm sốt cao, phát ban đặc trưng và viêm khớp/đau khớp. Sốt thường trên 39°C, thoáng qua, kéo dài dưới 4 giờ, thường sốt về chiều và tối. Sốt cũng có thể báo trước sự khởi đầu của các biểu hiện khác như viêm thanh mạc, đau họng, đau cơ và đau khớp. Tỷ lệ sốt trong năm nghiên cứu hồi cứu lớn nhất là 95,7%. Phát ban điển hình là phát ban dạng dát sẩn, màu hồng cá hồi, chủ yếu được tìm thấy ở thân mình và đầu gần các chi với tỷ lệ gặp 51% đến 87%. Đau khớp được tìm thấy ở phần lớn bệnh nhân chiếm 64-100%. Các khớp thường gặp là khớp gối, cổ tay, cổ chân [5]. Trong hai case lâm sàng chúng tôi mô tả, trường hợp 1 bệnh nhân có đầy đủ 3 triệu chứng điển hình: sốt, ban cá hồi, đau khớp, bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh Still người lớn ngay từ lần vào viện đầu tiên. Trong khi đó, ở trường hợp thứ 2 bệnh nhân có biểu hiện sốt và đau khớp nhưng không nổi ban (một triệu chứng đặc hiệu giúp phân biệt phân biệt bệnh Still với các bệnh lý viêm hệ thống khác). Vì vậy, quá trình chẩn đoán bệnh của bệnh nhân này chậm trễ hơn

nhiều. Trong 3 năm (từ năm 2016 đến năm 2019), bệnh nhân đã đến nhiều trung tâm Cơ xương khớp lớn ở miền Bắc Việt Nam với nhiều chẩn đoán khác nhau. Sự chậm trễ chẩn đoán này một phần do các triệu chứng của bệnh nhân không điển hình, một phần do BN khám tại nhiều nơi khác nhau, điều trị theo nhiều bác sĩ (một đặc trưng thường gặp ở bệnh nhân Việt Nam).

Dựa vào diễn biến lâm sàng, người ta chia diễn biến bệnh Still người lớn thành 3 nhóm. Nhóm 1: bệnh diễn biến kiểu hệ thống không liên tục hay đa vòng, có sự thuyên giảm hoàn toàn giữa các đợt bùng phát và xu hướng nhẹ hơn những đợt đầu. Nhóm 2: tổn thương khớp mạn tính, triệu chứng sưng đau khớp nổi bật và có thể dẫn đến phá hủy khớp. Nhóm 3: bệnh tự giới hạn, bệnh nhân khởi phát các triệu chứng toàn thân và hầu hết thuyên giảm trong vòng 1 năm kể từ đợt bệnh đầu tiên và duy nhất. Các nhóm này gặp với tỷ lệ tương đương. Trong đó, bệnh nhân có kiểu hình nhóm 2 kém đáp ứng nhất với thuốc DMARDs cũng như corticoid và tiên lượng xấu hơn cả [6]. Có thể thấy, trường hợp 1 thuộc kiểu hình 1 còn trường hợp 2 thuộc kiểu hình 2. Bên cạnh việc chẩn đoán và điều trị muộn, kiểu hình bệnh cũng góp phần lý giải tại sao trường hợp 2 đáp ứng điều trị kém hơn. Trường hợp đầu bệnh nhân ổn định bệnh và chưa xuất hiện di chứng trên khớp trong khi trường hợp 2 bệnh nhân đã có cứng khớp cổ tay hai bên. Điều đó cho thấy điều trị sớm bệnh Still người lớn sẽ hạn chế đáng kể các di chứng, biến chứng cho bệnh nhân.

Trong sinh lý bệnh của bệnh Still người lớn, các cytokine gây viêm chiếm vai trò trung tâm, trong đó có IL-6. Tuy chưa được đưa vào các Guideline chính thức điều trị bệnh Still người lớn, song thuốc ức chế IL-6 ngày càng có vai trò rõ rệt và cho nhiều kết quả tốt qua các nghiên cứu trên thế giới [3,4]. Tocilizumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp kháng thụ thể IL-6 ở người, thuộc nhóm IgG1. Thuốc có tác dụng ức chế cả thụ thể màng và thụ thể hòa tan của IL-6. Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm năm 2014 của Francisco Ortiz và cộng sự trên 34 bệnh nhân bệnh Still người lớn điều trị TCZ. Thời gian khởi phát bệnh trung bình trước điều trị TCZ là 4.2 năm. Kết quả cho thấy, sau 1 năm điều trị bằng TCZ, tỷ lệ đau khớp đã giảm từ 97,1% lúc ban đầu xuống 32,4%, biểu hiện ngoài da và sốt giảm từ 58,8% xuống 5,9%. Giảm đáng kể các chỉ số viêm bao gồm CRP và tốc độ máu lắng, nồng độ ferritin huyết thanh. Liều trung bình của prednisone giảm từ 13,8 mg/ngày xuống 2,5 mg/ngày sau 12 tháng [8].

Ở hai trường hợp mà chúng tôi đưa ra có nhiều điểm tương đồng với nghiên cứu trên, bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng Methotrexate và corticoid trong 4 năm, riêng trường hợp 2 đã điều trị kháng TNF- α đều không cải thiện nhiều các triệu chứng lâm sàng. Bệnh nhân vẫn còn nhiều đợt sốt, đau khớp và không cắt được corticoid (trường hợp 1). Sau khi chuyển sang Tocilizumab, trường hợp 1 đã đạt ACR20 từ lần tiêm đầu tiên, ACR50 sau 4 lần tiêm (1 tháng), cắt được corticoid sau 5 tháng điều trị, giảm liều Methotrexate từ 12.5mg còn 7.5mg/tuần.

Trong thời gian điều trị Tocilizumab, trường hợp 1 không xuất hiện đợt tiến triển nào của bệnh, xét nghiệm bạch cầu, CRP, Ferritin về ngưỡng bình thường. Ở trường hợp 2, sau khi Tocilizumab tiêm dưới da, bệnh nhân này đạt ACR20 sau 3 lần tiêm, đạt ACR50 sau 8 lần tiêm. Tuy nhiên, bệnh nhân chưa giảm được liều MTX, các xét nghiệm bạch cầu và CRP dao động nhiều. Để lý giải trường hợp này, chúng tôi cho rằng TCZ đường tĩnh mạch có hiệu quả ức chế IL-6 trong thời gian đầu sau truyền khi các thụ thể bị ức chế hoàn toàn. Khi số lượng kháng thể giảm, sự ức chế thụ thể không hoàn toàn dẫn đến tình trạng tăng phản ứng viêm thông qua các IL-6 không được ức chế, vì vậy bệnh nhân xuất hiện triệu chứng viêm khớp và sốt trở lại. Thật vậy, thời gian bán thải của Tocilizumab xấp xỉ thời gian bán thải của IgG1 $241,8 \pm 71,4$ giờ và phụ thuộc liều lượng thuốc [7]. Điều trị TCZ tiêm hàng tuần đã khắc phục được nhược điểm này. Bên cạnh đó, bệnh nhân 2 thuộc nhóm kiểu hình tổn thương khớp mạn tính, mức độ hoạt động mạnh trong khi IL-6 không phải là cytokine viêm duy nhất trong bệnh Still người lớn, khi sử dụng TCZ chỉ ức chế một phần bệnh mà không phải toàn bộ. Vì vậy, cải thiện lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân này chậm hơn.

V. KẾT LUẬN

Điều trị TCZ tiêm dưới da có ưu điểm thuận tiện, an toàn, dễ chỉnh liều, cải thiện lâm sàng và xét nghiệm nhanh chóng và duy trì bệnh ổn định ở bệnh nhân mắc bệnh Still người lớn. Tuy nhiên, các biểu hiện khớp

đường như khó điều trị hơn so với các biểu hiện toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bywaters EG.** Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121–133
2. **Kurasawa M, Kotani K, Kurasawa G, Shida K, Yamada S, Tago T.** Adult-onset Still's disease in a patient over 80 years old successfully treated with low-dose methotrexate therapy. *Age Ageing* 2007. Jan;36(1):104-106
3. **Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al .**Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis* 2013;72:627–8
4. **Yuko K, Hideto K, et al.** Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 77(12):annrheumdis-2018-213920
5. **Wouters J M, van de Putte L B.** Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986;61:1055–1065
6. **Pouchot J, Sampalis J S, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M.** et al Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118–136
7. **Norihiro N et al.** Tocilizumab. *Rheumatoid Arthritis* 2009, Pages 367-371.
8. **Ortiz-Sanjuán F et al.** Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun;66(6):1659-65