

bằng DFO.

Vì vấn đề khó tuân thủ, bệnh nhi phải nằm viện để truyền DFO, từ năm 2015 đến nay, các bệnh nhi mắc beta-thalassemia được điều trị bằng deperiprone (DFP) đường uống. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ ferritin máu không giảm sau 6 tháng và 12 tháng điều trị, thậm chí còn tăng hơn so với trị ferritin lúc khởi đầu điều trị. Ngoài ra trị số men gan (AST/ALT) cũng không giảm sau 1 năm điều trị. Trong khi các nghiên cứu trước đây đều nhận thấy DFP uống có tác dụng hạ ferritin máu, tuy nhiên tác dụng giảm ứ đọng chất sắt ở gan thì thấp hơn so với DFO [4,9].

Về tác dụng bất lợi của thuốc, DFO chỉ gây phản ứng viêm nhẹ tại chỗ tiêm không gây rối loạn tiêu hóa và viêm khớp như ở bệnh nhân được điều trị bằng DFP uống. Cả hai loại thuốc đều không gây giảm bạch cầu hạt trong nghiên cứu này.

Hạn chế của nghiên cứu này là số mẫu nghiên cứu nhỏ, chưa theo dõi mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Ngoài ra, không đo được nồng độ chất sắt tích tụ ở gan và tim trước và sau điều trị.

#### V. KẾT LUẬN

Thải sắt bằng tiêm truyền deferoxamine làm giảm đáng kể ferritin huyết thanh và men gan (AST/ALT). Deferiprone đường uống không có hiệu quả thải sắt và giảm men gan ở trẻ em mắc beta-thalassemia thể nặng. Đề nghị không dùng deferiprone đơn điều trị, nên phối hợp với

deferoxamine trong điều trị trẻ em mắc beta-thalassemia thể nặng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Svasti ML, Hieu TM, Munkongdee T, et al. (2002)** Molecular analysis of beta-thalassemia in South Vietnam. *Am J Hematol.* 71(2):85-88.
2. **Lâm Thị Mỹ (2009)** Website BV Nhi Đồng I: <http://www.nhidong.org.vn/Default.aspx>
3. **Rund D. and Rachmilewitz E. (2000)** New trends in the treatment of b-thalassemia. *Critical Reviews in Oncology:Hematology* 33:105–118
4. **Olivieri NF, Brittenham GM. (1997)** Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1;89(3):739-61.
5. **Modell B, Khan M, Darlison M. (2000)** Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet.* 10:355(9220):2051-2.
6. **Jamuar SS, Lai AH. (2012)** Safety and efficacy of iron chelation therapy with deferiprone in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Ther Adv Hematol.* 3(5):299-307.
7. **Botzenhardt S, Felisi M, Bonifazi D, et al. (2018)** Long-term safety of deferiprone treatment in children from the Mediterranean region with beta-thalassemia major: the DEEP-3 multi-center observational safety study. *Haematologica.* 103(1):e1-e4.
8. **Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, et al. (2003)** Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 121(1):187-9.
9. **Waheed N, Ali S, Butt MA. (2014)** Comparison of deferiprone and desferrioxamine for the treatment of transfusional iron overload in children with beta thalassemia major. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 26(3):297-300.

## ĐÁNH GIÁ SỰ BIẾN ĐỔI HÌNH THÁI VÀ CHỨC NĂNG TIM Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI TRUNG TÂM NHI KHOA BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thị Xuân Hương\*, Nguyễn Thị Phượng\*,  
Nguyễn Thị Thu Huyền\*, Đỗ Thái Sơn\*,  
Bế Hà Thành\*, Lê Thị Kim Dung\*

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá sự biến đổi hình thái và chức năng tim và mô tả một số yếu tố liên quan tới các biến đổi hình thái và chức năng tim ở bệnh nhân

\*Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Xuân Hương

Email: viethuongytn@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 2.3.2021

Ngày duyệt bài: 12.3.2021

Thalassemia. **Phương pháp:** Mô tả hàng loạt ca bệnh. Đối tượng: 26 bệnh nhân điều trị Thalassemia tại trung tâm Nhi khoa – Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ 2/2020 đến 2/2021. **Kết quả:** Trên Xquang có 57,7% có bóng tim to; trên điện tâm đồ có 84,6% có nhịp tim nhanh; trên siêu âm tim có 53,8% trẻ có hở van 2 lá, 30,8% có suy tim, 26,9% trẻ có giảm co bóp cơ tim và 19,2% giãn thất trái. Nồng độ Ferritin huyết thanh tăng cao  $\geq 2000$ ng/ml và thời gian mắc bệnh trên 5 năm là yếu tố nguy cơ mắc biến chứng tim trên bệnh nhân Thalassemia. **Kết luận:** Biến đổi hình thái và chức năng tim trên bệnh nhân

Thalassemia chủ yếu là tim to, nhịp tim nhanh, hở van hai lá, suy tim, giảm co bóp cơ tim và giãn thất trái. Có mối liên quan giữa nồng độ Ferritin huyết thanh và thời gian mắc bệnh với biến chứng tim trên bệnh nhân Thalassemia.

**Từ khóa:** Thalassemia, biến đổi hình thái và chức năng tim.

## SUMMARY

### EVALUATE THE MORPHOLOGICAL CHANGES AND HEART FUNCTION IN PATIENTS WITH THALASSEMIA AT THE CENTER OF PEDIATRIC THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

**Objectives:** Evaluate the morphological changes and heart function, and describes some of the factors related to the changing morphology and cardiac function in patients Thalassemia. **Methods:** Describe case series study. **Subjects:** 26 patients Thalassemia were treated at the center for Pediatric medicine - Thai Nguyen National Hospital from 2/2020 to 2/2021. **Results:** Radiograph, 57.7% had enlarged heart shadow; Electrocardiogram, 84.6% had tachycardia; cardiac ultrasound, 53.8% of children had mitral valve regurgitation, 30.8% had heart failure, 26,9% had decreased myocardial contractility and 19.2% had left ventricular dilatation. Elevated serum ferritin concentrations  $\geq 2000\text{ng/ml}$  and morbidity over 5 years are risk factors for cardiac complications in patients with Thalassemia. **Conclusion:** Cardiovascular morphology and heart function changes in patients with Thalassemia are mainly enlarged heart, tachycardia, mitral valve regurgitation, and heart failure, decreased myocardial contractility, and left ventricular dilation. There is a relationship between serum ferritin concentration and duration of disease and cardiac complications in patients with Thalassemia.

**Keywords:** Thalassemia, changes in heart morphology and function.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh lý huyết học di truyền đặc trưng bởi sự thiếu hụt chuỗi alpha và chuỗi beta trong phân tử hemoglobin của hồng cầu gây ra tình trạng tan máu, thiếu máu và gây ứ sắt thâm nhiễm các cơ quan như tim, gan, tuyến tụy, tuyến giáp và gây rối loạn chức năng ở các cơ quan này [8].

Trên thế giới Thalassemia là một trong các bất thường di truyền phổ biến nhất. Hiện có 7% người dân trên toàn cầu mang gen bệnh tan máu bẩm sinh; 1,1% cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con bị bệnh hoặc mang gen bệnh. Bệnh phân bố khắp toàn cầu, tỷ lệ cao ở vùng Địa Trung Hải, Trung Đông, châu Á - Thái Bình Dương [8]

Ở Việt Nam, Thalassemia phân bố khắp các tỉnh và dân tộc trong cả nước, đặc biệt là các dân tộc ít người ở các tỉnh miền núi. Bệnh viện

Trung ương Thái Nguyên là bệnh viện lớn ở khu vực miền núi phía Bắc, tỷ lệ bệnh nhân đến điều trị bệnh Thalassemia có xu hướng gia tăng [1]. Bệnh thường gây các biến chứng: quá tải sắt, nhiễm trùng, bất thường cấu trúc xương, cường lách, chậm phát triển thể chất, tổn thương tim. Mặc dù tỷ lệ sống và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân Thalassemia được gia tăng do truyền máu định kỳ và thải sắt khi có tình trạng quá tải sắt nhưng biến chứng về tim vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong đối với bệnh nhân Thalassemia [5],[8]. Các nghiên cứu về biến đổi về hình thái và chức năng tim ở những bệnh nhân Thalassemia còn ít, chúng tôi chưa ghi nhận nghiên cứu nào về vấn đề này tại Thái Nguyên. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu:

1. *Đánh giá sự biến đổi hình thái và chức năng tim ở bệnh nhân Thalassemia điều trị tại trung tâm nhi khoa – Bệnh viện TW Thái Nguyên*
2. *Mô tả một số yếu tố liên quan tới các biến đổi hình thái và chức năng tim ở các bệnh nhân trên.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu:

- Tất cả các bệnh nhân đã được chẩn đoán Thalassemia đang điều trị tại trung tâm Nhi khoa
- Thời gian từ tháng 2 năm 2020 đến hết tháng 2 năm 2021

- Địa điểm: Trung tâm Nhi khoa – Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

### - Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Trẻ có tiền sử bị bệnh tim bẩm sinh
- + Trẻ đang mắc các bệnh cấp tính như viêm phổi, nhiễm trùng huyết hay huyết tán miễn dịch thứ phát trong thời gian nằm viện

### 2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca bệnh
- Phương pháp chọn mẫu: mẫu thuận tiện

### 3. Nội dung nghiên cứu

- Tiêu chuẩn chẩn đoán Thalassemia dựa vào: lâm sàng, huyết đồ, điện di huyết sắc tố
- Biến đổi tim: khi bệnh nhân có một hoặc nhiều các biểu hiện sau: tim to, suy tim, tăng áp phổi, phì đại thất trái, giảm co bóp cơ tim, giãn buồng tim, rối loạn nhịp tim, hở van tim.
  - + Dẫn buồng tim: Bệnh nhân có giãn buồng tim trái, tim phải hoặc cả hai
  - + Phì đại thất trái: Siêu âm tim khi bề dày cơ thất trái lớn hơn giới hạn trên theo chiều cao
  - + Giảm co bóp cơ tim: trên siêu âm EF < 55% hoặc FS < 27%
  - + Bóng tim to: chỉ số tim ngực > 55% (trẻ <

24 tháng), > 50% ( trẻ ≥ 24 tháng)  
 + Phân độ suy tim: theo tiêu chuẩn của Ross (4 độ)

+ Rối loạn nhịp tim: bất kỳ rối loạn nào ghi nhận trên điện tâm đồ

**4. Thu thập số liệu**

- Mỗi bệnh nhân có một bệnh án theo mẫu gồm: tuổi, giới, tuổi chẩn đoán bệnh, tuổi bắt đầu truyền máu, mật độ truyền máu, tuổi bắt đầu thải sắt, triệu chứng lâm sàng do các bác sỹ chuyên khoa Nhi phỏng vấn và khám trẻ.

- Xét nghiệm

+ Siêu âm Doppler tim, Xquang tim phổi, điện di Hb, sinh hóa máu, huyết đồ được thực hiện bởi các bác sỹ tại khoa chẩn đoán hình ảnh, trung tâm huyết học và truyền máu, khoa sinh hóa, khoa thăm dò chức năng Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

- *Xử lý số liệu:* bằng phần mềm SPSS 20.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Trong số 26 bệnh nhân nghiên cứu có 12 nam (46,2%) và 14 nữ (53,8%), có 96,2% bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu nặng và trung bình.

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

Đặc điểm của nhóm BN nghiên cứu	TB± SD(*)
Tuổi trung bình (tuổi)	9,04 ± 0,826
Tuổi chẩn đoán bệnh lần đầu (tháng)	17,19 ± 1,472
Tuổi bắt đầu truyền máu (tháng)	17,19 ± 1,472

**Bảng 3.5. Liên quan giữa nồng độ Ferritin huyết thanh với biến đổi tim trên bệnh nhân Thalassemia**

Ferritin	Biến đổi tim		Không		Có		OR (95%CI)	p
	n	%	n	%	n	%		
<2000ng/ml	7	77,8	2	22,2			8,4 (1,3-55,4)	0,038
≥ 2000ng/ml	5	29,4	12	70,6				

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh ≥ 2000ng/ml có nguy cơ biến đổi tim cao gấp 8,4 lần nhóm bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh < 2000ng/ml.

**Bảng 3.6. Liên quan giữa thời gian mắc bệnh với biến đổi tim trên bệnh nhân Thalassemia**

Thời gian mắc bệnh	Biến đổi tim		Không		Có		OR (95%CI)	p
	n	%	n	%	n	%		
< 5 năm	6	85,7	1	14,3			13 (1,3-133,3)	0,026
≥ 5 năm	6	31,6	13	68,4				

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 5 năm có nguy cơ biến đổi tim cao gấp 13 lần so với nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 5 năm.

**IV. BÀN LUẬN**

Qua nghiên cứu 26 bệnh nhân Thalassemia có 46,2% bệnh nhân nam và 53,8% bệnh nhân nữ, có 96,2% bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu

Tuổi bắt đầu thải sắt (tháng)	3,46 ± 0,325
Hb (g/l)	64,58 ± 2,57
HC (T/l)	2,97 ± 0,12
Ferritin huyết thanh (ng/ml)	4184 ± 604,76

(\*) TB: trung bình, SD: độ lệch chuẩn

**Nhận xét:** Tuổi trung bình mắc bệnh là 9,04 ± 0,826 tuổi, Hb trung bình (g/l) của nhóm bệnh nhân là 64,58 ± 2,57; nồng độ Ferritin huyết thanh trung bình (ng/ml) là 4184 ± 604,76

**3.2. Biến đổi hình thái và chức năng tim trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

**Bảng 3.2. Biến đổi tim trên X quang**

Xquang	n	%
Bóng tim không to	11	42,3
Bóng tim to	15	57,7
<b>Tổng số</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Có 57,7% bóng tim to trên phim chụp Xquang.

**Bảng 3.3. Biến đổi tim trên điện tâm đồ**

Điện tâm đồ	n	%
Tăng gánh thất trái	8	30,8
Tần số tim nhanh	22	84,6

**Nhận xét:** Trên điện tâm đồ có 84,6% trẻ có nhịp tim nhanh, 30,8% có tăng gánh thất trái.

**Bảng 3.4. Biến đổi tim trên siêu âm**

Triệu chứng	n	%
Hở van 2 lá	14	53,8
Hở van ĐMC	2	7,7
Giãn thất trái	5	19,2
Giảm co bóp cơ tim	7	26,9
Suy tim	8	30,8

**Nhận xét:** có tới 53,8% trẻ có hở van 2 lá, 30,8% có suy tim, 26,9% trẻ có giảm co bóp cơ tim, và 19,2% giãn thất trái.

nặng và trung bình. Thời gian điều trị trung bình 9,04 ± 0,826 tuổi.

**Biến đổi hình thái và chức năng tim ở bệnh nhân Thalassemia.** Biến chứng tim

mạch là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân thalassemia. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tổn thương tim như thiếu oxy tổ chức mạn tính, tăng tần suất tổng máu của tim, tình trạng tăng đông, tổn thương mạch máu tim và quá tải sắt tại tim .. Các biến chứng của tim rất đa dạng như phì đại cơ tim, tăng áp lực động mạch phổi, rối loạn nhịp tim, giảm sức bóp cơ tim và cuối cùng là suy tim [2],[3],[5].

Biến đổi tim trên Xquang: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 57,7% bóng tim to trên phim chụp Xquang tim phổi. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà là 62,2% [2], thấp hơn của Mã Phương Hạnh là 87,5% [3].

Biến đổi tim trên điện tâm đồ: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên điện tâm đồ chủ yếu gặp nhịp tim nhanh chiếm 84,6%. Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tác giả Nguyễn Việt Hà là 75,6%[2], Mã Phương Hạnh là 56,25%[3]. Nghiên cứu của Noori trên 80 bệnh nhân Thalassemia cho thấy có tần số tim cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ ) [6]. Chúng tôi cũng ghi nhận có 30,8% tăng gánh thất trái trên điện tâm đồ.

Biến đổi tim trên siêu âm: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 16 (61.5%) bệnh nhân tổn thương van tim, chủ yếu là van 2 lá, 19,2% giãn thất trái. Giảm co bóp cơ tim với chỉ số EF <55% là 26,9%, tỷ lệ này trong nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà là 21,6%[2]. Nghiên cứu của Norri cho thấy chỉ số EF của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng [6]. Giảm co bóp cơ tim là một yếu tố tiên lượng nặng đối với bệnh Thalassemia [5].

**Mối liên quan giữa nồng độ Ferritin huyết thanh với biến đổi tim của bệnh nhân Thalassemia.** Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân có Ferritin huyết thanh  $\geq 2000\text{ng/ml}$  có nguy cơ biến đổi tim cao gấp 8,4 lần nhóm có Ferritin huyết thanh dưới  $2000\text{ng/ml}$  ( $p < 0,05$ ). Tình trạng quá tải sắt kéo dài tại tim là một trong nguyên nhân phổ biến làm cơ tim bị tổn thương dẫn đến suy tim, rối loạn nhịp tim [5]. Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà (2018), nhóm bệnh nhân có Ferritin huyết thanh cao trên  $2000\text{ng/ml}$  có nguy cơ biến chứng tim gấp 5,7 lần so với nhóm có Ferritin huyết thanh dưới  $2000\text{ng/ml}$  [2]. Tác giả Sultan Aydın Köker (2019) cho thấy có mối liên quan giữa chỉ số EF giảm trên siêu âm với chỉ số Ferritin huyết thanh tăng cao [7]. Theo Borgana-pignatti (2004) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân Thalassemia tử vong có 60% bệnh nhân có Ferritin trên  $2500\text{ng/ml}$  và ngưỡng Ferritin cao có tiên lượng không tốt cho bệnh nhân [4]. Theo báo cáo của

Liên đoàn thalassemia quốc tế năm 2008 là 70% bệnh nhân có ferritin  $> 2500\text{ng/ml}$  trong thời gian dài trên một năm sẽ có nguy cơ bị biến chứng tim mạch, trong khi bệnh nhân có ferritin  $< 1000\text{ng/ml}$  sẽ không có nguy cơ này [5].

**Mối liên quan giữa thời gian mắc bệnh với biến đổi tim của bệnh nhân Thalassemia.** Nghiên cứu của chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 5 năm có nguy cơ biến đổi tim gấp 13 lần so với nhóm có thời gian mắc bệnh dưới 5 năm ( $p < 0,05$ ). Kết quả này cũng tương tự Sultan Aydın Köker (2019) cho thấy tuổi bị bệnh càng cao thì chức năng tim càng giảm [7].

## V. KẾT LUẬN

- Biến đổi hình thái và chức năng tim trên bệnh nhân Thalassemia chủ yếu là tim to, nhịp tim nhanh, hở van hai lá, suy tim, giảm co bóp cơ tim và giãn thất trái.

- Nồng độ Ferritin huyết thanh tăng cao  $\geq 2000\text{ng/ml}$  và thời gian mắc bệnh trên 5 năm là yếu tố liên quan đến biến đổi tim trên bệnh nhân Thalassemia.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Hà, Hoàng Thị Huế (2017), "Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và diễn biến bệnh Thalassemia tại Thái Nguyên", Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, phụ bản tập 21, số 4, trang 321-324.
2. Nguyễn Việt Hà, Nguyễn Ngọc Sáng, Vũ Văn Quang (2018), "Biến đổi tim mạch ở bệnh nhân Beta Thalassemia tại bệnh viện trẻ em Hải Phòng", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 466, tháng 5 số đặc biệt, tr 481-485.
3. Mã Phương Hạnh (2009), "Đặc điểm bệnh nhân Thalassemia thể nặng có ứ sắt tại bệnh viện Nhi đồng I", Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, phụ bản tập 13 số 1, chuyên đề Nhi khoa, tr 167-173.
4. Borgana-Pignatti C, Rugoloto S, De Stefano P, et al (2004), "Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine", Haematologica, Page 1187-1193.
5. Cappellini MD., Cohen A., Androulala E. et al (2008). Guidelines for the clinical management of thalassemia. Thalassaemia International Federation, 2nd edition.
6. Nouri N, Naderi M, Rajaie S et al (2013). "Evaluation of cardiac function in patients with thalassemia intermedia. Iran J Ped Hematol Oncol". 3(1): Page 193-199.
7. Sultan Aydın Köker, Gönül Oktay, Derya Duman et al (2019). "Assessment of cardiac functions in thalassemia patients with m-mode echocardiography ". Cumhuriyet Medical Journal, Volume: 41, Number: 4, Page 739-742
8. Thalassemia Internation Federation annual report 2013.