

ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP- TỪ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC HÀNH

Nguyễn Thị Ngọc Lan*

TÓM TẮT

Thoái hóa khớp (osteoarthritis-THK) là bệnh khớp mạn tính phổ biến nhất, là nguyên nhân gây đau đớn và tàn phế thường gặp nhất ở người cao tuổi trên toàn cầu. Hậu quả của bệnh THK để lại một gánh nặng kinh tế đáng quan ngại cho bệnh nhân và xã hội. Các yếu tố nguy cơ của thoái hóa khớp, bao gồm tuổi, giới, thừa cân béo phì, chấn thương kéo dài, yếu tố di truyền. Về cơ chế bệnh sinh của THK, ngoài tổn thương sụn khớp, hiện nay vai trò của xương dưới sụn được nhấn mạnh. Phạm vi bài trình bày sẽ chủ yếu phân tích các hướng dẫn điều trị THK theo các liên đoàn chống THK Quốc tế và áp dụng các hướng dẫn này vào hoàn cảnh Việt Nam. Các hướng dẫn điều trị của các hiệp hội trên thế giới bao gồm Liên đoàn chống Thấp khớp Châu Âu (EULAR - European League Against Rheumatism), Hội Thấp khớp học Hoa kỳ (American College Rheumatology – ACR), Hiệp hội nghiên cứu thoái hóa khớp quốc tế (Osteoarthritis Research Society International- OARSI), Tổ chức đánh giá đặc điểm lâm sàng và tác động kinh tế của bệnh THK và loãng xương Châu Âu (ESCO- the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)). Hướng dẫn mới nhất hiện nay về điều trị thoái hóa khớp gộp là của ESCEO 2019. Trên cơ sở tham khảo các hướng dẫn trên, hiện nay, Việt Nam chỉ định các thuốc NSAIDs được sử

dụng khi có sưng, đau khớp và các nhóm thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm (SYSADOA - Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) là liệu pháp điều trị cơ bản, được chỉ định ngay từ bước đầu. Các tiêm nội khớp corticosteroid được chỉ định khi khớp viêm, có tràn dịch. Tiêm nội khớp Hyaluronic Acid (HA) hoặc Platelet-rich Plasma (PRP) vẫn có vị trí nhất định do kết quả lâu dài. Giai đoạn cuối, thay khớp nhân tạo vẫn là giải pháp được lựa chọn.

SUMMARY

TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS - FROM THEORY TO PRACTICE

Osteoarthritis (OA) is the most common chronic joint disease and the most common cause of pain and disability in the elderly globally. The consequences of OA leave a worrying economic burden on patients and society. Risk factors for osteoarthritis include age, gender, overweight and obesity, prolonged trauma, genetic factors. Regarding the pathogenesis of OA, in addition to cartilage damage, now the role of subchondral bone is emphasized. The scope of the presentation will mainly analyze the treatment guidelines for OA according to the international anti- OA federations and apply these guidelines to the Vietnamese context. Treatment guidelines of international associations include the European League Against Rheumatism (EULAR), the American College of Rheumatology (ACR), and Osteoarthritis Research Society International (OARSI), ESCO - the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). The latest

*Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Lan

Email: lannguyen@hmu.edu.com

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 4.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.6.2022

current guidelines for the treatment of knee osteoarthritis are from ESCEO 2019. Based on the above guidelines, currently, Vietnam appoints NSAIDs to be used when there is swelling, joint pain and Slow-acting anti-degenerative drugs (SYSADOA - Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) is the basic treatment, indicated from the very beginning stage of OA. Intra-articular corticosteroid injections are indicated when the joint is inflamed, with effusion. Intra-articular injections of Hyaluronic Acid (HA) or Platelet-rich Plasma (PRP) remain in place due to long-lasting results. In the final stage, artificial joint replacement is still the solution of choice.

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ THOÁI HÓA KHỚP

Thoái hóa khớp (osteoarthritis-THK) là bệnh khớp mạn tính phổ biến nhất, là nguyên nhân gây đau đớn và tàn phế thường gặp nhất ở người cao tuổi trên toàn cầu. Ước tính có 10- 5% người trưởng thành trên 60 tuổi bị thoái hóa khớp (THK) trên toàn thế giới. Với sự già hóa dân số, WHO đã dự báo sẽ có trên 20% dân số sẽ bị thoái hóa khớp và trên 40 triệu người sẽ bị tàn tật nghiêm trọng vào năm 2050. Tỷ lệ thoái hóa khớp gối cao nhất, sau đó là các khớp nhỏ bàn tay và khớp háng; các khớp khác ít gặp hơn. Theo số liệu của cuộc khảo sát kiểm tra sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia lần thứ ba tại Mỹ 2008 (NHANES III), tỷ lệ có thoái hóa khớp trên phim chụp X quang là 37% người từ 60 tuổi trở lên với khớp gối; với khớp nhỏ ở bàn tay là 27,2% và 7% với khớp háng. Tỷ lệ THK có triệu chứng ở người từ 45 tuổi là 16,7% với khớp gối; 9% với khớp háng và 6,8% với các khớp nhỏ ở bàn tay.

Hậu quả của bệnh THK để lại một gánh nặng kinh tế đáng quan ngại cho bệnh nhân và xã hội. Nghiên cứu cho thấy các bệnh

nhân thoái hóa khớp gối và háng có hạn chế vận động dù có hoặc không mắc kèm bệnh tim mạch, đái tháo đường đều gia tăng tỷ lệ tử vong so với dân số nói chung và so với nhóm THK không bị hạn chế vận động nói riêng. Chính vì vậy mục tiêu điều trị nội khoa THK là giảm đau, cải thiện vận động, bảo tồn cấu trúc khớp, gia tăng chất lượng cuộc sống, tránh phải thay khớp và cũng chính là hạn chế tỷ lệ tử vong.

Về các yếu tố nguy cơ của thoái hóa khớp, ngoài các yếu tố đã được biết rõ như tuổi, giới, thừa cân béo phì, chấn thương kéo dài. Do có một số marker gây THK khớp chưa trong mô mỡ nên thừa cân béo phì không chỉ là yếu tố trọng lực đối với các khớp chịu lực mà còn là yếu tố nguy cơ gia tăng mức độ THK ở cả các khớp nhỏ bàn tay. Gần đây, nhiều tác giả nhấn mạnh đến khuynh hướng di truyền như là một nguyên nhân độc lập gây THK. Các gen như cho các gen thụ thể vitamin D, insulin-like growth factor I, cartilage oligomeric proteins, hệ HLA đều có mối liên quan đến THK.

Về cơ chế bệnh sinh của THK, ngoài tổn thương sụn khớp, hiện nay vai trò của xương dưới sụn được nhấn mạnh. Do vậy, các hormone tăng cường chuyển hóa xương có thể ngăn ngừa THK và thuốc nhóm alendronate đã thu được kết quả khả quan trong thử nghiệm điều trị THK trên chuột. Tuy nhiên cho đến 2019, các hướng dẫn điều trị của ACR đều không có chỉ định sử dụng các thuốc thuộc nhóm biphosphonat cho THK.

Để chẩn đoán THK, hiện vẫn áp dụng tiêu chuẩn của ACR, song ngoài X quang như trước, cộng hưởng từ, siêu âm khớp được đưa vào như một thông số giúp chẩn đoán sớm. Ngoài ra để hỗ trợ việc chẩn đoán và đánh giá sự tiến triển của THK, một số

marker phân lập từ dịch khớp, huyết thanh, và nước tiểu đã khảo sát để xác định tình trạng hủy sụn và xương và viêm hoạt dịch trong THK.

II. ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP

Phạm vi bài trình bày sẽ chủ yếu phân tích các hướng dẫn điều trị THK theo các liên đoàn chống THK Quốc tế và áp dụng các hướng dẫn này vào hoàn cảnh Việt Nam.

Hiện nay, Việt Nam tham khảo các hướng dẫn điều trị của các hiệp hội trên thế giới như Liên đoàn chống Thấp khớp Châu Âu (EULAR - European League Against Rheumatism), Hội Thấp khớp học Hoa kỳ (American College Rheumatology -ACR), Hiệp hội nghiên cứu thoái hóa khớp quốc tế (Osteoarthritis Research Society International- OARSI), Tổ chức đánh giá đặc điểm lâm sàng và tác động kinh tế của bệnh THK và loãng xương Châu Âu (ESCO- the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Hướng dẫn mới nhất hiện nay về điều trị thoái hóa khớp gối là của ESCEO 2019.

Trong mọi hướng dẫn điều trị OA, với tất cả các khớp bị thoái hóa, thì các biện pháp không dùng thuốc như điều chỉnh cân nặng, có chế độ tập luyện đúng cách, tăng sức mạnh của cơ, tránh các vị chấn thương, sử dụng các nẹp hỗ trợ khớp phù hợp... được quan tâm hàng đầu, ở mọi giai đoạn của THK.

Vai trò của thuốc chống viêm giảm đau không steroid được quan tâm trở lại ở đối tượng người cao tuổi. Trong các nhóm thuốc NSAIDs, trên cơ sở cân nhắc giữa các yếu tố nguy cơ tiêu hóa và tim mạch và nhóm ức chế chọn lọc COX-2 được lựa chọn đầu tiên. Trong nhóm này, celecoxib đã được chứng

minh về an toàn và hiệu quả với nhóm bệnh nhân THK thông qua kết quả thử nghiệm Nghiên cứu PRECISION. Tuy nhiên, nếu một số NSAIDs trước đó không đáp ứng, khi chuyển qua Etoricoxib liều thấp (60 mg) có 50% số này được cải thiện trên 30% 52% BN cải thiện $\geq 30\%$ theo thang điểm đau WOMAC, khi không đáp ứng NSAIDs trước đó. Khuyến cáo giảm các thuốc nhóm paracetamol do nguy cơ tăng tổn thương gan ở các đối tượng người cao tuổi.

Đối với thoái hóa khớp gối: Theo hướng dẫn điều trị thoái hóa khớp gối của ESCEO 2019, nhóm thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm (SYSADOA - Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) là liệu pháp điều trị cơ bản, được chỉ định ngay từ bước 1, do đạt hiệu quả về giảm đau, bảo vệ cấu trúc khớp kéo dài, gia tăng chất lượng cuộc sống, giảm được tỷ lệ cần thay khớp nhân tạo, giảm chi phí điều trị. Thuốc nhóm này an toàn, phù hợp với điều kiện sử dụng kéo dài và trên cả các bệnh nhân có nhiều bệnh kết hợp. Các thuốc thuộc nhóm này bao gồm glucosamine, chondroitin, diacerein, avocado soybean unsaponifiables (ASU)...

Một trong các nhóm SYSADOA là glucosamine – vốn là một trong các thuốc được sử dụng thường xuyên nhất trên toàn thế giới do các đặc tính bảo vệ sụn và tác dụng lâu dài của chúng. Tuy nhiên, trong nội dung khuyến cáo 4: ESCEO khuyến cáo mạnh mẽ sử dụng thuốc Glucosamine sulfate tinh thể, kê đơn (pCGS -dạng vi tinh thể của công ty Rottapharm (Viartril-S) như một phác đồ chuẩn điều trị thoái hoá khớp gối do đã được chứng minh về hiệu quả bởi các nghiên cứu quy mô lớn, phân tích có hệ thống/phân tích gộp. Không khuyến khích sử dụng các dạng glucosamine khác. Tại Mỹ, trong khi ACR -2019 không khuyến khích

các loại thuốc Glucosamine cũng như tiêm nội khớp acid hyaluronic trong các hướng dẫn chính thống, song khuyến cáo 2020 của Hiệp hội bác sỹ gia đình Mỹ, theo vẫn chỉ định Glucosamine và tiêm nội khớp acid hyaluronic nội khớp gối.

Các thuốc nhóm SYSADOA khác như diacerein hoặc ASU (Avocado Soybean unsaponifiables) được khuyến cáo có điều kiện. Trường hợp THK gối có phản ứng viêm (tràn dịch, tăng sinh màng hoạt dịch), có nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả của diacerein ức chế cơ chế ức chế IL1. Trong những trường hợp có thoái hóa khớp háng, hoặc các khớp bàn nhỏ bàn tay, ASU nên được chỉ định.

Theo hướng dẫn điều trị thoái hóa khớp gối của ESCEO 2019, Hyaluronic Acid tiêm nội khớp cũng là một thuốc thuộc nhóm thuốc điều trị nền thoái hóa khớp. Cho đến nay, đã có 4 thể hệ hyaluronic acid (HA). HA thường được chia theo trọng lượng phân tử; HA đơn độc hoặc có kèm (thường là các thuốc chống oxy hóa (sorbitol, manitol). Bao gồm các thuốc (1) có trọng lượng phân tử thấp (dưới 1 triệu Dalton), nguồn gốc từ mào gà trống hoặc lên men vi khuẩn; (2) trọng lượng phân tử trung bình: 1 triệu – 2 triệu Dalton (nguồn gốc lên men vi khuẩn hoặc liên kết chéo, hoặc kết hợp thêm chất chống oxy hóa là Manitol hoặc Sorbitol). (3) Loại trọng lượng phân tử cao (> 2 triệu Dalton). Tính chất thay đổi của các chế phẩm khác nhau dẫn đến sự thay đổi tác dụng sinh học và cơ học tại khớp và số mũi tiêm mỗi liệu trình khác nhau (từ 1-3 hoặc 5 mũi). Việc lựa chọn thuốc cho mỗi bệnh nhân dựa trên tình trạng bệnh lý, điều kiện kinh tế, điều kiện địa lý của mỗi bệnh nhân. Hiện nay, ngoài khớp gối, một số HA có chỉ định tiêm tại các khớp lớn như vai, háng, các khớp nhỏ bàn tay, bàn

chân, các gân. Điều này mang ích lợi lớn cho bệnh nhân khi tránh phải tiêm tại chỗ các chế phẩm chứa corticosteroid (hiện được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị của các hiệp hội quốc tế cũng như được áp dụng rộng rãi ở Việt Nam). Tuy nhiên, chưa có các hướng dẫn quốc tế về các chỉ định tiêm HA với các bệnh lý này.

Các phương pháp như tiêm huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet-rich Plasma- PRP) nội khớp gối, tiêm tế bào gốc nội khớp, ACR 2019 vẫn không ủng hộ trong điều trị THK. Tuy nhiên các nghiên cứu quốc tế cũng như một số nghiên cứu nhỏ tại Việt Nam vẫn cho kết quả tốt.

Collagen là một sản phẩm tiêm nội khớp thoái hóa hoặc tiêm tại các điểm bám gân. Mặc dù chưa được bất cứ một hướng dẫn quốc tế nào nhắc đến, tuy đã được ứng dụng tại một số nước như Ý hoặc đông Âu. Tại Việt Nam, một vài nghiên cứu nhỏ cũng cho kết quả khả quan, thêm một lựa chọn cho điều trị THK.

Một số phương pháp đang được nghiên cứu, kết quả hứa hẹn trong tương lai là các vật liệu tương thích sinh học tiên tiến bắt chước tổ chức ba chiều của sụn khớp kết hợp các tế bào gốc và các yếu tố tăng trưởng được sản xuất tại chỗ hoặc bằng các kỹ thuật công nghệ sinh học-Three-dimensional biomaterial scaffolds (Biomaterials for Tissue Engineering). Hoặc phương pháp dùng chất cô đặc tế bào tủy xương Bone Marrow Cell concentrates (BMC) bơm vào đục các lỗ trên xương, thường có một giá đỡ là HA, có kết hợp PRP hoặc sử dụng kỹ thuật vi lọc. Tác dụng của các siêu chất (Superfactors) như Prostaglandin Factor 2 (PGF2), yếu tố tăng trưởng Fibroblast 18 (FGF18) cũng đang được nghiên cứu.

Trên thực tế Việt nam, việc điều trị với các phác đồ thông thường nêu trên vẫn là phổ biến, có thể tóm tắt: các thuốc chống viêm không steroid -NSAIDs khi khớp đau hoặc có dịch; kết hợp ngay từ đầu và kéo dài thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm (SySADOA). Tiêm nội khớp corticosteroid khi có tình trạng viêm, tránh dịch nhiều. Tiêm nội khớp HA hoặc PRP vẫn có vị trí nhất định do kết quả lâu dài. Giai đoạn cuối, thay khớp nhân tạo vẫn là giải pháp được chỉ định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bruyère et al.** An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) Semin Arthritis Rheum. 2019 Dec;49(3):337-350.
2. **Dziedzic KS, et al.** Implementing core NICE guidelines for osteoarthritis in primary care with a model consultation (MOSAICS): a cluster randomised controlled trial. Osteoarthritis and Cartilage. Volume 26, Issue 1, January 2018, Pages 43-53
3. **FDA. CDER Statement:** FDA Approves Labeling Supplement for Celebrex (celecoxib). Available at: [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/cder-statement-fda-approves-labeling-supplement-celebrex-celecoxib)
- availability/cder-statement-fda-approves-labeling-supplement-celebrex-celecoxib. Accessed on 12 Aug 2019.
4. **Kolasinski, S.L. et al.** 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care & Research . Volume72, Issue2 February 2020 Pages 220-233
5. **Kucharz EJ, et al.** A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes "...Pages 997-1004 |
6. **LIN, H.-Y et al. (2010),** Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. International Journal of Rheumatic Diseases, 13: 144-150.
7. **Martin Martin LS et al.** A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). BMC Musculoskeletal Disord. 2016;17:94.
8. **Mongkhon JM et al.** Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes..Inflamm Res. 2014 Aug; 63(8): 691-701.

KIỂM SOÁT ĐAU Ở BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP GÚT MẠN CÓ MỘT SỐ BỆNH LÝ NỀN PHỐI HỢP

Nguyễn Vĩnh Ngọc¹, Phùng Đức Tâm¹, Nguyễn Thị Minh Thu¹
Vũ Văn Minh¹, Trần Thị Anh¹

TÓM TẮT

Bệnh gút là một bệnh khá phổ biến ở Việt Nam. Các cơn đau do viêm khớp ở bệnh nhân gút ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng sinh hoạt và làm việc của người bệnh, vì vậy việc sử dụng các biện pháp kiểm soát đau do các đợt cấp của bệnh là rất quan trọng. Hội thấp khớp học Hoa Kỳ năm 2020 (ACR 2020) khuyến cáo lựa chọn đầu tay trong kiểm soát đau trong các đợt cấp của bệnh là colchicin đường uống liều thấp, thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) hoặc glucocorticoid¹. Việc lựa chọn thuốc ưu tiên để kiểm soát đau cần phải dựa trên nhiều yếu tố như mức độ nặng của bệnh, thời gian khởi phát, tiền sử dị ứng, các bệnh nền phối hợp... Đánh giá bệnh nền phối hợp giúp cho người thầy thuốc cân bằng được giữa lợi ích và nguy cơ khi chọn thuốc, từ đó có thể lựa chọn được thuốc kiểm soát đau phù hợp mà ít ảnh hưởng đến bệnh lý nền của người bệnh.

SUMMARY

PAIN CONTROL IN FLARE OF CHRONIC GOUT IN PATIENTS WITH SOME COMBINATION DISEASE

Gout is a common disease in Vietnam. Pain in gout patients greatly affects the patient's quality of life and work, so the use of pain control

measures due to exacerbations of the disease is very important. The American College of Rheumatology 2020 (ACR 2020) recommends that first-line options for pain control during exacerbations of the disease are low-dose oral colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or glucocorticoids. The selection of the preferred drug for pain control should be based on many factors such as severity of the disease, time of onset, history of allergies, comorbidities, etc. The combined assessment helps the physician balance the benefits and risks when choosing a drug, thereby choosing the right drug to relieve the pain without affecting the patient's underlying disease.

I. MỘT SỐ BỆNH LÝ LIÊN QUAN ĐẾN GÚT MẠN

1.1. Gút mạn và bệnh tim mạch

Nghiên cứu của Andrés M và cộng sự (2017) cho thấy 67,9% số bệnh nhân gút có yếu tố "nguy cơ rất cao" đối với bệnh tim mạch². Tăng huyết áp là một trong những bệnh đi kèm phổ biến nhất của bệnh gút. Theo ước tính (2007-2008), 74% bệnh nhân gút bị tăng huyết áp.

1.2. Gút mạn và bệnh thận mạn tính

Bệnh thận làm cho chức năng lọc và đào thải axit uric ra khỏi cơ thể bị suy giảm, gây tăng nồng độ axit uric trong máu, tạo điều kiện cho axit uric tích tụ và có thể gây ra các đợt cấp của gút.

Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng so

¹Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vĩnh Ngọc

Email: ngochanhbm309@yahoo.com

Ngày nhận bài: 3.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 15.6.2022

Ngày duyệt bài: 16.6.2022

với những người không bị bệnh gút, những người bị bệnh gút có nguy cơ mắc bệnh thận mạn tính tiến triển cao hơn 29% và nguy cơ suy thận cao hơn 200%.

1.3. Gút mạn và bệnh lý dạ dày (xuất huyết tiêu hóa do loét dạ dày)

Xuất huyết tiêu hóa do loét dạ dày ở bệnh nhân gút khá thường gặp trên lâm sàng, chủ yếu do sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hay glucocorticoid (GC) trong điều trị kiểm soát đau. Trong công bố của Reinau D và cộng sự năm 2018 cho thấy: những bệnh nhân trước đó đã điều trị với cả GC và NSAID có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa cao gấp 5 lần so nhóm chứng; nguy cơ xuất huyết tiêu hóa ở những bệnh nhân sử dụng NSAID đơn thuần tăng gấp 3 lần nhóm chứng; nguy cơ xuất huyết tiêu hóa tăng gấp 1,63 lần ở bệnh nhân dùng GC so nhóm chứng³.

1.4. Gút mạn và đái tháo đường

Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Zhao R và cộng sự công bố năm 2020 trên 575 284 bệnh nhân gút cho thấy bệnh nhân gút có tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường là 16% [1].

1.5. Gút mạn và bệnh lý nhiễm trùng

Nghiên cứu của Singh JA và Cleveland JD trên 114.008.5 bệnh nhân gút giai đoạn 1998 – 2016 ở Mỹ công bố năm 2021 cho thấy tỷ lệ nhập viện vì nhiễm trùng nặng tăng từ 8,9% giai đoạn 1998 – 2000 lên 14,5% ở giai đoạn 2015-2016. Các nhiễm trùng thường được ghi nhận là nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm khuẩn tiết niệu. Nhiễm trùng phổ biến nhất trong giai đoạn 1998 – 2000 là viêm phổi (52%), giai đoạn 2015 – 2016 là nhiễm trùng huyết (52%).

1.6. Gút mạn và loãng xương

Cơ chế gây loãng xương ở bệnh nhân gút có thể kể đến vai trò của các cytokin viêm sản sinh trong các đợt viêm khớp cấp và lạm dụng corticoid trong kiểm soát, phòng ngừa cơn gút cấp. Nghiên cứu thuần tập ở Đài Loan trên 183.729 bệnh nhân gút và 359.900 người không mắc gút công bố năm 2018 cho thấy bệnh nhân bị bệnh gút tăng 20% nguy cơ phát triển bệnh loãng xương trong thời gian theo dõi 8 năm.

II. QUẢN LÝ ĐAU Ở BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP GÚT MẠN CÓ BỆNH LÝ NỀN PHỐI HỢP

2.1. Quản lý đau do viêm khớp gút cấp

Việc điều trị cơn gút cấp cần thực hiện càng sớm càng tốt, dựa trên từng trường hợp bệnh nhân cụ thể và xem xét các yếu tố sau để có sự lựa chọn và phối hợp thuốc điều trị một cách hợp lý:

- Mức độ nặng của bệnh
- Số lượng khớp tổn thương
- Thời gian đau
- Tiền sử dị ứng thuốc của bệnh nhân
- Chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ của thuốc

- Đánh giá nguy cơ bệnh kèm theo của bệnh nhân để lựa chọn thuốc cho phù hợp.

Các loại thuốc có thể được lựa chọn trong quản lý điều trị viêm khớp gút cấp là NSAIDs, colchicin, steroid, ức chế IL-1¹.

2.2. Quản lý đau do đợt cấp của bệnh gút ở bệnh nhân có bệnh lý nền:

Khuyến cáo của hội thấp khớp học Hoa Kỳ năm 2012 trong lựa chọn ưu tiên thuốc kiểm soát cơn gút cấp ở bệnh nhân có một số bệnh lý nền phối hợp⁴:

Bảng 1. Lựa chọn thuốc ưu tiên ở bệnh nhân gút cấp có bệnh lý nền

	Colchicin	NSAIDs	Steroids
Bệnh thận mạn từ giai đoạn 3 đến 5	x	x	
Loét dạ dày	x	x	
Suy tim hoặc điều trị thuốc chống đông		x	x
Đái tháo đường hoặc bệnh lý nhiễm trùng			x
Bệnh gan	x	x	

- Ở bệnh nhân gút có bệnh thận mạn tính từ giai đoạn 3 trở lên thì ưu tiên lựa chọn nhóm steroids để cắt cơn hơn là colchicin và NSAIDs.

Bảng 2: Lựa chọn thuốc và liều điều trị cắt cơn ở bệnh nhân có giai đoạn bệnh thận mạn khác nhau

	Chức năng thận bình thường	Bệnh thận mạn giai đoạn 3-4	Lọc máu
Colchicin	- Uống 1,2 mg khi có dấu hiệu bùng phát bệnh gút đầu tiên, sau đó 1 giờ uống 0,6 mg; và tiếp tục uống 0,6 mg mỗi 12 giờ	- Không khuyến cáo ở những bệnh nhân đã dùng colchicine để điều trị dự phòng - Mức lọc cầu thận (CLcr): 30-59 mL/phút: không cần điều chỉnh liều - CLcr <30 mL/phút: giảm liều lượng; không điều trị kéo dài hơn 14 ngày.	0,6 mg dưới dạng liều duy nhất; liệu trình điều trị không được lặp lại sau ít nhất 14 ngày.
NSAID	Bất kỳ NSAID nào với liều lượng bình thường	- CLcr: 30-59mL/phút: tránh hoặc sử dụng thận trọng tùy theo bệnh thận - CLcr < 30 mL/phút: chống chỉ định tương đối.	Có thể sử dụng
Steroids	- Khởi đầu uống 0,5 mg/kg/ngày Prednisolon, tiếp theo giảm dần liều 5 mg sau mỗi 2 ngày	Không cần chỉnh liều	Không cần chỉnh liều

- Bệnh nhân gút có tăng huyết áp kèm theo: ưu tiên colchicin hơn

+ Nhóm NSAID: cả hai loại NSAID: ức chế không chọn lọc men COX và thuốc chọn lọc COX-2 đều có thể gây tăng huyết áp. Do vậy, việc lựa chọn NSAID để cắt cơn gút cần

phải thận trọng và theo dõi huyết áp thường xuyên.

+ Colchicine: an toàn trên nhóm bệnh nhân tăng huyết áp.

+ Steroids:

• Đường uống: sử dụng glucocorticoid đường uống có liên quan đến việc tăng tần

suất tăng huyết áp, nhất là với liều > 7,5 mg prednisolon/ngày. Do vậy, huyết áp nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân được điều trị thuốc này.

- Đường tiêm tại chỗ: ít có tác dụng phụ ảnh hưởng đến huyết áp.

- Bệnh nhân gút có suy tim: ưu tiên colchicin hơn:

- + NSAID: Trong một phân tích gộp năm 2013 trên 300.000 bệnh nhân cho thấy nguy cơ suy tim tăng gấp đôi với tất cả các NSAID, trong đó các NSAID không chọn lọc có nguy cơ thấp hơn khi so sánh với nhóm coxibs.

- + Colchicine: an toàn trên nhóm bệnh nhân suy tim.

- + Nhóm steroids: Việc sử dụng glucocorticoid có liên quan đến việc tăng nguy cơ suy tim 2,66 lần. Do vậy, khi sử dụng nhóm thuốc này trên bệnh nhân suy tim cần thật thận trọng, nhất là suy tim ứ huyết.

- Bệnh nhân gút có bệnh mạch vành: ưu tiên colchicin:

- + NSAID: nghiên cứu ở Hàn Quốc (2020) trên 108.232 bệnh nhân bệnh mạch vành cho thấy:

- Sử dụng NSAID làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch huyết khối gấp 9,96 lần người không dùng NSAIDs: bao gồm bệnh mạch vành tái phát, đột quỵ do thiếu máu cục bộ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, hoặc thuyên tắc động mạch hệ thống.

- Sử dụng NSAID làm tăng nguy cơ biến cố chảy máu gấp 4,08 lần người không dùng NSAIDs.

Do vậy, nên hạn chế tối đa sử dụng nhóm NSAID cho nhóm bệnh mạch vành.

- + Colchicine: đã được chứng minh an toàn với liều 0,5-1,0 mg mỗi ngày.

- + Nhóm Steroid: không có mối liên quan rõ rệt giữa sử dụng glucocorticoid ngắn ngày và gia tăng nguy cơ tim mạch.

- Bệnh nhân gút có loét dạ dày, xuất huyết tiêu hóa:

- + Với bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa chưa ổn định thì chống chỉ định với cả NSAID, colchicin và steroids đường toàn thân. Việc điều trị kiểm soát đau ở những bệnh nhân này chủ yếu là chườm đá và sử dụng thuốc giảm đau hoặc tiêm steroid tại chỗ.

- + Với bệnh nhân đã ổn định xuất huyết tiêu hóa: nguy cơ gây xuất huyết dạ dày của NSAID cao hơn nhóm steroid và colchicin. Trong khi đó, colchicin lại làm tăng nhu động dạ dày ruột ảnh hưởng đến ổn định cục máu đông ở ổ loét. Do vậy, trong trường hợp thật sự cần thiết thì ưu tiên lựa chọn nhóm steroid để kiểm soát viêm khớp ở nhóm bệnh nhân này.

- Bệnh nhân gút có đái tháo đường: ưu tiên lựa chọn NSAID và colchicin hơn glucocorticoid do nguy cơ làm tăng đường huyết của glucocorticoid khi sử dụng cho bệnh nhân tiểu đường.

- Bệnh nhân gút có nhiễm trùng: ưu tiên lựa chọn NSAIDs và colchicin hơn glucocorticoid do việc sử dụng glucocorticoid có thể làm cho nhiễm trùng khó kiểm soát hơn.

- Bệnh nhân gút có loãng xương: không có bằng chứng về mối liên quan giữa loãng xương và glucocorticoid ngắn ngày. Do vậy, để kiểm soát cơn gút ở bệnh nhân loãng xương không có chống chỉ định hay chỉ định ưu tiên với NSAID, colchicin và Steroid.

V. KẾT LUẬN

Quản lý đau ở bệnh nhân gút nên bắt đầu càng sớm càng tốt. Lựa chọn thuốc chỉ định

cắt cơn đau tay là NSAID hay colchicin hay nhóm Steroid không có chống chỉ định tuyệt đối mà phụ thuộc vào việc cá thể hóa bệnh nhân, đặc biệt là cần phải căn cứ vào bệnh lý nền phối hợp của người bệnh để cân nhắc lợi ích và nguy cơ trước khi đưa ra quyết định lựa chọn thuốc để cắt cơn viêm khớp gút cấp cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **John D. FitzGerald, Nicola Dalbeth, Ted Mikuls et al (2020);** American College of Rheumatology: “2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout”, Arthritis Care & Research. pp 1–17 DOI 10.1002/acr.24180 © 2020.
2. **Andrés M, et al.** Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210357>
3. **Reinau, D., Schwenkglenks, M., Früh, M. et al.** Glucocorticoids and the Risk of Peptic Ulcer Bleeding: Case–Control Analysis Based on Swiss Claims Data. Drug Saf 41, 725–730 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0645-3>
4. **Khanna, D, et al. (2012),** 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res, 64: 1447-1461. <https://doi.org/10.1002/acr.21773>
5. **Ana Beatriz Vargas-Santos and Tuhina Neogi,** “Management of Gout and Hyperuricemia in CKD,” American Journal of Kidney Diseases 70, no. 3 (September 1, 2017): 422–39, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.055>.
6. **Gunnar H. Gislason et al.,** “Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated with Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure,” Archives of Internal Medicine 169, no. 2 (January 26, 2009): 141–49, <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.525>
7. **Souverein, Berard, Van Staa, et al.** Heart 2004;90:859–865. doi: 10.1136/hrt.2003.020180
8. **Dong Oh Kang et al.,** “Cardiovascular and Bleeding Risks Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Myocardial Infarction,” Journal of the American College of Cardiology 76, no. 5 (August 4, 2020): 518–29, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.017>.

BỆNH XƯƠNG HÓA ĐÁ

Mai Thị Minh Tâm*

TÓM TẮT

Xương hóa đá là bệnh xương di truyền hay còn gọi là bệnh Albers-Schönberg. Bệnh xương hóa đá có đặc tính xơ xương của hệ xương bởi đặc trưng bất bình thường và biểu hiện “đốt sống hình Sandwich” (dải xơ đậm song song thân đốt sống). Biểu hiện lâm sàng của bệnh xương hóa đá: gãy xương, vẹo cột sống, thoái hóa khớp háng và cột tủy viêm. Đặc trưng của bệnh xương hóa đá do rối loạn chức năng của tế bào hủy cốt bào. Bệnh phân chia 2 thể lâm sàng, nặng và lành tính. Xương hóa đá là rối loạn xương có tính chất gia đình, khi phát hiện một thành viên trong gia đình mắc bệnh xương hóa đá, cần thăm khám lâm sàng cho tất cả thành viên của gia đình.

SUMMARY

OSTEOPETROSIS

Osteopetrosis is a bone disease, also known as Albers-Schönberg disease. There is a fibrous bone disease of the skeletal system characterized by abnormal bone density and manifestations of "Sandwich vertebra" (dense fibrous bands parallel to the vertebral body). The manifestations consist of fractures, scoliosis, hip degeneration, and osteomyelitis. The disease is characterized by dysfunction of osteoclasts. The disease is divided into two clinical forms, severe and benign. Osteoporosis is a familial bone

disorder, when a family member is found to have petrogenic bone disease, it is necessary to have a clinical examination, for all family members, to take x-rays of the spine, pelvis, hand bones and genetic identification. Hip replacement surgery is for patients with cartilage dysplasia and hip osteoarthritis.

I. ĐẠI CƯƠNG BỆNH XƯƠNG HÓA ĐÁ

Xương hóa đá, tiếng Pháp gọi là ostéopétrose, tiếng Anh gọi là osteopetrosis thuộc nhóm bệnh xương di truyền xác định (maladies du squelette génétiquement déterminées). Bệnh xương hóa đá hay còn gọi bệnh Albers-Schönberg và “os de marbre” xương cẩm thạch là một bệnh xương di truyền do rối loạn chức năng của hủy cốt bào. Bệnh xương hóa đá có đặc tính xơ xương của hệ xương bởi đặc trưng bất bình thường và biểu hiện “đốt sống hình Sandwich” (dải xơ đậm song song thân đốt sống). Năm 1904, tác giả Heinrich Albers-Schönberg (1865-1921) [1], bác sỹ chẩn đoán hình ảnh, người Đức lần đầu mô tả ca bệnh ở nam thanh niên 26 tuổi gãy xương đùi sau khi đi bộ.

Tỷ lệ bệnh 1/100000, về dịch tễ thể bệnh di truyền lặn chiếm 1/250000 trẻ mới sinh, thể bệnh di truyền trội chiếm 1/20000 trẻ mới sinh. Thể bệnh di truyền trội còn gọi là thể bệnh Albers-Schönberg. Kiểu di truyền trội hoặc di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường 16p13. Đột biến gene CLCN7 gây bệnh xương hóa đá. Các gene CLCN7 và OSTM1, có chức năng liên quan chặt chẽ và chiếm khoảng 10% các trường hợp và có biểu hiện thoái hóa thần kinh. Các đột biến mất chức

*Khoa Khám chữa bệnh yêu cầu và Quốc tế bệnh viện E

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thị Minh Tâm

Email: maiminh1960@yahoo.fr

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 5.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.6.2022

năng của các gene khác nhau bao gồm cả gene TCIRG1[2, 3,4]

II.CHẨN ĐOÁN

Mã bệnh ICD-10 của bệnh xương hóa đá: Q78.2

Bệnh xương hóa đá được chẩn đoán rất sớm, có thể chẩn đoán trước sinh. Bệnh bắt đầu chậm từ tuổi nhỏ hoặc tuổi thanh thiếu niên. Biểu hiện chính: gãy xương, vẹo cột sống, thoái hóa khớp háng và cột tủy viêm gây viêm xương hàm. Đặc tính của bệnh do rối loạn chức năng của tế bào hủy cốt bào. Bệnh chia 2 thể lâm sàng, thể nặng và thể lành tính. Thể nặng thường tử vong sau khi sinh của những tháng đầu tiên chào đời do tan máu cường lách, thiếu máu, ...Thể lành di truyền dạng trội, nhiều khi không biểu hiện các triệu chứng. Tuổi thanh thiếu niên đôi khi xuất hiện gãy xương tự nhiên hoặc do các chấn thương nhẹ, do vậy thường dẫn đến gặp phải vấn đề chỉnh hình.

Chẩn đoán bệnh dựa vào khám lâm sàng, nghiên cứu phả hệ, phân tích gene và chụp X quang cột sống, khung chậu, bàn tay, xương sọ thấy tổn thương đặc hiệu của bệnh xương hóa đá, hình ảnh X quang đặc trưng “đốt sống hình Sandwich” [2, 3]

X quang: có hình ảnh tăng đặc xương và hình “đốt sống bánh Sandwich”



Hình 1. X quang cột sống (đốt sống hình Sandwich)



Hình 2. a. X quang khung chậu: -loạn sản, thoái hóa khớp háng; b. X quang xương bàn tay- hình đặc xương

Bệnh xương hóa đá là bệnh xơ xương và tăng tỷ trọng xương dẫn đến thoái hóa sớm của khớp háng [4, 8] và gãy xương tự nhiên lúc còn trẻ. Bệnh xương hóa đá được chẩn đoán từ tuổi thiếu niên, thường không biểu hiện triệu chứng, khi lớn lên do gãy xương tự nhiên hoặc biến dạng khớp háng, do đó vai trò chỉnh hình là rất cần thiết. Các bệnh nhân này thường gặp phải tình trạng thoái hóa khớp, đặc biệt là khớp háng. Phẫu thuật thay khớp háng điều trị thoái hóa khớp háng cho bệnh nhân xơ xương di truyền, xương hóa đá người lớn là gặp rất nhiều khó khăn trong phẫu thuật thay khớp háng [5, 6, 7]

III.PHÂN LOẠI BỆNH XƯƠNG HÓA ĐÁ

Thể mắc bệnh sớm hay « thể ác tính », di truyền kiểu lặn, phát hiện từ khi sinh ra hoặc những năm đầu của sự chào đời (<10 năm), thiếu máu, nhiễm trùng tái phát do suy tủy,

đặc xương lan tỏa, mất sự biệt hóa vỏ-tủy, biến dạng xương và gãy xương.

Thể mắc bệnh muộn : Di truyền kiểu trội, tổn thương kín đáo, (type người lớn) gọi là « thể lành tính », mức độ thiếu máu ít, đây là thể không triệu chứng, phát hiện trên hình ảnh X quang tình cờ, thể này có hai type :

- Type 1: Đặc xương dày vòm sọ và xương dài. Thể lành tính type 1 không có biểu hiện triệu chứng, ít gãy xương.

- Type 2: Bệnh Albers- Schönberg hình ảnh đặc xương biểu hiện ở cả xương chậu và thân đốt sống. Bệnh thường phát hiện tình cờ do gãy xương, tần suất gãy xương tăng, ngoài ra có các triệu chứng đau xương, dấu hiệu ép thần kinh và nhiễm trùng xương.

IV. ĐIỀU TRỊ

- Ngoại khoa chỉnh hình

Thay khớp háng toàn phần, cho bệnh nhân xương hóa đá có loạn sản sụn và thoái hóa khớp háng, bệnh nhân đau khớp háng và đi khập khiễng do lệch chi. [6-8]

V. KẾT LUẬN

Bệnh xương hóa đá là rối loạn xương có tính chất gia đình, khi phát hiện một thành viên trong gia đình mắc bệnh xương hóa đá, cần thăm khám lâm sàng, cho tất cả thành viên của gia đình, chụp x quang cột sống, khung chậu, xương bàn tay và phân tích gene. Đánh giá hệ xương, dự phòng gãy xương, loạn sản sụn, đặc biệt khớp háng, để có chiến lược thay khớp háng toàn phần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Albers-schönberg H.** Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung, München. med. In: Wchnschr; 1904.
2. **Bollerslev J, Mosekilde L.** Autosomal dominant osteopetrosis. Clin Orthop 1993; 294: 45 - 51 3.
3. **Palagano E, Menale C, Sobacchi C, Villa AJCor.** Genetics of osteopetrosis. 2018;16(1):13-25.
4. **Cameron HU, Dewar FP.** Degenerative osteoarthritis associated with osteopetrosis. Clin Orthop 1977; 127: 148 – 149
5. **Egawa H¹, Nakano S, Hamada D, Sato R, Yasui N.** Total hip arthroplasty in osteopetrosis using computer-assisted fluoroscopic navigation. J Arthroplasty. 2005 Dec; 20(8):1074-7.
6. **Janecki CJ, Nelson CL.** Osteoarthritis associated with osteopetrosis treated by total hip replacement arthroplasty. Report of a case. Cleve Clin Q 1971; 38: 169 - 177 6.
7. **Hieu Nguyen Dinh, Long Hoang Luong, Tuyen Nguyen Trung, Tam Mai Thi Minh, Tien Dang Tran, Tran Thuy Nguyen.** Case report. Successful total hip artrooooplasty for patient with TCIRG1-associated autosomal recessive osteopetrosis. International journal of Surgery case Reports. Volume 95, June 2022, 10762
8. **Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, et al.** Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the osteopetrosis working group. 2017;102(9):3111-3123.

BỆNH BEHCET - BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Nguyễn Thị Thoa¹, Phạm Thu Hằng¹, Đỗ Thị Huyền Trang¹,
Hoàng Anh Phú¹, Phạm Văn Tú¹, Phạm Hoài Thu^{1,2}

TÓM TẮT

Bệnh Behcet là bệnh viêm mạch mạn tính, tái phát, tổn thương nhiều cơ quan, gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và nhiều biến chứng nguy hiểm nếu không được chẩn đoán và điều trị. Tuy nhiên đây là bệnh hiếm gặp, triệu chứng khởi phát không điển hình nên khó chẩn đoán ở giai đoạn sớm, dẫn đến điều trị muộn. Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp ca bệnh Behcet điều trị tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội với các đặc điểm lâm sàng đa dạng bao gồm sưng đau khớp, tổn thương da và niêm mạc miệng, tổn thương đường tiêu hóa và cơ quan sinh dục. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Behcet theo tiêu chuẩn Quốc tế năm 2014 và đáp ứng tốt với điều trị. Bệnh Behcet điều trị phụ thuộc vào cơ quan tổn thương và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân, chẩn đoán đúng và điều trị kịp thời đóng vai trò quan trọng giúp nâng cao chất lượng cuộc sống và ngăn ngừa biến chứng nguy hiểm cho bệnh nhân.

Từ khóa: Bệnh Behcet, viêm mạch mạn tính

SUMMARY

BEHCET'S DISEASE: A CASE REPORT

Behcet's disease is a chronic, recurrent vasculitis with multiple organ damage, affecting quality of life and many dangerous complications

if not diagnosed and treated. However, this is a rare disease, the onset of symptoms is atypical, so it is difficult to diagnose at an early stage, leading to late treatment. We would like to report a case of Behcet's disease treated at Hanoi Medical University Hospital. The case presented with diverse clinical features including painful, swollen joints, skin lesions and oral mucosal lesions, gastrointestinal tract and genital lesions. This patient was diagnosed Behcet's disease according to International criteria in 2014 and responded well to treatment. Conclusion: Treatment of Behcet's disease depends on the damaged organ and the patient's clinical characteristics, correct diagnosis and timely treatment play an important role in improving the quality of life and preventing dangerous complications.

Keywords: Behcet's disease, chronic vasculitis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Behcet (Behcet's Disease – BD) là bệnh viêm mạch mạn tính, tái phát, không rõ nguyên nhân. Bệnh gây tổn thương nhiều cơ quan trong cơ thể như loét miệng, loét sinh dục, tổn thương mắt, tổn thương khớp, thần kinh, tiêu hóa. Bệnh được mô tả lần đầu tiên vào năm 1937 bởi Hulusi Behcet như một phức hợp ba triệu chứng, đặc trưng bởi loét miệng tái phát (OUs), loét sinh dục (GU) và viêm màng bồ đào¹. Bệnh thường gặp tại các nước nằm dọc con đường tơ lụa cổ đại (tuyến đường giao thương kéo dài từ Nhật Bản và Trung Quốc đến biển Địa Trung Hải) nên còn có tên gọi khác là “bệnh con đường tơ

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội,

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoài Thu

Email: phamhoaitu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 4.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.6.2022

lựa”^{4,5}. Bệnh phổ biến nhất ở Thổ Nhĩ Kỳ (80 đến 370 trường hợp trên 100.000 dân), trong khi tỷ lệ hiện mắc dao động từ 13,5 đến 35 trên 100.000 dân ở Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc, Iran, Iraq và Ả Rập Xê Út⁴. Lứa tuổi khởi phát thường gặp 20 - 40 tuổi. Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ ràng, có mối liên quan giữa bệnh với yếu tố môi trường và yếu tố di truyền. Nhiều nghiên cứu cho thấy HLA-B51 có mối liên quan rõ ràng với bệnh Behcet tuy nhiên tùy từng vùng địa lý khác nhau, ước tính khoảng 32 - 52% bệnh nhân dương tính với HLA B51 có nguy cơ bị bệnh Behcet⁶.

Bệnh Behcet là bệnh hiếm gặp, gây tổn thương nhiều cơ quan trong cơ thể, bệnh nhân đến khám và điều trị tại nhiều chuyên khoa khác nhau. Vì vậy bệnh thường khó được chẩn đoán ở giai đoạn sớm dẫn đến điều trị muộn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ khởi phát bệnh từ cách đây 10 năm, có tổn thương nhiều cơ quan như khớp, da, niêm mạc miệng, tiêu hoá, sinh dục. Bệnh nhân đã đi khám và điều trị nhiều nơi nhưng triệu chứng không thuyên giảm, tái phát nhiều lần, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Việc chẩn đoán và điều trị đúng giúp bệnh nhân cải thiện triệu chứng, giảm tỷ lệ tái phát, nâng cao chất lượng cuộc sống, ngăn ngừa nhiều biến chứng nguy hiểm của bệnh.

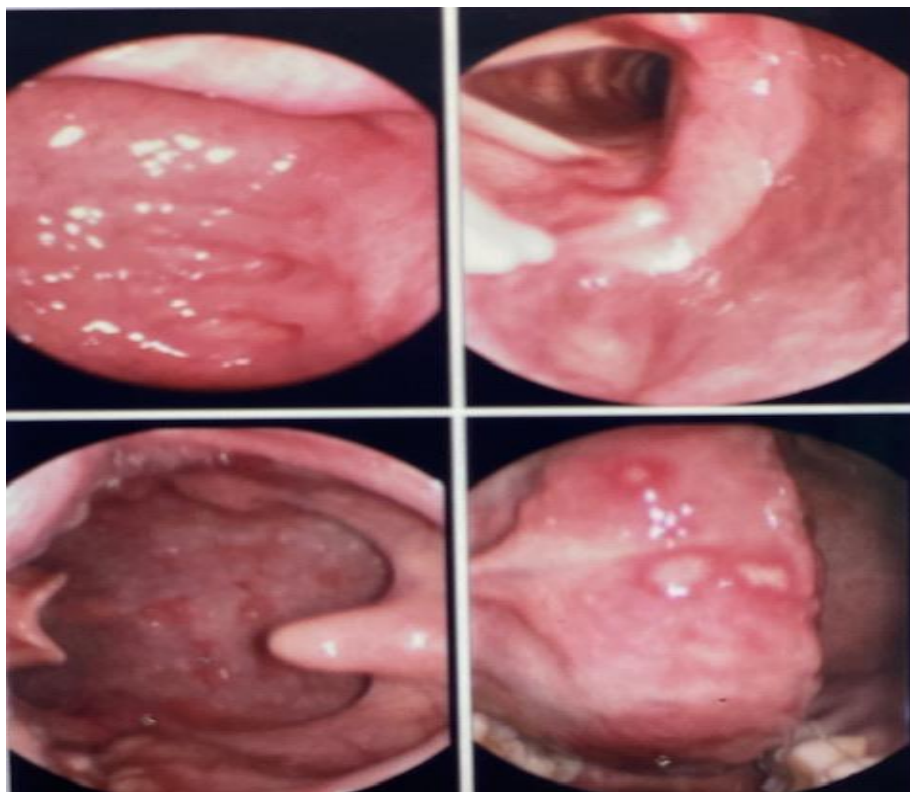
II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 25 tuổi đi khám vì sưng đau nhiều khớp. 10 năm nay bệnh nhân có nhiều đợt sưng đau khớp gối, khớp vai 2 bên, loét miệng, đau nhức mắt 2 bên, đi ngoài phân

máu đỏ tươi, loét âm hộ, viêm âm đạo, đi khám nhiều nơi không rõ chẩn đoán. Bệnh nhân tự mua thuốc tại hiệu thuốc uống, không rõ loại thuốc, triệu chứng giảm nhẹ, sau đó tái phát nhiều đợt. Một tuần trước vào viện bệnh nhân loét miệng, sưng đau khớp gối phải, đau khớp vai trái, khớp háng trái, đau tăng về đêm, đi ngoài phân máu, âm đạo ra nhiều khí hư, kèm theo có sốt 37,8°C. Tổn thương ban đỏ ngoài da dạng hồng ban nút tại ngón tay phải và gan chân hai bên. Test Pathergy âm tính.

Kết quả xét nghiệm có chỉ số viêm tăng (máu lắng 50/89 mm, CRP 6,67 mg/dL, bạch cầu máu tăng 11G/L). Kháng thể kháng nhân âm tính, RF âm tính, anti-CCP âm tính. Bệnh nhân được tiến hành siêu âm tim, X-quang phổi và nội soi dạ dày - đại tràng bình thường. Khám phụ khoa có viêm âm đạo và loét âm hộ. Nội soi tai mũi họng: nhiều vết loét giống loét áp tơ thành sau họng.

BN được chẩn đoán Behcet theo tiêu chuẩn ICBID – 2014 (International Criteria For Behcet's Disease) và được điều trị theo phác đồ. Colchicin 1mg x 01 viên/ ngày, Azathioprin 2,5mg/kg/ngày, bôi Subac với tổn thương loét miệng. Sau 14 ngày điều trị với phác đồ trên, bệnh nhân tỉnh, không sốt, các khớp đỡ sưng đau, đỡ loét miệng, đại tiện phân vàng. Tuy nhiên, bệnh nhân xuất hiện thêm nhiều tổn thương ban đỏ ngoài da ở bàn tay, bàn chân 2 bên gây đau nhức nhiều. Bệnh nhân được điều trị bổ sung Medrol 32mg/ngày, sau 7 ngày triệu chứng cải thiện rõ rệt: hết loét miệng, không đau khớp, ban đỏ ngoài da biến mất, bạch cầu giảm từ 11 G/l xuống 5,9 G/L, CRP giảm từ 6,67 xuống 1,43 mg/dL.



Hình 1: Hình ảnh loét thành sau hõm
(Nguồn: bệnh nhân Trần Thị H. 25 tuổi)



Hình 2: Hình ảnh tổn thương da
(Nguồn: bệnh nhân Trần Thị H. 25 tuổi)

III. BÀN LUẬN

Bệnh Behcet là bệnh hiếm gặp, gây tổn thương nhiều cơ quan trong cơ thể, thường gặp ở độ tuổi 20 – 40 tuổi. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của bệnh chưa được biết rõ ràng. Bệnh biểu hiện các triệu chứng lâm sàng đa dạng do đó dễ chẩn đoán nhầm ở giai đoạn sớm.

Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất của bệnh là tổn thương da, niêm mạc. Tổn thương loét thường gặp ở niêm mạc miệng, vùng sinh dục, đơn lẻ hoặc nhiều vết loét, giống loét áp tơ. Tổn thương loét thường tái phát, khỏi sau vài tuần. Tổn thương da đa dạng, thường gặp là các tổn thương giống hồng ban nút, tổn thương dạng nốt sần, tổn thương mạch máu dưới da. Test Pathergy có giá trị trong chẩn đoán bệnh, dương tính khi xuất hiện tổn thương dạng sẩn đỏ hoặc phỏng nước sau dùng kim châm vào tổ chức dưới da 24 - 48h. Tổn thương mắt gặp ở 30 – 70% bệnh nhân với biểu hiện thường gặp là viêm màng bồ đào. Ngoài ra có thể gặp viêm mạch võng mạc, viêm túi lệ, viêm giác mạc, viêm củng mạc, viêm dây thần kinh thị giác... Tổn thương mắt có thể dẫn đến biến chứng giảm hoặc mất thị lực. Biểu hiện khớp gặp ở 50% bệnh nhân với đặc điểm không có hình ảnh bào mòn và không gây biến dạng khớp. Tổn thương một khớp hoặc nhiều khớp, trong đó tổn thương khớp gối hay gặp nhất, ngoài ra có thể gặp ở các vị trí khác như khớp cổ chân, cổ tay, khuỷu tay... Tổn thương mạch máu gặp ở 60% bệnh nhân. Ngoài ra, bệnh còn gây tổn thương ở tĩnh mạch và động mạch. Biểu hiện thường gặp nhất là viêm tắc tĩnh mạch dưới da, ít gặp hơn là huyết khối tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch chủ dưới, xoang màng cứng, hội chứng Budd-Chiari, phình động mạch. Biểu hiện thần kinh hiếm gặp, chiếm tỷ lệ 5-10% nhưng là yếu tố tiên

lượng xấu của bệnh, thường gặp là tổn thương thân não, bán cầu não, tủy sống, viêm não màng não, huyết khối xoang màng cứng, tắc động mạch, phình động mạch. Tổn thương tiêu hóa với biểu hiện loét niêm mạc có thể xảy ra toàn bộ đường tiêu hóa, chủ yếu ở hồi tràng gây triệu chứng đau bụng, ỉa máu, thậm chí thủng ruột^{1,2}.

Biểu hiện cận lâm sàng ở bệnh nhân Behcet bao gồm chỉ số viêm (CRP, máu lắng) tăng, kháng thể kháng nhân âm tính, HLA B51 dương tính. Tùy thuộc vào cơ quan nghi ngờ tổn thương trên lâm sàng để chỉ định các thăm dò khác nhau như siêu âm tim, chụp mạch vành, nội soi tai mũi họng; nếu nghi ngờ tổn thương thần kinh cần chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ sọ não, chọc dịch não tủy... Nội soi đường tiêu hóa nếu nghi ngờ tổn thương tiêu hóa.

Chẩn đoán bệnh theo tiêu chuẩn ICBID – 2014 (International Criteria For Behcet's Disease) với độ nhạy 93,9% và độ đặc hiệu 92,1%, dựa vào các biểu hiện lâm sàng: Loét miệng (2 điểm), loét sinh dục (2 điểm), tổn thương mắt (2 điểm), tổn thương da (1 điểm), biểu hiện thần kinh (1 điểm), biểu hiện bệnh mạch máu lớn (1 điểm), test Pathergy dương tính (1 điểm)³. Chẩn đoán bệnh Behcet khi tổng điểm ≥ 4 điểm. Bệnh nhân của chúng tôi sau khi khai thác tiền sử bệnh và khám lâm sàng được chẩn đoán bệnh Behcet với 5 điểm (loét miệng, loét sinh dục, tổn thương da).

Hiện tại bệnh chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Điều trị bệnh phụ thuộc vào đặc điểm lâm sàng và cơ quan tổn thương. Mục tiêu điều trị là giảm triệu chứng, giảm tỷ lệ tái phát và biến chứng của bệnh. Điều trị tại chỗ bao gồm thuốc bôi Corticoid, thuốc bôi kháng sinh, Sucralfat, Lidocain, Nitrát bạc... giúp giảm đau và làm lành các tổn thương

loét miệng, sinh dục. Tùy thuộc vào cơ quan tổn thương và mức độ nặng của tổn thương để lựa chọn các thuốc điều trị khác nhau: Colchicin, Corticoid, Azathioprine, Cyclosporine, thuốc kháng TNF- α , Methotrexate, Cyclophosphamide. Ở bệnh nhân có tổn thương da, niêm mạc, khớp: Colchicin là lựa chọn điều trị đầu tay, có thể kết hợp Benzathine penicillin để làm tăng hiệu quả điều trị. Nếu không đáp ứng với các biện pháp trên có thể phối hợp Azathioprine hoặc chuyển sang Cyclosporine, thuốc kháng TNF- α , Methotrexate. Đối với trường hợp tổn thương da, niêm mạc mức độ nặng, cần kết hợp điều trị prednisolone 40 - 60mg trong 2 - 4 tuần sau đó giảm liều dần trong 4 - 6 tuần. Với những trường hợp bệnh nhân có tổn thương một khớp có thể tiêm corticoid tại chỗ. Ở bệnh nhân có tổn thương mạch, thần kinh, tiêu hóa, tùy thuộc tình trạng của bệnh có thể lựa chọn các thuốc ức chế miễn dịch khác nhau như Corticoid đường toàn thân, Azathioprine, Cyclosporine, Cyclophosphamide, thuốc kháng TNF- α ^{1,2}

Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi có tổn thương nhiều cơ quan như khớp, da, niêm mạc miệng, sinh dục, chưa có tổn thương mạch máu, thần kinh. Chúng tôi lựa chọn điều trị Medrol 32mg/ngày, kết hợp và duy trì Colchicin 1mg/ngày, Azathioprine 2,5mg/ngày, bôi subac tại tổn thương loét ở miệng. Hiện tại sau 20 ngày, bệnh nhân đáp ứng tốt với phác đồ điều trị, triệu chứng bệnh thuyên giảm đáng kể, chất lượng cuộc sống bệnh nhân được cải thiện, chưa có biểu hiện tái phát bệnh.

IV. KẾT LUẬN

Bệnh Behçet là bệnh viêm mạch gây tổn thương ở nhiều cơ quan nên bệnh nhân có

thể đến khám tại nhiều chuyên khoa khác nhau. Bệnh dễ chẩn đoán nhầm và điều trị muộn. Nhiều bệnh nhân đến khám vì tổn thương khớp kiểu viêm, dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khớp viêm và bệnh hệ thống khác. Các bác sỹ nên khám lâm sàng toàn diện để không bỏ sót tổn thương, kịp thời chẩn đoán và đưa ra phác đồ điều trị phù hợp, giúp nâng cao chất lượng cuộc sống và ngăn ngừa biến chứng nguy hiểm cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Erkan Alpay, Ayse Akman.** School of Medicine. Department of Dermatology and Venerology, Antalya. Treatment of Behçet's disease. 2006. Doi: 10.1586/14750708.3.1.139
2. **Erkan Alpay, Pietro Leccese, Giacomo Emmi and Shigeaki Ohno.** Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. 2021. Doi:10.3389/fmed.2021.624795
3. **F. Davatchi, S. Assaad-Khalil, K. T. Calamia.** The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria 2014. Doi: 10.1111/jdv.12107
4. **Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H.** Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004. Doi: 10.1097/00002281-200401000-00008
5. **Yazici H, Fresko I, Yurdakul S.** Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007. Doi: 10.1038/ncprheum0436
6. **Mathilde de menthon, Michael P. Lavalley.** HLA-B51/B5 and the Risk of Behçet's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Genetic Association Studies, 2013. Doi: 10.1002/art.24642

ĐẶC ĐIỂM BỆNH GÚT Ở NAM GIỚI TRẺ TUỔI – NHÂN HAI CASE LÂM SÀNG KHÔNG ĐIỂN HÌNH

Trịnh Thị Nga¹, Nguyễn Mai Hồng²

TÓM TẮT

Gút là bệnh lý khớp viêm phổ biến ở nam giới, thường khởi phát ở tuổi trung niên, ảnh hưởng chủ yếu đến nam giới trên 45 tuổi. Tuy nhiên, xu hướng bệnh gút ngày càng trẻ hóa, đặc biệt ở nam giới. Các nghiên cứu chỉ ra rằng, bệnh nhân nam giới khởi phát gút ở tuổi trẻ có tỷ lệ mắc béo phì, tiền sử gia đình bị bệnh gút cao hơn. Bên cạnh đó, những bệnh nhân khởi phát gút trước 40 tuổi thường có các yếu tố nguy cơ tim mạch và ít khả năng đạt được mức acid uric máu dưới 360 $\mu\text{mol/L}$. Trong bài viết, chúng tôi đề cập đến hai trường hợp khởi phát bệnh gút ở người trẻ tuổi. Một trường hợp bệnh nhân khởi phát gút tại khớp háng, dễ nhầm lẫn với các bệnh lý viêm khớp háng khác. Một bệnh nhân là vận động viên quyền anh, khởi phát tại khớp bàn ngón tay, tái phát nhiều đợt. Cả hai trường hợp đều xuất hiện viêm ở khớp không điển hình, không có tiền sử gia đình mắc gút, acid uric huyết thanh cao. Điều đó cho thấy rằng gút là bệnh lý rất đa dạng. Đặc biệt gút khởi phát ở nam giới trẻ tuổi rất dễ bị bỏ sót, không được điều trị cũng như tuân thủ kém với thuốc hạ acid uric máu và tăng nguy cơ tái phát bệnh gút.

Từ khóa: Bệnh gút, nam giới trẻ tuổi.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF GOUT IN YOUNG MEN - DOUBLE ATYPICAL CLINICAL CASES

Gout is the most common inflammatory arthritis in adults, affecting primarily men over 45 years of age. However, the trend of gout is increasingly younger, especially in men. Studies show that male patients with gout onset at a young age have a higher prevalence of obesity and a family history of gout. Patients with a first diagnosis of gout at age 40 years or younger frequently had cardiovascular risk factors and were less likely to achieve an sUA level less than 360 $\mu\text{mol/L}$ compared with patients over 40 years of age who were treated in routine clinical practice. In this article, we describe two cases of gout that onset in young adults. A patient appeared gout in the hip joint, easily confused with other hip arthritis. A patient is a boxer, with onset at the knuckles, with multiple relapses. Both cases presented with atypical arthritis, no family history of gout, high serum uric acid. That shows that gout is a disease with polymorphism. Clinicians should be aware that patients with early-onset gout may be an undertreated population with poor adherence to ULT and increased risk of recurrent gout.

Keywords: Gout, young males.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gút là một trong những bệnh lý viêm khớp phổ biến nhất trên thế giới, đặc trưng bởi sự lắng đọng các tinh thể monohydrate monosodium urate (MSU) trong khớp, mô mềm, dưới da gây ra tình trạng sưng, nóng, đỏ, đau tại các khớp và phần mềm quanh khớp [1]. Trước đây, người ta cho rằng bệnh gút chủ yếu ảnh hưởng đến nam giới tuổi

¹Bệnh viện đa khoa Medlatec

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thị Nga

Email: ngangohmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 4.6.2022

Ngày duyệt bài: 5.6.2022

trung niên, thường gặp nhất là từ 45 tuổi trở lên. Tuy nhiên, những năm gần đây, các dữ liệu đã chỉ ra rằng cơn gút đầu tiên xảy ra ở những người có độ tuổi trẻ hơn nhiều so với trước kia. Tỷ lệ mắc bệnh gút khác nhau ở các quần thể khác nhau, song xu hướng chung trên thế giới là tăng dần và ngày càng trẻ hóa. Một nghiên cứu tại Pháp (GOSPEL) cho thấy những người khởi phát bệnh gút trước 40 tuổi có nhiều đợt bùng phát cơn gút cấp, nồng độ acid uric trong huyết thanh cao hơn, thường có hội chứng chuyển hóa kèm theo [2]. Bên cạnh đó, với sự thay đổi các tiêu chuẩn chẩn đoán cùng sự phát triển của y học, những trường hợp gút không điển hình cũng được chẩn đoán nhiều hơn. Trong bài báo này chúng tôi xin đề cập đến hai trường hợp gút không điển hình, khởi phát ở nam giới trẻ tuổi và các đặc điểm lâm sàng của họ.

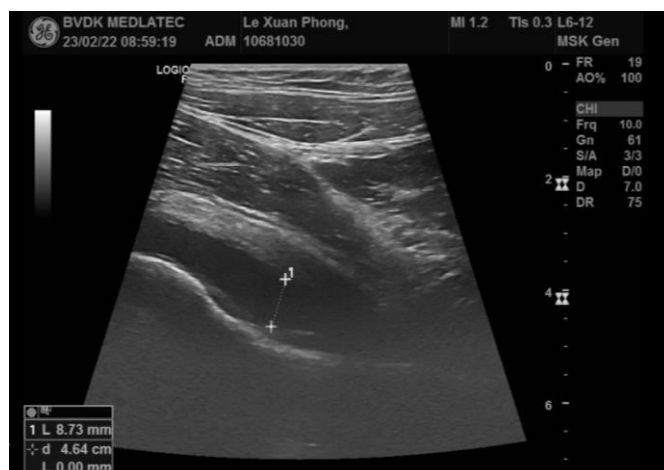
I. BÁO CÁO CA BỆNH

Trường hợp 1

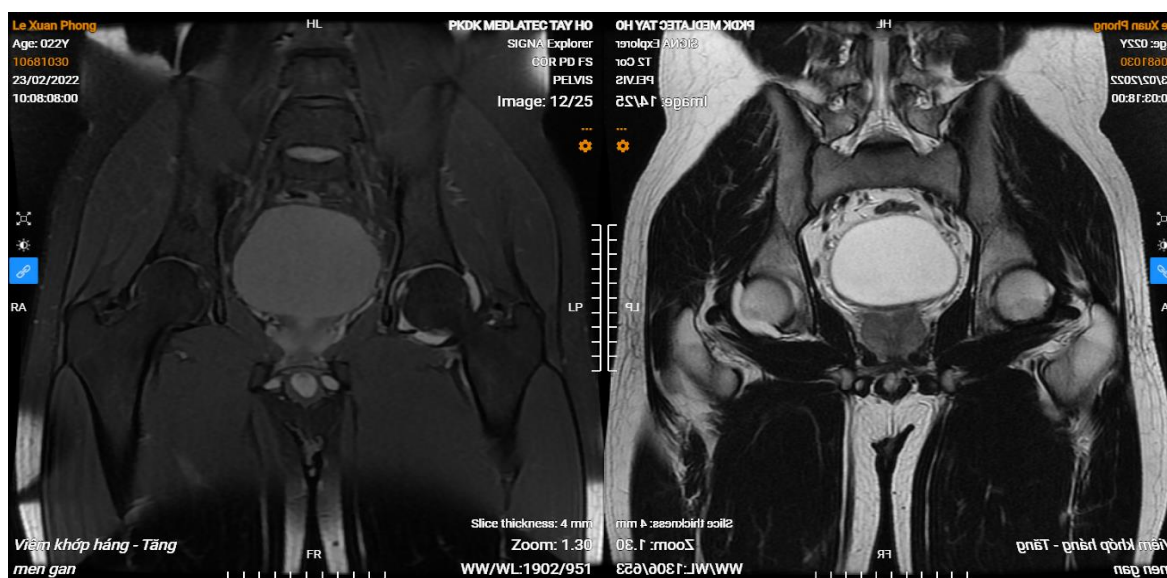
Bệnh nhân nam 23 tuổi, vào viện do đau khớp háng trái. Bệnh diễn biến 1.5 tháng trước vào viện. Bệnh nhân đau khớp háng trái nhiều đợt, mỗi đợt 1-2 tuần, khởi phát tự nhiên, không có yếu tố chấn thương, đau nhiều về đêm và sáng kèm cứng cột sống thắt lưng buổi sáng khoảng 5-10 phút, không đau

cột sống thắt lưng, không sốt, không gầy sút cân. Bệnh nhân đã tự mua thuốc chống viêm tại hiệu thuốc, uống có cải thiện. Cách vào viện 1 tuần, bệnh nhân đau khớp với tính chất như trên, đã tiêm 1 mũi vào khớp háng tại phòng khám tư. Sau tiêm bệnh nhân đau tăng, không sốt → vào khám tại BVĐK Medlatec ngày 23/02/2022. Khám lúc vào viện bệnh nhân tỉnh, thể trạng trung bình (BMI 21.6). Bệnh nhân đau nhiều khớp háng trái, VAS 8 điểm, không rõ sưng nóng khớp, đau tăng khi ấn tại khớp, hạn chế vận động khớp háng chủ động, không hạn chế vận động thụ động. Khám nghiệm pháp tay đất 10cm, độ giãn cột sống thắt lưng 4cm. Khớp cùng chậu ấn không đau, nghiệm pháp ép giãn cánh chậu âm tính. Xét nghiệm bilan viêm tăng với chỉ số bạch cầu tổng 12.13G/L, bạch cầu trung tính 76.1%, CRP 34mg/L. Kết quả acid uric máu 509.2 $\mu\text{mol/L}$. Các xét nghiệm RF, anti CCP, HLA-B27 âm tính. Hình ảnh siêu âm cho thấy khớp háng trái dày màng hoạt dịch (7mm), dịch khớp háng (8.7mm). Kết quả cộng hưởng từ khớp háng trái có dịch, vị trí dày nhất 8.5mm, không có tổn thương xương và phần mềm cạnh khớp. Khớp háng phải không có tổn thương. Khớp cùng chậu không có hình ảnh viêm.





Hình ảnh siêu âm khớp háng trái: Dày màng hoạt dịch và dịch khớp háng.



Hình ảnh MRI khớp háng: Dịch khớp háng trái, khớp cùng chậu không viêm.

Sau đó, chúng tôi đã tiến hành hút dịch khớp háng trái dưới hướng dẫn siêu âm, hút được 20ml dịch vàng đục. Xét nghiệm dịch khớp cho thấy bạch cầu dịch 74.1 G/L, bạch cầu trung tính 90%, hồng cầu 0.43 T/L. Tế bào dịch không có bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa. Nuôi cấy dịch khớp không phát hiện vi khuẩn và nấm, xét nghiệm AFB trực tiếp nhuộm huỳnh quang âm tính. Tuy nhiên, chúng tôi đã tìm được tinh thể urat

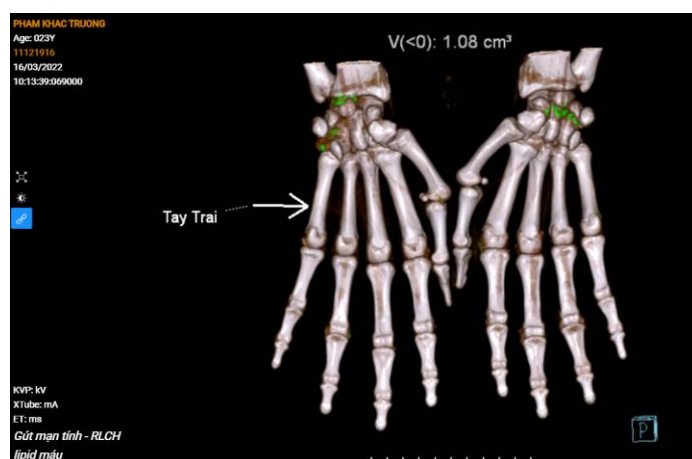
trong dịch khớp háng. Bệnh nhân đã được chẩn đoán Gút cấp chưa loại trừ nhiễm khuẩn khớp háng (do có tiền sử viêm khớp háng và bạch cầu dịch khớp tăng cao) và điều trị Meloxicam 15mg/ngày, Colchicin 1mg/ngày, kháng sinh Clindamycin 900mg/ngày, Febuxostat 40mg/ngày sau đó tăng liều 80mg/ngày. Hai ngày sau khi hút dịch khớp háng và uống thuốc, bệnh nhân hết đau hoàn toàn, vận động bình thường. Do đó, chúng

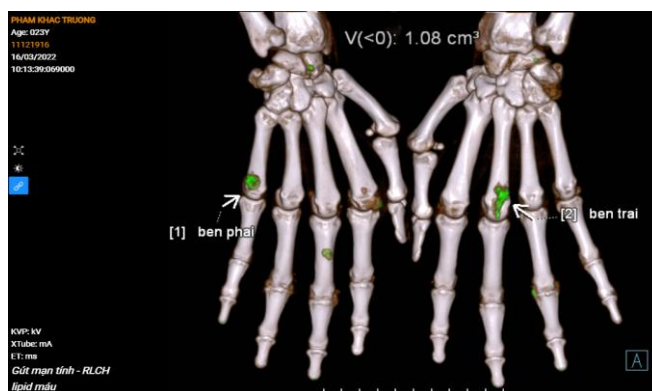
tôi loại trừ khả năng nhiễm khuẩn khớp và ngừng sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân. Chẩn đoán cuối cùng của bệnh nhân là Gút. Sau ba tháng sử dụng thuốc hạ acid uric, bệnh nhân không tái phát đau khớp. Acid uric máu sau ba tháng của bệnh nhân là 366 $\mu\text{mol/L}$.

Trường hợp 2

Bệnh nhân nam, 22 tuổi, nghề nghiệp vận động viên quyền anh, vào viện do đau khớp cổ tay, bàn ngón tay hai bên. Bệnh diễn biến 4 năm nay. Bệnh nhân đau khớp bàn ngón tay hai bên âm ỉ, đau tăng về đêm, đôi khi sưng nóng khớp, mỗi đợt diễn biến khoảng 5-20 ngày, tái phát thường xuyên, không cứng khớp buổi sáng, không sốt, không gầy sút cân, không có tổn thương da. Gia đình không có ai mắc bệnh lý viêm khớp. Các đợt đau bệnh nhân tự uống NSAIDs và colchicine tại nhà có cải thiện. 2 tuần nay, bệnh nhân đau khớp cổ tay hai bên, sưng nóng nhẹ, đau với tính chất như trên, bệnh nhân đã uống colchicine tại nhà đỡ ít → vào khám. Bệnh nhân đến khám trong tình trạng tỉnh, béo phì độ I (BMI: 32.8), khớp cổ tay-bàn ngón tay hai bên sưng nề nhẹ, ấn đau

cạnh khớp, không thấy dày màng hoạt dịch trên lâm sàng, không rõ cấu trúc hạt tophy. Các khớp khác không đau, không có tổn thương da. Kết quả xét nghiệm cho thấy bạch cầu máu bình thường, CRP tăng nhẹ (8.32mg/L), acid uric máu tăng nhiều (856.5 $\mu\text{mol/L}$). Các xét nghiệm RF, anti CCP âm tính. Bệnh nhân có chỉ định siêu âm và chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép khớp cổ-bàn ngón tay, song người bệnh chỉ đồng ý chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép. Trên phim chụp cắt lớp vi tính năng lượng kép, chúng tôi phát hiện hình ảnh lắng đọng tinh thể urat tại khớp cổ tay, bàn ngón tay với thể tích ước tính 1.08 cm^3 . Bệnh nhân được chẩn đoán Gút mạn – Béo phì độ I, điều trị celecoxib 400mg/ngày, colchicine 1mg/ngày và allopurinol khởi đầu liều 100mg/ngày sau đó tăng liều 300mg/ngày kèm theo chế độ ăn uống, tập luyện và giảm cân. Bên cạnh đó, bệnh nhân được kiểm soát các rối loạn chuyển hóa khác theo đơn chuyên khoa nội tiết. Sau 10 ngày điều trị, bệnh nhân hết đau khớp bàn ngón tay, có tái phát 1 lần trong 2 tháng. Acid uric máu giảm 50% sau 2 tháng điều trị (442 $\mu\text{mol/L}$).





Hình ảnh DECT có lắng đọng tinh thể urat khớp cổ tay, bàn ngón tay hai bên.

IV. BÀN LUẬN

Bệnh gút là căn bệnh phổ biến, được mô tả từ thời cổ đại. Nó xuất hiện trong hồ sơ bệnh án từ rất sớm trong lịch sử y học, gắn liền với nhiều tên tuổi nổi tiếng và được gọi là bệnh của vua chúa, nhà giàu. Với sự phát triển của y học, bệnh gút dần dần được làm sáng tỏ. Bệnh gút là một bệnh lý viêm mạn tính, do sự lắng đọng của tinh thể urat (MSU) trong các mô. Mặc dù tăng acid uric máu là nguyên nhân chính gây bệnh gút, song nhiều người tăng acid uric máu không khởi phát bệnh gút hoặc hình thành tinh thể urat. Trên thực tế, chỉ 5% những người acid uric máu $> 9\text{mg/dL}$ ($540\text{ }\mu\text{mol/L}$) tiến triển thành bệnh gút. Do đó, người ta cho rằng có sự tham gia của yếu tố khác như khuynh hướng di truyền trong bệnh gút, đặc biệt những người khởi phát bệnh sớm.

Tỷ lệ phổ biến của bệnh gút là 1–4% dân số nói chung. Ở các nước phương Tây, bệnh này xảy ra với tỷ lệ 3–6% ở nam giới và 1–2% ở phụ nữ. Ở một số quốc gia, tỷ lệ hiện mắc có thể tăng lên đến 10%. Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh gút cộng đồng năm 2003 là 0,14% tăng lên 1,0% dân số (940.000 bệnh nhân) vào năm 2014. 96% người mắc là nam giới, 38% ở lứa tuổi 40, và 75% trong độ tuổi lao động. Bệnh gút được coi là bệnh của người

trung tuổi. Ngược lại, trong những năm gần đây, Chen và cộng sự [3] và Yu [4] nhận thấy xu hướng khởi phát bệnh gút sớm hơn ở Đài Loan. Tuy nhiên, các nghiên cứu về bệnh gút khởi phát sớm vẫn còn thiếu.

Cơ chế bệnh sinh của bệnh gút liên quan đến hai quá trình chính: Tăng acid uric máu quá ngưỡng bão hòa của cơ thể gây lắng đọng tinh thể monosodium urat và tình trạng viêm được kích hoạt khi giải phóng các tinh thể MSU.

Tăng acid uric máu gặp do sản xuất quá mức và/hoặc giảm thải trừ acid uric. Với những người trẻ tuổi hiện nay, chế độ ăn uống kém khoa học, giàu nhân purin như đồ ăn nhanh, hải sản, thịt đỏ, rượu bia, ít uống nước và tập luyện thể thao khiến acid uric có xu hướng tăng dần. Bên cạnh đó, tỷ lệ thừa cân béo phì ở thanh niên tuổi 18–25 tăng dần. Theo ước tính của Tổ chức y tế thế giới, tỷ lệ béo phì trên toàn thế giới tăng gần gấp ba lần từ năm 1975 đến năm 2016. Tỷ lệ thừa cân béo phì tăng lên kéo theo tăng nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường, bệnh lý xương khớp và tim mạch. Trong trường hợp case lâm sàng thứ hai, bệnh nhân có tình trạng béo phì độ 1 (BMI 32.8) với tình trạng rối loạn chuyển hóa kèm theo. Đó là một trong những lý do bệnh nhân khởi phát cơn

gút cấp rất sớm và tiến triển thành mạn tính nhanh chóng.

Như đã trình bày, các nghiên cứu chỉ ra rằng khuynh hướng di truyền là một trong những yếu tố chính góp phần thúc đẩy tình trạng khởi phát gút sớm. Có nhiều nguyên nhân di truyền đã được biết đến như thiếu hụt enzyme tham gia quá trình chuyển hóa purin dẫn đến sản xuất quá mức acid uric. Ví dụ thiếu hụt enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase trong hội chứng Lesch-Nyhan- một bệnh di truyền liên kết nhiễm sắc thể X với các mức độ nặng nhẹ khác nhau tùy theo dạng đột biến. Một bất thường khác của enzyme gây bệnh gút ở người trẻ tuổi là sự hoạt động quá mức của enzyme phosphoribosyl pyrophosphat synthetase- một dạng di truyền trội liên kết nhiễm sắc thể X, ở dạng nhẹ hội chứng này gây viêm khớp và sỏi thận.

Yếu tố di truyền cũng ảnh hưởng đến sự đào thải acid uric. Uromodulin là một gene trên nhiễm sắc thể thường, có liên quan đến quá trình tái hấp thu nước tại quai Henle, Khi gene này bị đột biến dẫn đến giảm bài tiết acid uric tại thận, do đó làm tăng acid uric huyết thanh. Một số gene được nghiên cứu gần đây liên quan đến chuyển hóa acid uric tại thận như SLC22A12 mã hóa cho chất vận chuyển URAT1 hiện diện tại ống thận, SLC2A9 mã hóa cho một protein vận chuyển trong màng của ống thận cũng được tìm thấy ở những người khởi phát gút sớm. Sự đa hình của cả hai gen dẫn đến giảm bài tiết acid uric dẫn đến tăng nồng độ acid uric huyết thanh.

Những năm gần đây, một nhóm gene được nhắc đến nhiều trong bệnh gút đó là ABCG2. Nó không chỉ có vai trò trong đào thải acid uric tại thận mà còn có liên quan đến việc giải phóng IL-8 khi kích thích tinh thể MSU dẫn đến đáp ứng viêm tại chỗ [5].

Bên cạnh đó các gene khác như SLC17A1, SLC17A3, SLC22A11, GCKR,... cũng liên quan đến điều hòa acid uric trong cơ thể.

Dẫu biết yếu tố di truyền là một yếu tố rất quan trọng trong bệnh gút ở người trẻ tuổi, song để tìm rõ là liên quan đến gene nào trong thực hành lâm sàng vô cùng khó. Đặc biệt với các trường hợp không có tiền sử gia đình mắc gút hoặc tăng acid uric máu. Với hai trường hợp chúng tôi báo cáo, cả hai bệnh nhân đều không có tiền sử gia đình mắc bệnh gút trước đó. Vì vậy, chúng tôi không đề nghị làm xét nghiệm gene. Hơn nữa, tại Việt Nam hiện nay chưa có đơn vị nào làm xét nghiệm này.

Tác giả Yan Li và cộng sự [6] đã thực hiện nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng bệnh gút khởi phát ở người trẻ tuổi trên 327 bệnh nhân từ năm 2008 đến năm 2016 tại Anh. Bệnh nhân được chia thành 3 nhóm: nhóm 1 khởi phát ở người dưới 30 tuổi (87 bệnh nhân), nhóm 2 khởi phát ở người 31-40 tuổi (140 bệnh nhân), nhóm 3 khởi phát ở người trên 40 tuổi (100 bệnh nhân). Kết quả cho thấy tỷ lệ nam/nữ giữa các nhóm là tương đương nhau. Tuy nhiên chỉ số BMI nhóm 1 và nhóm 2 cao hơn đáng kể so với nhóm 3 (nhóm bệnh nhân gút khởi phát sau tuổi 40). Nhóm bệnh nhân khởi phát gút trước 30 tuổi có tiền sử gia đình mắc gút nhiều hơn hai nhóm còn lại. Các vị trí phổ biến nhất của cơn gút đầu tiên là khớp bàn ngón 1, cổ chân, khớp gối, bàn ngón tay, cổ tay... Đặc điểm này giống nhau ở cả hai nhóm. Hình ảnh chụp x-quang khớp ở các nhóm là tương tự nhau. Tuy nhiên, các bệnh nhân nhóm 1 có mức acid uric huyết thanh cao hơn đáng kể tại thời điểm chẩn đoán ($9.2 \pm 1.5\text{mg/dL}$) so với nhóm 2 ($8.4 \pm 1.3\text{mg/dL}$) và nhóm 3 ($8.4 \pm 1.6 \text{ mg/dL}$), khác biệt có ý nghĩa thống kê. Một số bệnh nhân trong các nhóm đã

được xét nghiệm tế bào dịch khớp. Số lượng bạch cầu dịch khớp dao động nhiều từ 2-67G/L. Điều đó cho thấy số lượng tế bào dịch khớp không có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán gút. Giống với nghiên cứu này, hai case lâm sàng của chúng tôi cũng có nồng độ acid uric trong máu cao ở thời điểm chẩn đoán (509.2 $\mu\text{mol/L}$ ở trường hợp 1 và 859.5 $\mu\text{mol/L}$ ở trường hợp 2). Một trong hai case có tình trạng béo phì, rối loạn chuyển hóa. Tuy nhiên, cả hai bệnh nhân đều khởi phát cơn gút ở các khớp ít đặc trưng, đó là khớp háng ở trường hợp 1 và khớp cổ tay-bàn ngón tay ở trường hợp 2. Cũng chính vì thế rất dễ nhầm lẫn với các chẩn đoán khác như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp cột sống, viêm khớp nhiễm khuẩn mà bỏ qua chẩn đoán gút. Cả hai case lâm sàng chúng tôi đưa ra đều không có tiền sử gia đình mắc gút hoặc tăng acid uric máu, vì vậy chúng tôi chưa thấy mối liên quan mạnh mẽ với khuynh hướng di truyền trong các trường hợp này.

Nghiên cứu của YanLi và cộng sự cũng chỉ ra rằng bệnh gút thường đi kèm với bệnh lý tim mạch như tăng huyết áp, bệnh mạch vành, hoặc rối loạn chuyển hóa. Tỷ lệ này gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân khởi phát gút ở tuổi trên 40. Các bệnh nhân nhóm 3 này cũng là nhóm bệnh nhân có tỷ lệ dùng aspirin và thuốc lợi tiểu cao hơn, dẫn đến nguy cơ tăng acid uric máu và bệnh gút. Tại nhóm 1 và nhóm 3 có lần lượt 74% và 78% bệnh nhân được nhận thuốc hạ acid uric máu, tỷ lệ này ít hơn ở nhóm 2 (chỉ 48%). Các bệnh nhân nhóm 1 và nhóm 2 cho thấy giảm tần suất các cơn gút cấp sau điều trị. Sau điều trị, nhóm 1 và 2 có đáp ứng giảm acid uric máu chậm hơn so với nhóm 3. Các bệnh nhân nhóm 3 có tỷ lệ đạt được nồng độ acid uric huyết thanh < 6mg/gL (360 $\mu\text{mol/L}$). Cả

hai trường hợp chúng tôi đưa ra cũng đều chưa đạt mục tiêu acid uric đặt ra.

V. KẾT LUẬN

Qua các nghiên cứu trên thế giới và hai trường hợp lâm sàng chúng tôi đưa ra, chúng ta có thể thấy biểu hiện của bệnh lý gút ở người trẻ tuổi rất đa dạng, các nghiên cứu chưa thể khái quát hết cũng như sự khác biệt giữa các quần thể đã gây khó khăn cho các bác sỹ khi thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, với nhiều sự trợ giúp từ các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm, việc chẩn đoán gút đã dễ thực hiện hơn. Chúng ta nên nghĩ đến chẩn đoán gút ở những trường hợp viêm khớp ở người trẻ tuổi, đặc biệt là nam giới và có tình trạng tăng acid uric máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-2052
2. Pascart T, Norberciak L, Ea HK, Guggenbuhl P, Liote F. Patients with early-onset gout and development of earlier severe joint involvement and metabolic comorbid conditions: results from a cross-sectional epidemiologic survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 986–92.
3. Chen SY, Chen CL, Shen ML, et al. Trends in the manifestations of gout in Taiwan. *Rheumatology* 2003;42:1529–33.
4. Yu KH. Younger age of onset of gout in Taiwan. *Rheumatology* 2003;42:166–70.
5. Chen CJ, Tseng CC, Yen JH, et al. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Sci Rep*. 2018;8:3137.
6. Yan Li MD et al. Clinical Characteristics of Early-Onset Gout in Outpatient Setting. 06 August 2019 <https://doi.org/10.1002/acr2.11057>

NHẬN XÉT MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TỔN THƯƠNG MẮT Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Trần Huyền Trang^{1,2}, Đinh Hà Giang²,
Nguyễn Văn Hùng^{1,2}, Lê Thị Dương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số yếu tố liên quan đến tổn thương mắt ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. **Đối tượng nghiên cứu:** 52 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010, điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 10/2020 đến tháng 5/2021. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang. **Kết quả:** Có 65,4% bệnh nhân có triệu chứng cơ năng tại mắt, gần 90% bệnh nhân có tổn thương thực thể tại mắt ở thời điểm nghiên cứu. Nhóm bệnh nhân có tổn thương mắt có tuổi trung bình lớn hơn, thời gian mắc bệnh dài hơn, tỉ lệ RF dương tính cao hơn nhóm bệnh nhân không có tổn thương mắt ($p < 0,05$). Chưa thấy mối liên quan giữa tổn thương mắt với giới tính, nồng độ CRP và mức độ hoạt động bệnh ($p > 0,05$). **Kết luận:** Cần chú ý nhiều hơn đến các tổn thương mắt ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, đặc biệt là ở những bệnh nhân lớn tuổi, thời gian mắc bệnh dài và có yếu tố dạng thấp dương tính.

Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp, yếu tố liên quan, tổn thương mắt.

SUMMARY

ASSOCIATED FACTORS WITH OCULAR MANIFESTATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Objective: To evaluate several factor associated with ocular manifestations in rheumatoid arthritis patients. **Subjects:** 52 patients diagnosed with rheumatoid arthritis according to ACR/EULAR 2010 criteria, treated in the Department of Rheumatology, Bach Mai hospital from October 2020 to May 2021. **Methods:** Cross-sectional, descriptive study. **Results:** 65,4% of patients complained of eye symptoms, approximately 90% of patients have ocular involvements. The patients with eye impairment have a higher average age, a longer disease duration, and a higher rate of RF positive than the patients without eye impairment ($p < 0.05$). There is no association between ocular damage and gender, CRP levels, or disease activity levels ($p > 0.05$). **Conclusion:** Eye involvements in rheumatoid arthritis patients should be given more attention, especially in those who are elderly, have had the disease for a long time, and have a positive RF.

Keywords: rheumatoid arthritis, associated factors, ocular manifestations.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh lý viêm khớp tự miễn dịch phổ biến, ảnh hưởng đến khoảng 1% dân số thế giới [1]. Mặc dù biểu hiện tại khớp là chủ yếu nhưng các tổn

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Huyền Trang

Email: tranhuyentrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 5.6.2022

Ngày duyệt bài: 6.6.2022

thương ngoài khớp cũng rất phong phú, trong đó tổn thương mắt rất thường gặp [2].

Tổn thương mắt gặp ở khoảng 27,2-39% bệnh nhân VKDT với nhiều hình thái tổn thương khác nhau như khô mắt, viêm thượng củng mạc, viêm củng mạc, viêm loét giác mạc, viêm màng bồ đào, đục thủy tinh thể. Trong đó tổn thương thường gặp nhất là khô mắt [3], [4]. Theo Lee Guo Wod và Esen K Akpek, khô mắt có rất nhiều tác động tiêu cực đến chất lượng cuộc sống và chức năng thị giác như: đau nhức, giảm thị lực đặc biệt khi cần hoạt động liên tục, suy giảm sự tập trung, trí nhớ, tư duy [5]. Do đó, chẩn đoán sớm các tổn thương mắt ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp góp phần quan trọng trong việc xây dựng kế hoạch điều trị, nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống và giảm tỉ lệ tàn phế ở người bệnh. Theo các nghiên cứu, tổn thương ở mắt có liên quan đến một số đặc điểm của bệnh VKDT: yếu tố dạng thấp, anti- CCP, thời gian mắc bệnh, tuổi... Ở Việt Nam hiện nay, các nghiên cứu về tổn thương mắt ở bệnh nhân VKDT còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Nhận xét một số yếu tố liên quan đến tổn thương mắt ở bệnh nhân VKDT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu tiến hành trên 52 bệnh nhân được chẩn đoán xác định VKDT, điều trị nội trú tại Khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2020 đến tháng 5/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định VKDT theo tiêu chuẩn

ACR/EULAR 2010. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có tiền sử bong mắt, chấn thương mắt, có các dị tật bẩm sinh tại mắt.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Tất cả các bệnh nhân VKDT đủ tiêu chuẩn được hỏi bệnh, khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cần thiết.

Bệnh nhân được tiến hành khám mắt, do bác sĩ chuyên khoa mắt thực hiện, tại Khoa Mắt Bệnh viện Bạch Mai. Tất cả các bệnh nhân đều được khám mắt theo quy trình chuẩn và làm các thăm dò:

- + Đo thị lực
- + Đo nhãn áp
- + Soi đáy mắt đánh giá tình trạng thủy tinh thể, dịch kính, võng mạc.
- + Khám sinh hiển vi đánh giá tổn thương củng mạc, giác mạc, tiền phòng, góc tiền phòng, dịch kính, thủy tinh thể.
- Các xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu được làm tại Khoa Huyết học và Khoa Hoá sinh Bệnh viện Bạch Mai, với các giá trị tham chiếu chuẩn theo khuyến cáo.

Số liệu thu thập được thu thập theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- **Xử lý số liệu:** bằng phần mềm SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê thường dùng trong y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (N=52)

Đặc điểm		$\bar{x} \pm Sd$	n (tỉ lệ %)
Tuổi trung bình (năm)		57,77 $\pm$ 11,11	
Thời gian mắc bệnh trung bình (năm)		7,24 $\pm$ 7,66	
Giới tính	Nam		6 (11,5%)
	Nữ		46 (88,5%)
CRP (mg/dL)		3,73 $\pm$ 4,56	
Mức độ hoạt động bệnh	Không hoạt động		21 (40,4%)
	Hoạt động thấp		2 (3,8%)
	Hoạt động trung bình		13 (25%)
	Hoạt động cao		16 (30,8%)
RF	RF dương tính		48 (92,3%)
	RF âm tính		4 (7,7%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 58 tuổi; chủ yếu là nữ giới (88,5%); thời gian mắc bệnh dao động lớn (từ 6 tháng đến 35 năm); có 55,8% số bệnh nhân ở giai đoạn bệnh hoạt động và 92,3% bệnh nhân có xét nghiệm RF dương tính.

Bảng 2: Tỉ lệ bệnh nhân có triệu chứng cơ năng ở mắt tại thời điểm nghiên cứu

	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Có triệu chứng cơ năng ở mắt	34	65,4
Có tổn thương thực thể tại mắt	45	86,5

Nhận xét: Có 65,4% bệnh nhân có triệu chứng cơ năng tại mắt. Gần 90% bệnh nhân có tổn thương thực thể tại mắt ở thời điểm nghiên cứu.

3.2. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương mắt ở bệnh nhân VKDT

Bảng 3: Mối liên quan giữa một số đặc điểm chung và tổn thương mắt

		Tổn thương mắt		p
		Có n (%)	Không n (%)	
Giới tính	Nam	6 (13,3%)	0 (0%)	0,58
	Nữ	39 (86,7%)	7 (100%)	
Thời gian mắc bệnh	Trên 2 năm	37 (92,5%)	3 (7,5%)	0,041
	Dưới 2 năm	8 (66,7%)	4 (33,3%)	
Tuổi ($\bar{x} \pm Sd$) (năm)		59,18 $\pm$ 10,71	48,71 $\pm$ 9,82	0,019

Nhận xét: Chưa thấy mối liên quan giữa giới tính và tổn thương mắt ($p > 0,05$). Bệnh nhân có tổn thương mắt có tuổi trung bình cao hơn bệnh nhân không có tổn thương mắt, $p = 0,019$. Tỉ lệ tổn thương mắt ở những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 2 năm cao hơn ở những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 2 năm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,041$.

Bảng 4: Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương mắt

		Tổn thương mắt		P
		Có	Không	
CRP (mg/dl)	$\bar{x} \pm Sd$	3,32 $\pm$ 4,27	6,36 $\pm$ 5,79	0,10
RF dương tính		97,8%	57,1%	0,006
Mức độ hoạt động bệnh trung bình và mạnh		55,6%	57,1%	1

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân có tổn thương mắt, tỉ lệ RF dương tính cao hơn ở nhóm bệnh nhân không có tổn thương mắt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$. Chưa tìm thấy mối liên quan giữa tổn thương mắt với CRP, mức độ hoạt động bệnh, với $p>0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi trên 52 bệnh nhân VKDT có độ tuổi trung bình là 57,77 $\pm$ 11,11 tuổi và chủ yếu là nữ giới, chiếm tỉ lệ 88,5%, phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy VKDT thường gặp ở nữ giới, độ tuổi trung niên.

Thời gian mắc bệnh trung bình là 7,24 $\pm$ 7,66 năm, trong đó bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ngắn nhất là 6 tháng, dài nhất là 35 năm. Tại thời điểm nghiên cứu, đánh giá theo thang điểm DAS28-CRP, 23 bệnh nhân (44,2%) ở giai đoạn lui bệnh và hoạt động bệnh thấp, 29 bệnh nhân (55,8%) có mức độ hoạt động bệnh trung bình và cao, với nồng độ CRP trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 3,73 $\pm$ 4,56 mg/dL. Phần lớn các bệnh nhân dương tính với yếu tố dạng thấp RF (92,3%). Các kết quả này phù hợp với đặc điểm của bệnh viêm khớp dạng thấp là một bệnh diễn biến mạn tính với các đợt tiến triển, sự xuất hiện của yếu tố dạng thấp và các chỉ số viêm thường tăng cao vào các giai đoạn hoạt động của bệnh.

Viêm khớp dạng thấp là bệnh viêm khớp tự miễn dịch phổ biến, với biểu hiện chủ yếu tại các khớp nhưng có nhiều trường hợp có các tổn thương ngoài khớp nặng và nghiêm trọng, trong đó có biểu hiện tại mắt. Tỉ lệ tổn thương mắt ở bệnh nhân VKDT được báo cáo thay đổi trong các nghiên cứu. Theo nghiên cứu của Eldaly và cộng sự trên 70 bệnh nhân VKDT, các tổn thương mắt được phát hiện ở 70% số bệnh nhân. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu trước đó, tỉ lệ này được báo cáo chỉ vào khoảng 27,2-39% [3], [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 65,4% bệnh nhân báo cáo có các biểu hiện cơ năng ở mắt, có 45/52 bệnh nhân có tổn thương thực thể tại mắt, được phát hiện qua khám chuyên khoa mắt, chiếm 86,5%. Như vậy các triệu chứng tại mắt là một trong các nhóm triệu chứng khá thường gặp ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Tuy nhiên đa số các bệnh nhân được phát hiện và chẩn đoán lần đầu, phần lớn bệnh nhân không biết, không chú ý để thông báo với thầy thuốc các triệu chứng. Điều này cho thấy các tổn thương mắt chưa thực sự được chú trọng trong quá trình khám, theo dõi và điều trị bệnh VKDT

4.2 Một số yếu tố liên quan đến tổn thương mắt ở bệnh nhân VKDT

Mối liên quan giữa một số đặc điểm chung của bệnh nhân VKDT và tổn thương mắt:

Chưa thấy mối liên quan giữa giới tính và tổn thương mắt ($p>0,05$). Kết quả này của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của hai tác giả Fadhil và Al-Dabbagh khi tiến hành khảo sát trên 60 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp vào năm 2015 [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có tổn thương mắt có tuổi trung bình là khoảng 59 tuổi, cao hơn tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân không có tổn thương mắt (là khoảng 49 tuổi). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Tuổi tác là yếu tố nguy cơ của rất nhiều bệnh lý. Khi con người già đi, tỉ lệ mắc các bệnh liên quan đến tuổi tác, trong đó có các bệnh về mắt, sẽ tiếp tục gia tăng. Khi mắt già đi, nó sẽ trải qua một số thay đổi sinh lý làm tăng khả năng mắc bệnh [7]. Như vậy, tổn thương mắt ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, ngoài tổn thương do cơ chế của bệnh, còn có các tổn thương liên quan đến sự già hóa.

Một trong các yếu tố tiên lượng bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là thời gian bị bệnh, tuổi khởi phát bệnh... Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có thời gian mắc bệnh lâu hơn có xu hướng có tổn thương mắt nhiều hơn. Nghiên cứu trên 325 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, Reddy và Rao nhận thấy thời gian mắc bệnh trung bình cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân có bệnh lý tại mắt [8]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ tổn thương mắt ở bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 2 năm cao hơn ở nhóm bệnh nhân

có thời gian mắc bệnh dưới 2 năm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tổn thương mắt:

Yếu tố dạng thấp RF cùng với anti-CCP được coi là yếu tố tiên lượng bệnh đặc biệt về giảm chức năng vận động và tổn thương cấu trúc sớm. Nghiên cứu về các biểu hiện ngoài khớp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp huyết thanh dương tính và âm tính của Sahatciu-Meka cho thấy các biểu hiện ngoài khớp gặp thường xuyên hơn ở những bệnh nhân có huyết thanh dương tính [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 52 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, tỉ lệ bệnh nhân có yếu tố dạng thấp dương tính chiếm đa số. Chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh nhân có tổn thương mắt, tỉ lệ RF dương tính là 97,8% cao hơn tỉ lệ RF dương tính ở nhóm bệnh nhân không có tổn thương mắt với 57,1%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p<0,05$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa thấy có sự khác biệt về nồng độ CRP trung bình, mức độ hoạt động bệnh giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có tổn thương mắt. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới.

V. KẾT LUẬN

Cần chú ý nhiều hơn đến các tổn thương mắt ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, đặc biệt là ở những bệnh nhân lớn tuổi, thời gian mắc bệnh dài và có yếu tố dạng thấp dương tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Widdifield J, Paterson JM, Bernatsky S và cộng sự. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. Arthritis

- Rheumatol Hoboken NJ, 2014, 66(4): p786-793.
2. **Prete M., Racanelli V., Digiglio L. và cộng sự.** Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*, 2011, 11(2): p123-131.
 3. **Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Živković M, Đorđević-Jocić J, Zlatanović M.** Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci*, 2010, 10(4): p323-327.
 4. **Vignesh APP, Srinivasan R.** Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clinical Ophthalmology*, 2015, 9: p393-397.
 5. **W. O.D LG, AKPEK EK.** The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function. *Turk J Med Sci.* 2020;50(7):1611-1615. doi:10.3906/sag-2002-143
 6. **Fadhil RA, Al-Dabbagh KA.** Prevalence and characteristics of eye involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Zanco J Med Sci Zanco J Med Sci.* 2017;21(2):1708-1714. doi:10.15218/zjms.2017.024
 7. **Akpek EK, Smith RA.** Overview of age-related ocular conditions. *Am J Manag Care.* 2013;19(5 Suppl): S67-75.
 8. **Reddy SC, Rao UR.** Ocular complications of adult rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1996;16(2):49-52. doi:10.1007/BF01816435
 9. **Sahatciu-Meka V, Rexhepi S, Manxhuka-Kerliu S, Rexhepi M.** Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(1):26-31. doi:10.17305/bjbms.2010.2729

MÔ TẢ HÌNH ẢNH TỔN THƯƠNG KHỚP CỔ CHÂN TRÊN SIÊU ÂM Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Trịnh Văn Thân¹, Nguyễn Thị Như Hoa², Nguyễn Mai Hồng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả hình tổn thương khớp cổ chân trên siêu âm ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 80 khớp cổ chân ở 40 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch mai và khoa Cơ xương khớp bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An từ tháng 8/2021 đến tháng 6/2022. Bệnh nhân được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 và/hoặc ACR 1987, đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28CRP. Trên siêu âm tại mỗi khớp cổ chân đánh giá khớp chày sên, sên thuyền, sên gót, nhóm gân duỗi, nhóm gân mác, nhóm gân gấp, gân Achille. **Kết quả:** Tỷ lệ phát hiện có tổn thương trên siêu âm (hoặc viêm màng hoạt dịch, hoặc bào mòn xương hoặc viêm gân) là 77,5%. Tỷ lệ có viêm màng hoạt dịch: 65%; trong đó tỷ lệ viêm màng hoạt dịch tại khớp chày sên là 56,2%; khớp sên thuyền là 27,56% và sên gót là 3,8%. Viêm màng hoạt dịch gặp nhiều nhất ở khớp chày sên với độ 1 tỉ lệ cao nhất 42 khớp (52,5%). Bề dày trung bình màng hoạt dịch khớp chày sên: $21,38 \pm 6,86$ mm, sên thuyền: $18,25 \pm 4,91$ và sên gót: $15,56 \pm 3,30$ mm. Tỷ lệ có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng của khớp chày sên: 23,8%;

khớp sên thuyền: 10% và sên gót: 3,8%. Tỷ lệ bào mòn xương phát hiện trên siêu âm là 32,5%; trong đó tỷ lệ phát hiện bào mòn xương tại khớp chày sên: 21,2%; sên thuyền: 16,2% và sên gót: 6,2%. Tỷ lệ viêm gân trên siêu âm 2D ở khớp cổ chân là 47,5%. Tỷ lệ có tăng sinh mạch máu trên siêu âm Doppler năng lượng là 27,5%; trong đó tỷ lệ viêm nhóm gân gấp: 18,8%, gân duỗi: 12,5%, gân mác: 20% và gân Achille là 17,5%. **Kết luận:** Hình ảnh tổn thương thường gặp nhất trên siêu âm là viêm màng hoạt dịch, trong đó tỷ lệ viêm màng hoạt dịch tại khớp chày sên là cao nhất. Viêm gân nhóm gân mác và nhóm gân gấp thường gặp hơn.

Từ khóa: Khớp cổ chân; viêm khớp dạng thấp; siêu âm; viêm màng hoạt dịch; viêm gân

SUMMARY

DESCRIBE THE ULTRASOUND IMAGE OF ANKLE JOINT DAMAGE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Objective: Description of ultrasound images of ankle joint lesions in rheumatoid arthritis patients. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study on 80 ankle joints in 40 rheumatoid arthritis patients was conducted at the Departments of Rheumatology at Bach Mai Hospital and Nghe An General Hospital, from August 2021 to June 2022. The patient was diagnosed with RA using EULAR/ACR 2010 and/or ACR 1987 criteria, and disease activity was assessed using DAS28CRP. On ultrasound at each ankle joint, assess the tibiotalar joint, talonavicular joint, and subtalar joint, as well as

¹Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An

²Bệnh viện Bạch Mai

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

Ngày nhận bài: 5.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 7.6.2022

Ngày duyệt bài: 8.6.2022

the extensor tendon, peroneal tendon, flexor tendon, and Achilles tendon. **Results:** The detection rate of lesions on ultrasound (or bursitis, erosion, or tendonitis) was 77.5%. Synovitis rate: 65%, with 56.2% at the tibiotalar joint, 27.56% at the talonavicular joint, and 3.8% at the subtalar joint. The tibiotalar joint had the highest rate of synovitis, with 42 joints affected (52.5%). Thickness of synovium of the tibiotalar joint, talonavicular joint, and subtalar joint are respectively $21.38 \pm 6.86\text{mm}$, $18.25 \pm 4.91\text{mm}$, and $15.56 \pm 3.30\text{mm}$. The synovial rate on power Doppler ultrasound of the tibiotalar joint was 23.8 percent, the talonavicular joint was 10%, and the subtalar joint was 3.8%. The rate of bone erosion detected on ultrasound was 32.5%, with 21.2% detected at the tibiotalar joint, 16.2% at the talonavicular joint, and 6.2% at the tubtalar joint. On power Doppler ultrasound, the rate of tendonitis is 27.5%, with flexor tendonitis at 18.8%, extensor tendon at 12.5%, peroneal tendon at 20%, and Achilles tendon at 17.5%. **Conclutions:** Synovitis is the most common lesion seen on ultrasound, with the tibiotalar joint having the highest rate of synovitis. Peroneal and flexor tendon tendinitis are the most common.

Key words: Ankle; rheumatoid arthritis; ultrasound; joint synovitis; tenosynovitis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh lý tự miễn đặc trưng bởi quá trình viêm mạn tính các khớp. Tổn thương cơ bản và sớm nhất của bệnh là viêm màng hoạt dịch khớp (MHD), đặc biệt là biểu hiện ở các khớp bàn tay và cổ tay, bàn chân và cổ chân tại thời điểm khởi phát bệnh, tổn thương khớp cổ chân cũng ảnh hưởng chức năng vận động và ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tuy nhiên, trên lâm

sàng khớp cổ chân chưa thực sự được nghiên cứu đánh giá nhiều, đặc biệt là với những bệnh nhân chưa có triệu chứng cấp tính, hậu quả dẫn đến biến dạng khớp, hạn chế vận động, thậm chí dẫn đến dính khớp. Các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh được ứng dụng trên lâm sàng hiện nay như SDAI và DAS28 không khảo sát đến khớp cổ chân. Siêu âm ngày càng được sử dụng rộng rãi trong đánh giá các tổn thương VKDT như viêm màng hoạt dịch, bào mòn xương, tổn thương phần mềm và tràn dịch khớp tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về tổn thương khớp cổ chân ở bệnh nhân VKDT. Vì vậy chúng tôi nghiên cứu với mục tiêu “*Mô tả hình tổn thương khớp cổ chân trên siêu âm ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp*”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 40 bệnh nhân VKDT khám và điều trị tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch mai và khoa Cơ xương khớp bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ an từ tháng 8/2021 đến tháng 6/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân dưới 18 tuổi, được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 hoặc ACR 1987. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có kèm theo những tổn thương do các nguyên nhân khác trong tiền sử hoặc hiện tại tại khớp cổ chân như: Nhiễm khuẩn khớp, gãy xương, đã phẫu thuật...

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang, chọn cỡ mẫu thuận tiện.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng theo các chỉ tiêu bao gồm: tuổi, giới, nghề, thời gian mắc bệnh, mức độ đau theo điểm VAS, RF, CRP, đánh giá mức độ hoạt động theo DAS28CRP. Tất cả bệnh nhân được siêu âm khớp cổ chân bởi các bác sĩ chuyên khoa Cơ xương khớp thực hiện trên máy siêu âm Medison, đầu dò 7- 16 MHz đánh giá tổn thương khớp chày sên, sên thuyền, sên gót, nhóm gân duỗi, nhóm gân mắt, nhóm gân gấp, gân Achille trên các thông số viêm màng hoạt dịch, tăng sinh mạch máu trên siêu âm doppler năng lượng; bào mòn xương, viêm gân.

Một số phân độ đánh giá:

+ Phân độ viêm màng hoạt dịch trên siêu âm: Mức độ 0: màng hoạt dịch < 2mm; Mức độ 1: màng hoạt dịch 2- 4mm; Mức độ 2: màng hoạt dịch > 4 mm

+ Phân độ viêm MHD trên siêu âm doppler năng lượng: độ 1: không có tín hiệu mạch; độ 1: xung huyết nhẹ, có các tín hiệu mạch đơn lẻ; độ 2: xung huyết trung bình, các tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm < 1/2 diện tích màng hoạt dịch; độ 3: xung huyết nhiều, tín hiệu mạch tập trung từng đám, chiếm > 1/2 diện tích màng hoạt dịch.

3. Phương pháp xử lý số liệu

Tất cả các số liệu thống kê được phân tích bằng phần mềm SPSS 20

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung	Bệnh nhân (n=40)
Giới	
Nữ	36(90%)
Nam	4(10%)
Tuổi (năm)	
TB ($\pm$ SD)	59,13 $\pm$ 9,92
Khoảng tuổi	42(33-75)
Thời gian mắc bệnh (tháng)	
TB $\pm$ SD	78,62 $\pm$ 75,99
DAS28-CRP	
TB $\pm$ SD	4,9 $\pm$ 0,7
Mức độ hoạt động bệnh	
Hoạt động nhẹ	1 (2,5%)
Hoạt động trung bình	18(45%)
Hoạt động nặng	21(52,5%)

Nhận xét: Đa số gặp nữ giới chiếm tỷ lệ 90%; tỷ lệ nam/nữ là 1:9. Phần lớn gặp ở tuổi trung niên 33 - 75 tuổi có thời gian mắc bệnh dài trung bình 78,62 $\pm$ 75,99 tháng, với hoạt động nặng 21/40 bệnh nhân (52,5%).

2. Đặc điểm siêu âm của đối tượng nghiên cứu**Bảng 2: Tỷ lệ tổn thương phát tổn thương trên siêu âm**

Tổn thương	Có triệu chứng trên lâm sàng		Không có triệu chứng trên lâm sàng		Tổng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Có	39	97,5	23	57,5%)	62	77,5
Không	1	2,5	17	42,5%	18	22,5
Tổng	40	100	40	100	80	100

Nhận xét: Nghiên cứu 80 khớp cổ chân trên 40 bệnh nhân siêu âm phát hiện 39 khớp có tổn thương ở nhóm có triệu chứng (97,5%), 23 khớp ở nhóm không có triệu chứng (57,5%). Tổng số khớp có tổn thương là 62 khớp chiếm 77,5%

Bảng 3: Bề dày và tỉ lệ viêm màng hoạt dịch theo phân độ trên siêu âm 2D

Vị trí		Khớp		Bề dày trung bình màng hoạt dịch(mm)
		n	Tỉ lệ(%)	
Khớp chày sên	Độ 0	35	43,7	16,80 ±3,27
	Độ 1	42	52,5	23,79± 5,57
	Độ 2	3	3,8	39,67± 0,58
	Tổng	80	100	21,38±6,86
Khớp sên thuyền	Độ 0	58	72,5	15,88±2,08
	Độ 1	22	27,5	24,50±4,74
	Tổng	80	100	18,25±4,91
Khớp sên gót	Độ 0	76	95	15,03±2,03
	Độ 1	4	5	25,75±6,13
	Tổng	8	100	15,56±3,30

Nhận xét: %. Viêm màng hoạt dịch gặp nhiều nhất ở khớp chày sên với độ 1 tỉ lệ cao nhất 42 khớp (52,5%). Bề dày trung bình màng hoạt dịch khớp chày sên: 21,38 ± 6,86 mm, sên thuyền: 18,25 ± 4,91 và sên gót: 15,56 ± 3,30mm.

Bảng 4: Đặc điểm tổn thương khớp cổ chân trên siêu âm

Đặc điểm		Có triệu chứng trên lâm sàng (n=40)		Không có triệu chứng trên lâm sàng (n=40)		Tổng(n=80)	
		n	tỷ lệ %	n	tỷ lệ %	n	tỷ lệ %
Viêm màng hoạt dịch	chày sên	32	80	13	32,5	45	56,2
	sên thuyền	15	37,5	7	17,5	22	27,5
	sên gót	3	7,5	0	0	3	3,8
	tổng	35	87,5	17	42,5	52	65

Tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng	chày sên	16	40	3	7,5	19	23,8
	sên thuyền	5	12,5	3	7,5	8	10
	sên gót	2	5	1	2,5	3	3,8
	tổng	19	47,5	7	17,5	26	32,5
Bào mòn xương	chày sên	16	40	1	2,5	17	21,2
	sên thuyền	9	22,5	4	10	13	16,2
	sên gót	5	12,5	0	0	5	6,2
	tổng	21	52,5	6	12,5	26	32,5

Nhận xét: Trên 80 khớp cổ chân được nghiên cứu, tỷ lệ viêm màng hoạt dịch là 65%, tổn thương gặp nhiều nhất là viêm màng hoạt dịch khớp chày sên 45 khớp chiếm 56,2%. Viêm màng hoạt dịch khớp sên thuyền, sên gót cũng được phát hiện với tỷ lệ tương ứng 27,5% (22/80); 3,8% (3/80). Tỷ lệ có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm doppler năng lượng của khớp chày sên: 23,8%; khớp sên thuyền là 10% và sên gót: 3,8%. Tỷ lệ bào mòn xương phát hiện trên siêu âm là 32,5%; trong đó tỷ lệ phát hiện bào mòn xương tại khớp chày sên, sên thuyền, sên gót tương ứng là : 21,2%; 16,2% và 6,2%

Bảng 5: Đặc điểm tổn thương gân trên siêu âm

	Có triệu chứng	Không triệu chứng	Tổng (n=80)
Số khớp	40	40	80
Viêm gân			
Gân gấp (TP, FDL, FHL)	10(25%)	5(12,5%)	15(18,8%)
Gân duỗi (TP, FDL, FHL)	9(22,5%)	1(2,5%)	10(12,5%)
Gân mác (PL, PB)	11(27,5%)	5(12,5%)	16(20%)
Viêm gân Achille	6(15%)	8(20%)	14(17,5%)
Viêm túi thanh dịch trước gân Achille	0(0%)	1(2,5%)	1(1,2%)
Viêm gân trên siêu âm 2D	23(57,5%)	15(37,5%)	38(47,5%)
Viêm gân trên siêu âm Doppler	12(30%)	10(25%)	22(27,5%)

Nhận xét: Tỷ lệ viêm gân phát hiện trên siêu âm là 47,5% (38/80). Tỷ lệ có tăng sinh mạch là 27,5% (22/80). Viêm gân ở nhóm gân gấp, gân duỗi, gân mác, gân Achille, túi thanh dịch trước gân Achille với tỷ lệ lần lượt 18,8% (15/80); 12,5% (10/80); 20% (16/80); 17,5% (14/80); 1,2% (1/80).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 80 khớp cổ chân của 40 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $59,13 \pm 9,92$, dao động từ 33-75. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Như Hoa, bệnh nhân VKDT có tuổi trung bình là

55,93±10,47 Trong nghiên cứu tỉ lệ bệnh nhân nữ chiếm 90% (nữ/nam là 9/1). Trong nghiên cứu của khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch mai (1991-2000) nữ giới chiếm 92,3%. Thời gian mắc bệnh trung bình là 78,62± 75,99 tháng, trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Như Hoa là 69,92 ± 86,53 tháng. DAS28 CRP trung bình của nghiên cứu là 4,9 ± 0,7, trong đó chủ yếu gặp ở nhóm hoạt động vừa và mạnh [1].

Trên 80 khớp cổ chân ở 40 bệnh nhân nghiên cứu có khớp có triệu chứng sưng hoặc đau, 40 khớp không triệu chứng. Trên siêu âm phát hiện 39/40 khớp có tổn thương ở nhóm có triệu chứng (97,5%), ở nhóm không có triệu chứng số khớp phát hiện tổn thương khá cao 23/40 (57,5%) khớp. Tổng số khớp có tổn thương là 62/80 khớp chiếm 77,5%. Như vậy tỉ lệ phát hiện tổn thương trên siêu âm tương đối cao, theo nghiên cứu của Gutierrez M là 87% [2].

Ba khớp ở cổ chân có ý nghĩa với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là chày sên, sên thuyền và sên gót. Sự liên quan với cổ chân ở bệnh nhân VKDT xuất hiện ở những người có thời gian mắc bệnh lâu hơn và mức độ hoạt động bệnh cao hơn, hoặc cả hai. Viêm màng hoạt dịch gặp nhiều nhất ở khớp chày sên với độ 1 tỉ lệ cao nhất 42 khớp (52,5%). Bề dày màng hoạt dịch trung bình của khớp chày sên nhóm có triệu chứng và không triệu chứng là 25,28±6,84 và 17,48±4,19mm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình ảnh tổn thương thường gặp nhất trên siêu âm là viêm màng hoạt dịch khớp cổ chân (tìm thấy 65% (52/80) khớp trên siêu âm 2D và có tăng sinh mạch máu trên siêu âm Doppler năng lượng là 32,5% (26/80 khớp). Viêm màng hoạt dịch khớp chày sên, sên thuyền gặp với tỉ lệ cao tương ứng 56,2% và 27,5%.

Viêm màng hoạt dịch ở nhóm có triệu chứng có tỉ lệ cao khớp chày sên 80%, khớp sên thuyền 37,5% so với nhóm không có triệu chứng tương ứng là 32,5% và 17,5%. Viêm màng hoạt dịch khớp sên gót gặp với tỉ lệ ít hơn 3,8%. Tỉ lệ có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch gặp chủ yếu ở khớp chày sên với 23,8% (19/80), tiếp theo khớp sên thuyền sên gót là 10% (8/80) và 3,8% (3/80). Alsuwaidi M và cộng sự tỉ lệ này viêm bao hoạt dịch của khớp chày sên và/hoặc sên thuyền (lần lượt là 49% và 28% so sánh với bệnh nhân không có triệu chứng tương ứng là 35% và 18%) [3]. Theo Elsaman AM không giống như viêm bao hoạt dịch khớp sên gót, viêm bao hoạt dịch chày sên và sên thuyền chủ yếu liên quan đến hoạt động của bệnh [4]. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi mức độ hoạt động bệnh vừa và cao nên tỉ lệ viêm màng hoạt dịch ở khớp chày sên, sên thuyền gặp tỉ lệ cao hơn ở khớp sên gót.

Siêu âm vượt trội hơn so với chụp X quang trong việc phát hiện bào mòn xương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Schmidt và cộng sự đã sử dụng nhiều lát MR mỏng hơn và xác định được nhiều hình ảnh bào mòn hơn so với siêu âm [7]. Nhưng trong thực tế hàng ngày, siêu âm là một kỹ thuật hình ảnh rẻ tiền, lặp đi lặp lại nhiều lần, có thể tái sử dụng và cho phép đánh giá nhanh hơn và nhiều mặt cắt hơn. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 32,5% (26/80) khớp cổ chân có bào mòn xương, chủ yếu ở vị trí khớp chày sên và sên gót với tỉ lệ lần lượt là 21,2% và 16,2%. Nghiên cứu của Elsaman và cộng sự, tỉ lệ quan sát thấy hình ảnh bào mòn xương là 8,7% [5]. Tỉ lệ của chúng tôi cao hơn vì ở thời gian mắc bệnh và mức độ hoạt động của nhóm nghiên cứu cao hơn.

Khảo sát các nhóm gân ở khớp cổ chân, chúng tôi phát hiện được tỉ lệ có viêm gân trên siêu âm 2D là 47,5% và có tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler năng lượng là 27,5%. Viêm gân nhóm gân mào (20%) và nhóm gân gấp (18,8%) gấp tỉ lệ cao hơn so với nhóm gân duỗi (12%). Suzuki T và cộng sự hình ảnh siêu âm phổ biến nhất là viêm bao gân, chủ yếu là nhóm gân gấp (46%), tiếp theo là nhóm gân mào (29%) và nhóm gân duỗi (10%) [6]. Tại gót chân, có hai vị trí chúng tôi đánh giá: gân Achilles với đặc điểm viêm gân trên siêu âm 2D và trên doppler và túi thanh dịch trước gân Achilles. Kết quả cho thấy 17,5% có viêm gân, tỷ lệ viêm túi thanh dịch trước gân Achilles thấp hơn (1,2%).

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 80 khớp cổ chân của 40 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, chúng tôi nhận thấy: Trên siêu âm phát hiện khớp có tổn thương ở nhóm có triệu chứng tỷ lệ 97,5%, ở nhóm không có triệu chứng số khớp phát hiện tổn thương 57,5% khớp. Hình ảnh tổn thương thường gặp nhất trên siêu âm là viêm màng hoạt dịch 65%; trong đó tỷ lệ viêm màng hoạt dịch tại khớp chày sên là 56,2%; khớp sên thuyền là 27,56% và sên gót là 3,8%. Tỷ lệ có tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch trên siêu âm Doppler năng lượng của khớp chày sên: 23,8%; khớp sên thuyền: 10% và sên gót: 3,8%. Tỷ lệ bào mòn xương 32,5% chủ yếu ở vị trí khớp chày sên và sên gót với tỉ lệ lần lượt là 21,2% và 16,2%; sên gót là 6,2%.

Viêm gân nhóm gân mào (20%) và nhóm gân gấp (18,8%) gấp tỷ lệ cao hơn so với

nhóm gân duỗi (12%). Tỷ lệ viêm gân Achilles là 17,5%, tỷ lệ viêm túi thanh dịch trước gân Achilles thấp hơn (1,2%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Như Hoa.** Nghiên cứu sử dụng siêu âm Doppler năng lượng sáu khớp đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp. In: Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2019.
2. **Gutierrez M, Pineda C, Salaffi F, et al.** Is ankle involvement underestimated in rheumatoid arthritis? Results of a multicenter ultrasound study. *Clinical rheumatology*. 2016;35(11):2669-2678.
3. **Alsuwaidi M, Ehrenstein B, Fleck M, Hartung W.** Asymptomatic Versus Symptomatic Ankle Joints in Rheumatoid Arthritis: A High-Resolution B-Mode and Power Doppler Ultrasound Study. *Arthritis care & research*. 2016;2;68(6):861-864.
4. **Elsaman AM, Mostafa ES, Radwan AR.** Ankle Evaluation in Active Rheumatoid Arthritis by Ultrasound: A Cross-Sectional Study. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(12):2806-2813.
5. **Schmidt WA, Schicke B, Ostendorf B, Scherer A, Krause A, Walther M.** Low-field MRI versus ultrasound: which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(1):91-96.
6. **Suzuki T, Okamoto A.** Ultrasound examination of symptomatic ankles in shorter-duration rheumatoid arthritis patients often reveals tenosynovitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(2):281-284.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA GOLIMUMAB (SIMPONI) SAU 12 TUẦN ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Trần Thị Thúy Mùi¹, Nguyễn Mai Hồng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và tính an toàn sau điều trị 12 tuần của Golimumab ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp theo dõi dọc 28 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại Bệnh viện Bạch Mai điều trị phối hợp Golimumab (Simponi) 50mg mỗi 4 tuần và Methotrexate 7,5mg – 20mg trong 12 tuần. Bệnh nhân được đánh giá các chỉ số VAS, HAQ, RF và CRP, DAS28-CRP, CDAI, SDAI ở tuần 0,4,8,12.

Kết quả: Sau 12 tuần nhóm nghiên cứu có đáp ứng với điều trị bằng Golimumab, hiệu số các chỉ số VAS, HAQ, RF đều giảm tương ứng 60%, 84,9% và 74,5%. Bước đầu ghi nhận các chỉ số CRP, DAS28-CRP, CDAI, SDAI giảm lần lượt là 53,5%; 49,6%; 76% và 77%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tác dụng phụ gặp phải là nhiễm khuẩn tiết niệu (10,7%) và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (3,6%) ở mức độ nhẹ, khỏi sau 5 ngày. Không có bệnh nhân nào bị hạ bạch cầu xuống dưới 2G/L và tiểu cầu $< 100G/L$. Các chỉ số xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận đều trong khoảng giới hạn bình thường. **Kết luận:** Điều trị phối hợp Golimumab và Methotrexate có hiệu quả trong việc cải thiện cải thiện lâm sàng, cận lâm sàng và mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp thông qua mức

độ giảm của các chỉ số VAS, HAQ, RF và CRP, DAS28-CRP, CDAI, SDAI lần lượt là 60%, 84,9%, 74,5% và 53,5%, 49,6%, 76%, 77%. Các tác dụng phụ không đáng kể và bệnh nhân không cần phải dừng điều trị. Không có bệnh nhân bị hạ bạch cầu, tiểu cầu. Các chỉ số sinh hoá đánh giá chức năng gan, thận đều trong khoảng giới hạn bình thường.

Từ khóa: Golimumab (simponi), viêm khớp dạng thấp.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE OUTCOME OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER 12 WEEK TREATED BY GOLIMUMAB (SIMPONI)

Objectives: To evaluate the outcome and safety after 12-week treatment of Golimumab in rheumatoid arthritis patients. **Subjects and methods:** A prospective, interventional, longitudinal study of 28 rheumatoid arthritis patients at Bach Mai Hospital who were treated with a combination of Golimumab (Simponi) 50mg every 4 weeks and Methotrexate 7.5mg - 20mg for 12 weeks. Patients were evaluated for VAS, HAQ, RF and CRP, DAS28-CRP, CDAI, SDAI indexes at week 0,4,8,12. **Results:** After 12 weeks, the study group responded to treatment with Golimumab, the differences in VAS, HAQ, and RF indexes all decreased by 60%, 84.9% and 74.5%, respectively. Initially, the indexes of CRP, DAS28-CRP, CDAI, SDAI decreased by 53.5%, respectively; 49.6%; 76% and 77%, the difference is statistically significant with $p < 0.05$. Side effects encountered were urinary tract infections (10.7%) and upper respiratory tract

¹Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thúy Mùi

Email: muiquan247@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.6.2022

Ngày duyệt bài: 13.6.2022

infections (3.6%) of mild severity, resolved after 5 days. None of the patients had leukopenia below 2 G/L and platelets <100 G/L. The laboratory indicators of liver and kidney function were within normal limits. **Conclusion:** The combination treatment of Golimumab and Methotrexate was effective in improving the clinical, subclinical and activity levels of rheumatoid arthritis through the reduction of VAS, HAQ, RF and RA indices. CRP, DAS28-CRP, CDAI, SDAI are 60%, 84.9%, 74.5% and 53.5%, 49.6%, 76%, 77%, respectively. The side effects were not significant and the patient did not need to stop treatment. None of the patients had leukopenia below 2G/L and platelets < 100G/L. The biochemical indicators of liver and kidney function were within normal limits.

Keywords: Golimumab (simponi), rheumatoid arthritis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh khớp tự miễn thường gặp. Điều trị VKDT bằng Methotrexat (MTX) đã được chứng minh làm chậm tiến triển của bệnh, tuy nhiên vẫn có các đợt tiến triển gây phá hủy khớp. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về Golimumab trong điều trị bệnh VKDT, Golimumab là một kháng thể đơn dòng kháng TNF- α ở người nhằm ức chế TNF- α gây ra viêm và phá hủy sụn. Một số thử nghiệm sử dụng Golimumab trên bệnh nhân VKDT, khi sử dụng kết hợp với MTX, Simponi làm giảm đáng kể các phản ứng giai đoạn viêm cấp trong huyết thanh và các biểu hiện lâm sàng cũng như các dấu ấn sinh học khác [7]. Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả của Golimumab trong điều trị VKDT tại Việt Nam. Vì vậy, đề tài này được tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả điều trị sau 12 tuần*

của Golimumab (Simponi) ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

2. *Nhận xét và tính an toàn sau điều trị 12 tuần của Golimumab (Simponi) ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 28 bệnh nhân được chẩn đoán xác định VKDT theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 tại khoa Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7 năm 2021 đến tháng 5 năm 2022. Bệnh nhân không đáp ứng với điều trị bằng DMARDs (methotrexat) ít nhất 3 tháng, đang trong đợt tiến triển của bệnh với DAS28-CRP $\geq 3,2$. Bệnh nhân đồng ý điều trị bằng Simponi.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Bệnh nhân có chống chỉ định sử dụng thuốc kháng TNF- α (lao, ung thư, viêm gan tiến triển...)

Bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp theo dõi dọc không đối chứng.

Nhóm nghiên cứu được tiêm dưới da Golimumab (Simponi) 50mg mỗi 4 tuần/ lần và Methotrexat 7,5 – 20mg mỗi tuần trong 12 tuần. Các chỉ số đánh giá hoạt động bệnh bao gồm VAS, CRP, DAS-CRP, CDAI, SDAI được đánh giá tại các thời điểm: trước điều trị, sau 4 tuần, sau 8 tuần, sau 12 tuần. Số liệu được tổng hợp và xử lý trên phần mềm IBM SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 28 bệnh nhân (nam chiếm 10,7% và nữ chiếm

89,3%), có tuổi trung bình là $55,11 \pm 14,26$ năm, thời gian mắc bệnh dài nhất là 26 năm, tuổi, cao nhất là 74 tuổi, thấp nhất là 23 tuổi. ngắn nhất là 0,42 năm (5 tháng). Thời gian mắc bệnh trung bình là $7,77 \pm 7,26$

2. Kết quả điều trị trên các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 1. Hiệu quả điều trị trên các chỉ số lâm sàng

Thời điểm Chỉ số	Trước điều trị				Sau điều trị 12 tuần				P
	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung vị	IQR	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung vị	IQR	
Điểm VAS	3	8	5,00	2	0	5	2,00	3	<0,05
Điểm HAQ	0,4	2,6	1,52	0,8	0	1,5	0,23	0,35	<0,05

IQR: Interquartile Range, * Wilcoxon Signed Ranks Test

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị Golimumab (Simponi) các chỉ số lâm sàng VAS và HAQ cải thiện rõ rệt (giảm 84,9% và 74,5% so với thời điểm trước điều trị), khác biệt có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.

Bảng 2. Hiệu quả điều trị trên các chỉ số cận lâm sàng và đánh giá hoạt động bệnh

Thời điểm Chỉ số	Trước điều trị				Sau điều trị 12 tuần				P
	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung vị	IQR	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung vị	IQR	
RF huyết thanh	13	464	97,00	193	4	299	24,75	101	<0,05
CRP (mg/dl)	0,04	12,11	1,98	4,82	0,01	15,01	0,92	2,83	<0,05
DAS28-CRP	2,31	5,59	4,07	1,25	4,17	2,10	2,05	1,91	<0,05
CDAI	10	48	25,00	13	0	20	6,00	10	<0,05
SDAI	10,04	51,09	28,27	16,18	0,04	25,01	6,51	11,52	<0,05

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị Golimumab, các chỉ số RF, CRP, DAS28-CRP, CDAI, SDAI giảm lần lượt là 60%, 53,5%; 49,6%; 76% và 77%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Hiệu quả lui bệnh sau 12 tuần điều trị Golimumab theo DAS28-CRP, CDAI, SDAI

Bảng 3. Hiệu quả điều trị sau 12 tuần theo DAS28-CRP, CDAI, SDAI

Phân nhóm		Thời điểm	Sau điều trị 12 tuần		P
			n	Tỉ lệ (%)	
DAS28-CRP	DAS 28 < 2,6		20	71,4	<0,05
	$2,6 \leq \text{DAS } 28 < 3,2$		6	21,4	
	$3,2 \leq \text{DAS } 28 \leq 5,1$		2	7,1	
CDAI	$\text{CDAI} \leq 2,8$		10	35,7	0,37
	$2,8 < \text{CDAI} \leq 10$		12	42,9	

	$10 < \text{CDAI} \leq 22$	6	21,4	
SDAI	$\text{SDAI} \leq 3,3$	10	35,7	0,63
	$3,3 < \text{SDAI} \leq 11$	11	39,3	
	$11 < \text{SDAI} \leq 26$	7	25,0	

*Chi square Test

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị, số lượng bệnh nhân lui bệnh đánh giá theo DAS28-CRP chiếm tỉ lệ cao nhất 71,4%, lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có tình trạng bệnh ở mức độ hoạt động nhẹ và trung bình, ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.

Đánh giá theo CDAI và SDAI, sau 12 tuần điều trị, số lượng bệnh nhân lui bệnh cùng chiếm tỉ lệ là 35,7%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có tình trạng bệnh ở mức độ hoạt động nhẹ và trung bình.

4. Tính an toàn của golimumab (Simponi) và methotrexate trong điều trị VKDT

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn theo dõi sau điều trị 12 tuần

Tác dụng không mong muốn	n	Tỉ lệ (%)
Tác dụng nặng phải ngừng điều trị	0	0
Phản ứng tại chỗ tiêm	0	0
Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên	1	3,6
Nhiễm khuẩn tiết niệu	3	10,7
Hạ bạch cầu $< 2 \text{ G/l}$	0	0
Hạ tiểu cầu $< 100 \text{ G/L}$	0	0

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị, trong 28 bệnh nhân nghiên cứu, có 1 bệnh nhân phát hiện nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (chiếm 3,6%) và 3 bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn tiết niệu chiếm 10,7%. Không có bệnh nhân nào bị hạ bạch cầu và tiểu cầu. Không có bệnh nhân nào phải rút khỏi nghiên cứu vì tác dụng không mong muốn ở mức độ nặng.

Bảng 5. Xét nghiệm đánh giá chức năng gan thận sau điều trị 12 tuần

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị
GOT (U/L)	$19,75 \pm 5,24$	$20,15 \pm 5,69$
GPT (U/L)	$21,57 \pm 9,48$	$22,47 \pm 10,23$
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$52,57 \pm 13,66$	$55,1 \pm 14,98$

Nhận xét: Sau điều trị 12 tuần, các chỉ số xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận đều trong khoảng giới hạn bình thường.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $55,11 \pm 14,26$ tuổi, cao nhất là 74 tuổi, thấp

nhất là 23 tuổi, tỉ lệ nam/ nữ là: 10,7%/ 89,3%, thời gian mắc bệnh trung bình là $7,77 \pm 7,26$ năm. Kết quả cũng tương tự với nghiên cứu của Rahman P, Baer P, Keystone E và cộng sự [8].

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

Trong nhóm nghiên cứu, thang điểm VAS trung bình 8 tương ứng mức độ đau nặng, thang điểm đánh giá mức độ khuyết tật vận động HAQ cao nhất là 2,6 tương ứng với việc cần sự trợ giúp của dụng cụ đặc biệt và người khác. Chỉ số CPR trung vị trước điều trị là 1,98, điểm DAS-CRP, CDAI, SDAI trung vị trước điều trị lần lượt là 4,07, 25 và 28,27. Tỷ 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 [1],[2].

3. Hiệu quả điều trị sau 12 tuần trên các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng

Sau 12 tuần điều trị Golimumab (Simponi) bước đầu ghi nhận hiệu số các chỉ số VAS, HAQ và RF đều giảm tương ứng 60%; 84,9% và 74,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Keystone EC, Genovese MC, Hall S và cộng sự [4],[5].

Liên quan đến mức độ hoạt động bệnh, bước đầu ghi nhận các chỉ số CRP, DAS28-CRP, CDAI, SDAI giảm lần lượt là 53,5%; 49,6%; 76% và 77% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ cho thấy Golimumab có hiệu quả cải thiện rõ rệt trên mức độ hoạt động bệnh. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Krüger K và cộng sự năm 2018 [6]. Chỉ số DAS28-CRP sau 12 tuần nghiên cứu của Hyeongyeong Kim và cộng sự năm 2021 giảm nhiều hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với sự thay đổi DAS28-CRP trung bình là $3,37 \pm 2,529$ (điểm), trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi giảm trung bình $1,86 \pm 1,07$ (điểm) [3]. Do vậy để đánh giá chính xác và

khách quan hơn về Golimumab, vẫn cần nhiều hơn những nghiên cứu được thực hiện trong khoảng thời gian dài với số lượng bệnh nhân nhiều hơn nữa.

4. Hiệu quả lui bệnh sau 12 tuần điều trị theo DAS28-CRP, CDAI, SDAI

Sau 12 tuần điều trị Golimumab (Simponi), số lượng bệnh nhân đạt lui bệnh đánh giá theo DAS28-CRP chiếm tỉ lệ cao nhất 71,4%, tỉ lệ này cao hơn có ý nghĩa so với số lượng bệnh nhân có tình trạng bệnh ở mức độ hoạt động nhẹ và trung bình. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu GO-NICE đánh giá kết quả điều trị ở 474 bệnh nhân mới được điều trị bằng 50mg Golimumab mỗi bốn tuần tại Đức, cho thấy DAS-28 giảm rõ rệt từ 5,0 xuống 2,9 sau 24 tháng ($p < 0,0001$) [6].

5. Tính an toàn của golimumab và methotrexate trong điều trị VKDT

Các tác dụng phụ có thể gặp khi sử dụng Golimumab là nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm virus herpes, phát ban và tăng men gan theo nghiên cứu của Hyeongyeong Kim và cộng sự năm 2021 [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận 1 trường hợp nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, 3 trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu. Các bệnh nhân đều khỏi trong vòng 5 ngày và không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì tác dụng phụ này. Không có bệnh nhân nào bị hạ bạch cầu xuống dưới 2G/L và tiểu cầu $< 100G/L$. Các chỉ số xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận đều trong giới hạn bình thường.

V. KẾT LUẬN

Điều trị phối hợp Golimumab (Simponi) và Methotrexate có hiệu quả trong cải thiện

mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp thông qua mức độ giảm của các chỉ số VAS, HAQ, RF và CRP, DAS28-CRP, CDAI, SDAI lần lượt là 60%, 84,9%, 74,5% và 53,5%, 49,6%, 76%, 77,0%.

Tác dụng phụ hiếm gặp là nhiễm khuẩn đường hô hấp trên 3,6%, nhiễm khuẩn tiết niệu 10,7% ở mức độ nhẹ, khỏi sau 5 ngày. Golimumab an toàn và dung nạp tốt khi sử dụng điều trị bệnh nhân viêm khớp dạng thấp của nhóm nghiên cứu.

KHUYẾN NGHỊ

Golimumab (Simponi) là thuốc có hiệu quả, an toàn và nên được chỉ định sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS.** Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):290-297.
2. **Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, et al.** Efficacy and Safety of Subcutaneous Golimumab in Methotrexate-Naive Patients With Rheumatoid Arthritis: Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *Arthritis care & research.* 2016;68(6):744-752.
3. **Hyeonjeong K, Youngdoe K, Youngja L.** Real-World Safety and Effectiveness of Golimumab in Rheumatic Diseases: Post-Marketing Surveillance in Korea. *Rheumatology and Therapy.* 2018;8:1393–1404.
4. **Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al.** Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Annals of the rheumatic diseases.* 2009;68(6):789-796.
5. **Keystone EC, Genovese MC, Hall S, et al.** Safety and Efficacy of Subcutaneous Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. *J Rheumatol.* 2016;43(2):298-306.
6. **Krüger K, Burmester GR, Wassenberg S, Bohl-Bühler M, Thomas MH.** Effectiveness and safety of golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under real-life clinical conditions: non-interventional GO-NICE study in Germany. *BMJ open.* 2018;8(6).
7. **Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA.** Golimumab for Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical medicine.* 2019;8(3).
8. **Rahman P, Baer P, Keystone E, et al.** Long-term effectiveness and safety of infliximab, golimumab and golimumab-IV in rheumatoid arthritis patients from a Canadian prospective observational registry. *BMC rheumatology.* 2020;4:46.

TÌNH TRẠNG KHÔNG ĐÁP ỨNG VỚI THUỐC KHÁNG TNF- α TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Ninh Công Phương¹, Nguyễn Thị Như Hoa², Nguyễn Thị Phương Thủy^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Xác định tỷ lệ không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. 2. Xác định một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở những bệnh nhân nghiên cứu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu kết hợp hồi cứu trên 40 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (VKDT) có sử dụng thuốc kháng TNF- α tại Trung tâm Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ 01/2019 đến 02/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng TNF- α trong nghiên cứu: infliximab 20% (8/40 bệnh nhân); adalimumab 20% (8/40 bệnh nhân); golimumab 60% (24/40 bệnh nhân). Tỷ lệ đáp ứng với điều trị: 70% (28/40 bệnh nhân) đáp ứng, 20% (8/40 bệnh nhân) không đáp ứng nguyên phát và 10% (4/40 bệnh nhân) không đáp ứng thứ phát. Có mối liên quan giữa tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α và việc không tuân thủ điều trị của bệnh nhân ($p=0,02$). Những bệnh nhân không tuân thủ điều trị sẽ có nguy cơ gặp phải tình trạng không đáp ứng thứ phát với thuốc kháng TNF- α cao hơn gấp 13,8 lần so với những bệnh nhân tuân thủ điều trị (95% CI: 1,2 – 161,7). Một số nguyên nhân của việc bệnh nhân không tuân thủ điều trị là: bệnh nhân đáp ứng tốt với thuốc nên tự ý ngừng thuốc,

điều kiện kinh tế và ảnh hưởng của đại dịch Covid-19. **Kết luận:** Tình trạng không đáp ứng với các thuốc kháng TNF- α gặp ở 30% bệnh nhân VKDT. Việc không tuân thủ điều trị sẽ làm tăng nguy cơ không đáp ứng với thuốc sinh học ở các bệnh nhân VKDT.

Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp, thuốc kháng TNF- α , không đáp ứng.

SUMMARY

CURRENT STATUS OF NON RESPONSE TO ANTI TNF – α AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS MANAGEMENT

Objectives: 1. Determine the rate of non - response to anti-TNF- α agent in rheumatoid arthritis patients. 2. Identify some factors related to non - response to anti-TNF- α in study patients. **Subjects and methods:** Longitudinal and retrospective study in patients received anti TNF – α medication in Rheumatology Department at Bach Mai Hospital from January 2019 to January 2022. **Results:** Proportion of patients treated with anti-TNF- α in the study: infliximab 20% (8/40 patients); adalimumab 20% (8/40 patients); golimumab 60% (24/40 patients). Response rates to treatment: 70% (28/40 patients) responded, 20% (8/40 patients) had primary non - response, and 10% (4/40 patients) had secondary non - response. There was an association between non-response to anti-TNF- α and non-adherence ($p=0.02$). Non-adherence to treatment will increase the risk of non-response to anti TNF – α agents in RA patients. Nonadherent patients have 13.8 times higher risk of secondary non – response to anti-TNF- α medication (95% CI: 1, 2 – 161.7). Several reasons for nonadherence: the

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai.

Chịu trách nhiệm chính: Ninh Công Phương

Email: ncphuong.nd@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 5.6.2022

Ngày duyệt bài: 6.6.2022

patient responded well to the drug, voluntarily stopped taking the drug, economic conditions and the impact of the Covid-19 pandemic.

Conclusions: The prevalence of non – response to anti TNF – α agents is 30%. Rheumatoid Arthritis patients should receive anti TNF – α medication, particularly nonresponse patients to csDMARD. Non-adherence to treatment will increase the risk of non-response to biologics in rheumatoid arthritis patients.

Keywords: rheumatoid, non response to anti TNF – α agents

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh khớp viêm mạn tính kéo dài xen kẽ các đợt tiến triển, hay gặp trong các bệnh lý Cơ Xương Khớp. Với cơ chế tự miễn dịch, tổn thương cơ bản của bệnh là tại màng hoạt dịch khớp. Mục tiêu điều trị của bệnh là ngay từ giai đoạn cửa sổ cơ hội điều trị khi bệnh nhân mới có tình trạng viêm màng hoạt dịch và chưa có tổn thương bào mòn xương. Yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor alpha - TNF- α) là một cytokin tiền viêm có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của VKDT, kích thích các tế bào bạch cầu sản xuất các chất trung gian gây viêm khác như cytokin, metalloproteinase, NO, PGE2, [1]... Sự phát hiện ra vai trò của các cytokin gây viêm, đặc biệt là TNF- α trong cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT đã tạo nên những thuốc điều trị mới trong VKDT còn được gọi là các thuốc DMARDs sinh học. Trong thực hành lâm sàng, có nhiều bệnh nhân VKDT đáp ứng rất tốt với thuốc kháng TNF- α nhưng cũng có những bệnh nhân không đáp ứng với thuốc (kháng thuốc nguyên phát) hoặc ban đầu bệnh nhân đáp ứng tốt với thuốc nhưng sau một thời gian dùng thuốc chuyển sang không đáp ứng với thuốc (kháng thuốc thứ phát). Tình trạng kháng thuốc với các thuốc

kháng TNF- α sẽ làm giảm hiệu quả điều trị, tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp vẫn tiếp tục tiến triển, bệnh nhân nhanh chóng xuất hiện tổn thương xương gây biến dạng khớp làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh và là gánh nặng kinh tế cho hệ thống y tế. Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc kháng TNF- α trên bệnh nhân VKDT. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu tìm hiểu về tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α và các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng với thuốc ở các bệnh nhân VKDT. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm hai mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.*

2. *Xác định một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở những bệnh nhân nghiên cứu.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu.

- 40 bệnh nhân được chẩn đoán xác định VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987, điều trị tại Trung tâm Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2019 đến tháng 2/2022.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

+ Bệnh nhân >18 tuổi

+ Đang được điều trị bằng một trong các thuốc kháng TNF- α : infliximab, adalimumab, golimumab, kể cả những bệnh nhân đã bắt đầu dùng thuốc từ trước và vẫn đang tiếp tục điều trị trong quá trình nghiên cứu

+ Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không có đủ các số liệu nghiên cứu với bệnh nhân hồi cứu.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu kết hợp một phần hồi cứu.

2.3. Cỡ mẫu: Mẫu thuận tiện

2.4. Các chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm chung: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, mức độ đau khớp theo thang điểm VAS, mức độ hoạt động bệnh theo DAS28-CRP.

- Một số khái niệm: [2], [3]

- Đáp ứng với điều trị: : Sau 3 tháng điều trị DAS28 $\leq 3,2$ hoặc hiệu số của chỉ số DAS28 trước và sau điều trị $< 0,6$

- Không đáp ứng nguyên phát: Sau 3 tháng điều trị bằng thuốc kháng TNF- α , bệnh nhân không đạt được điểm DAS 28 $\leq 3,2$ (tương ứng với mức độ hoạt động nhẹ hoặc không hoạt động) hoặc hiệu số của chỉ số DAS 28 trước và sau điều trị $< 0,6$.

- Không đáp ứng thứ phát: Sau khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân đã đạt được trạng thái bệnh không hoạt động hoặc hoạt động nhẹ (DAS 28 $\leq 3,2$). Sau 1 thời gian điều trị, bệnh tái hoạt động trở lại (DAS 28 $> 3,2$).

- Tuân thủ: Các lượt điều trị đúng hẹn, nếu có giảm liều, giãn liều, dừng thuốc là theo y lệnh của bác sĩ.

- Không tuân thủ: Các lượt điều trị sai hẹn, bệnh nhân tự dừng thuốc, tự giãn liều, giảm liều mà không tuân theo y lệnh của bác sĩ.

- Bệnh nhân tuân thủ tốt: Số lượt tuân thủ $\geq 80\%$ tổng số lượt điều trị. Tuân thủ kém

khi số lượt tuân thủ $< 80\%$ tổng số lượt điều trị.

- Nguyên nhân khiến bệnh nhân không tuân thủ điều trị, dừng điều trị

+ Đáp ứng tốt: bệnh nhân cảm thấy đỡ nên tự dừng thuốc, giãn liều, không đến khám đúng hẹn

+ Không đáp ứng: bệnh nhân thấy không đỡ nên tự dừng thuốc, giãn liều

+ Tác dụng phụ: Các tác dụng phụ của thuốc kháng TNF- α như: Nhiễm khuẩn, dị ứng,...

+ Kinh tế: Không đảm bảo được kinh phí điều trị.

+ Covid-19: Do tác động của đại dịch covid-19.

+ Hết thuốc: Do hết thuốc tại bệnh viện.

+ Các lý do khác: Toàn bộ các lý do khác ngoài 6 lý do trên.

- Thời điểm theo dõi:

- T0: Thời điểm bệnh nhân bắt đầu được sử dụng thuốc

- T3: Sau 3 tháng điều trị

- Te: Thời điểm bệnh nhân dừng điều trị hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.5. Phương pháp phân tích thống kê.

Thống kê mô tả bao gồm giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, min – max, tỷ lệ phần trăm cho các biến số nghiên cứu. Tất cả các số liệu thống kê được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

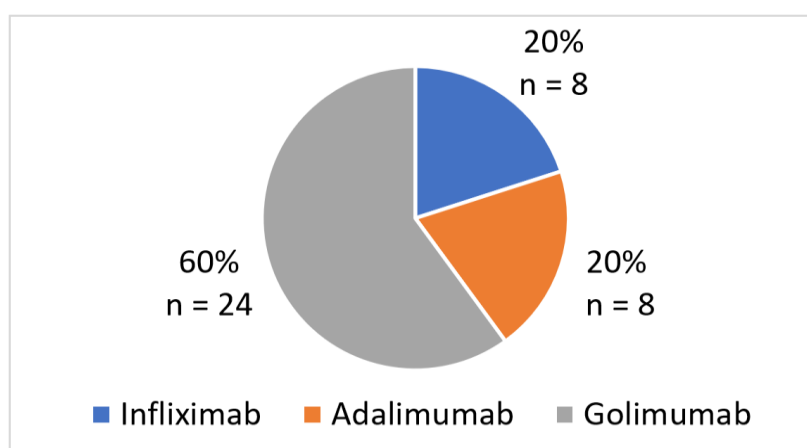
Bảng 3.1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu tại thời điểm T0

Đặc điểm		n = 40	
		n	Tỷ lệ (%)
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)		54,5 $\pm$ 13,0 (min: 27 – max: 71)	
Giới	Nam	1	2,5%
	Nữ	39	97,5%

Thời gian mắc bệnh ($\bar{X} \pm SD$) (năm)		11,3 $\pm$ 9,9 (min: 2 – max: 50)	
Mức độ hoạt động bệnh theo DAS28-CRP	Không hoạt động	4	10
	Hoạt động nhẹ	3	7,5
	Hoạt động trung bình	27	67,5
	Hoạt động mạnh	1	2,5
	Tổng	40	100
DAS28-CRP ($\bar{X} \pm SD$)		3,6 $\pm$ 0,9	
Thời gian điều trị thuốc kháng TNF – α (tuần)		31,4 $\pm$ 24,7 (min: 8 – max: 104)	

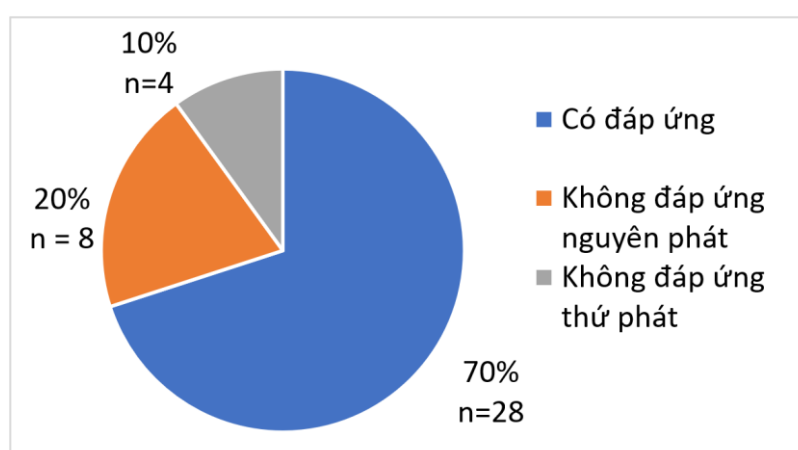
Nhận xét: Tại thời điểm T0 chỉ số DAS28-CRP trung bình của nhóm nghiên cứu là 3,6 $\pm$ 0,9. Đa số gặp bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh ở mức trung bình trở lên chiếm tỷ lệ 70%.

3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc kháng TNF- α của nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ dùng thuốc kháng TNF- α của nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng golimumab là nhiều nhất: 60% (24/40 bệnh nhân)



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ đáp ứng với thuốc kháng TNF- α của nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ không đáp ứng bao gồm cả không đáp ứng nguyên phát và không đáp ứng thứ phát là 30% (12/40 bệnh nhân)

Bảng 3.2. Sự thay đổi của chỉ số DAS28 và CRP tại các thời điểm nghiên cứu

Chỉ số \ Thời điểm	T0 (n=40)	T3 (n=40)	Te (n=40)	P
DAS28-CRP	3,6 ± 0,9	2,6 ± 1,0	2,8 ± 1,0	<0,05
CRP (mg/dl)	3,1 ± 3,2	1,8 ± 2,7	1,0 ± 1,3	

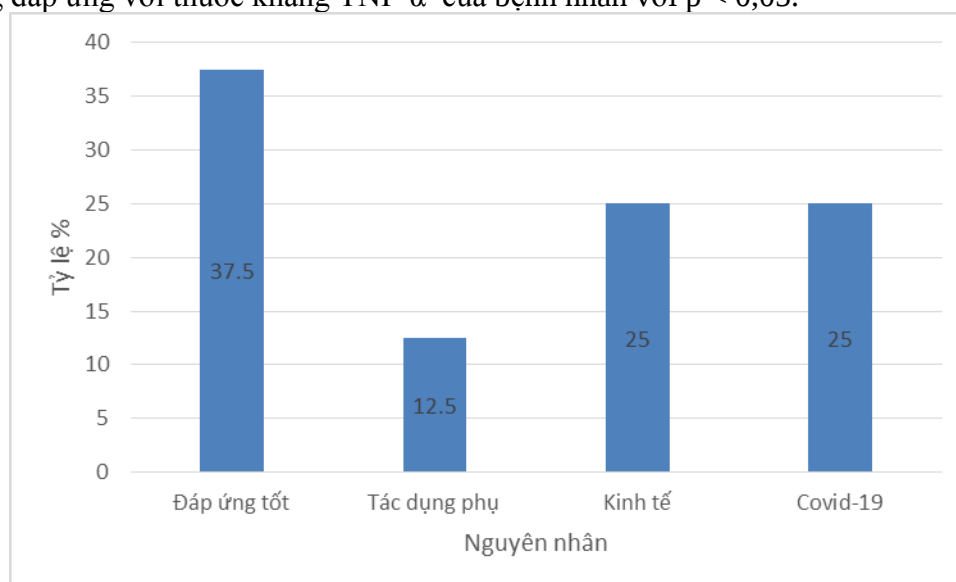
Nhận xét: Dựa trên kiểm định T-Test và Wilcoxon, chỉ số CRP và DAS28-CRP của nhóm bệnh nhân nghiên cứu thuyên giảm sau khi điều trị bằng thuốc kháng TNF- α có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3 Một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α

Bảng 3.3. Sự tuân thủ điều trị và không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α

		Tuân thủ điều trị		Không tuân thủ điều trị	
		n	%	n	%
Có đáp ứng		23	82.1	5	17.9
Không đáp ứng	Nguyên phát	8	100	0	0
	Thứ phát	1	25	3	75
Tổng		32	80	8	20
p		0,02			

Nhận xét: Sử dụng kiểm định Fisher's Exact, có sự liên quan giữa việc tuân thủ điều trị và khả năng đáp ứng với thuốc kháng TNF- α của bệnh nhân với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ các nguyên nhân không tuân thủ điều trị

Nhận xét: Trong các nguyên nhân khiến bệnh nhân không tuân thủ điều trị hay gặp nhất là do bệnh nhân có đáp ứng tốt với thuốc nên tự ý dừng thuốc hoặc giãn liều chiếm tỷ lệ 37,5%.

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa sự tuân thủ điều trị và khả năng không đáp ứng thứ phát

	Không đáp ứng thứ phát		Có đáp ứng	
	n	%	n	%
Không tuân thủ	3	37,5	5	62,5
Tuân thủ	1	4,2	23	95,8
Tổng	4	12,5	28	87,5
p: 0,04 OR: 13,8 - 95% CI: 1,2 – 161,7				

Nhận xét: Khả năng không đáp ứng thứ phát của nhóm không tuân thủ điều trị cao hơn gấp 13,8 lần so với nhóm tuân thủ điều trị, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là $54,5 \pm 13$ tuổi, trong đó nữ giới chiếm tỷ lệ 97,5% và thời gian mắc bệnh trung bình trước khi được chỉ định thuốc kháng TNF- α là $11,3 \pm 9,9$ năm. Thời gian sử dụng thuốc kháng TNF- α trung bình của các bệnh nhân là $31,4 \pm 24,7$ tuần. Các bệnh nhân có chỉ số DAS28-CRP trung bình ở thời điểm bắt đầu được chỉ định thuốc kháng TNF- α là $3,6 \pm 0,9$. So với các nghiên cứu khác trên thế giới, chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân nghiên cứu có thời gian mắc bệnh VKDT trung bình trước khi được sử dụng thuốc sinh học dài hơn. Trong nghiên cứu của Edward (n = 736, năm 2020) [3], các bệnh nhân có thời gian mắc bệnh VKDT trung bình là 8,7 năm trước khi được điều trị thuốc sinh học. Sự khác biệt này có thể do tại Việt Nam, các thuốc sinh học thuộc nhóm kháng TNF- α chỉ được bảo hiểm y tế chi trả 50% nên bệnh nhân sẽ phải tự chi trả cho phần chi phí điều trị còn lại. Yếu tố kinh tế có 1 ảnh hưởng quan trọng trong việc đạt được sự đồng thuận về chỉ

định thuốc sinh học giữa bác sỹ điều trị và bệnh nhân VKDT. Bên cạnh đó, một số bệnh nhân thường tự mua các thuốc điều trị tại nhà, sau một thời gian dài tự dùng thuốc không đỡ bệnh nhân mới đến gặp bác sỹ.

Trong nghiên cứu, số bệnh nhân không đáp ứng nguyên phát với thuốc kháng TNF- α là 8/40 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 20%) và số bệnh nhân không đáp ứng thứ phát là 4 (chiếm tỷ lệ 10%). Trong nghiên cứu của Tlustochowicz (n = 895, năm 2015) [4], tỷ lệ không đáp ứng nguyên phát và thứ phát với thuốc kháng TNF- α lần lượt là 10% và 3% và theo Edward tỷ lệ này là 7,9% và 10% [5]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này có thể do số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi còn thấp, thời gian nghiên cứu ngắn và một số bệnh nhân hồi cứu dùng thuốc sinh học nhưng không được chọn vào nghiên cứu do không có đủ dữ liệu nghiên cứu. Nguyên nhân chính làm bệnh nhân nghiên cứu phải dùng thuốc kháng TNF- α là do không đáp ứng với thuốc, bệnh VKDT không cải thiện mặc dù đang điều trị duy trì theo đúng phác đồ. Một số lý do khác cũng

khiến bệnh nhân phải dừng thuốc mặc dù đang đáp ứng với thuốc rất tốt như: bệnh nhân tự ý dừng thuốc không đến khám lại do thấy bệnh thuyên giảm, dị ứng với thuốc và nhiễm khuẩn trong khi điều trị, do hết thuốc và do điều kiện kinh tế.

Khi tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α của nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi thấy có mối liên quan giữa tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α và việc không tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Những bệnh nhân không tuân thủ điều trị sẽ tăng nguy cơ gặp phải tình trạng không đáp ứng thứ phát với thuốc sinh học cao hơn 13,8 lần so với những bệnh nhân tuân thủ điều trị (95% CI: 1,2 – 161,7). Các lý do chính khiến bệnh nhân không tuân thủ điều trị là do có đáp ứng tốt với thuốc trong quá trình điều trị nên bệnh nhân tự dừng thuốc, nghĩ là đã khỏi bệnh, do yếu tố kinh tế và sự tác động bởi dịch Covid-19. Trong nghiên cứu của Lại Hồng Thịnh (2021), nguyên nhân dẫn đến việc không tuân thủ điều trị cũng bao gồm: kinh tế, đáp ứng tốt, tác động của dịch Covid 19 và hết thuốc [6]. VKDT là một bệnh lý khớp viêm mạn tính nên việc điều trị duy trì kéo dài và sự tuân thủ điều trị của người bệnh rất quan trọng. Tuân thủ điều trị sẽ giúp quá trình kiểm soát bệnh tốt hơn, giảm để lại di chứng tại khớp và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Trình độ học vấn cũng như những hiểu biết cơ bản của người bệnh về quá trình tiến triển của bệnh VKDT và hiệu quả của các thuốc điều trị rất quan trọng [7]. Do vậy để nâng cao sự tuân thủ điều trị, nhân viên y tế, đặc biệt là

những bác sỹ điều trị trực tiếp cần giải thích về bệnh VKDT và vai trò của các thuốc sinh học cho người bệnh. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại Trung tâm Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai trong 1 thời gian ngắn và số bệnh nhân tham gia nghiên cứu còn ít vì vậy cần có thêm các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn và trong thời gian theo dõi dài hơn để có thể đánh giá toàn diện hơn về tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α trong điều trị VKDT ở Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 40 bệnh nhân được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 và được điều trị bằng thuốc kháng TNF- α tại Trung tâm Cơ Xương Khớp Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ không đáp ứng với các thuốc: 30%, trong đó tỷ lệ không đáp ứng nguyên phát: 20% và tỷ lệ không đáp ứng thứ phát: 10%.

- Những bệnh nhân không tuân thủ điều trị có khả năng gặp phải tình trạng không đáp ứng thứ phát với thuốc cao hơn gấp 13,8 lần so với những bệnh nhân tuân thủ điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

- Các lý do khiến bệnh nhân không tuân thủ điều trị: 37,5% bệnh nhân đáp ứng tốt với thuốc nên tự ý ngừng thuốc, 25% điều kiện kinh tế và 25% ảnh hưởng của đại dịch Covid-19, 12,5% do tác dụng phụ của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci.

- 2021;22(20):10922.
doi:10.3390/ijms222010922
2. **Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
 3. **Johnson KJ, Sanchez HN, Schoenbrunner N.** Defining response to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis: the negative impact of anti-TNF cycling and the need for a personalized medicine approach to identify primary non-responders. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):2967-2976. doi:10.1007/s10067-019-04684-1
 4. **Thlustochoicz M, Dębowska G, Spytek J, Thlustochoicz W.** Rheumatoid arthritis treatment with TNF inhibitors and alternative procedures in case of its failure - results of the Polish survey in the context of EULAR recommendations. *Reumatologia.* 2015;53(4):200-206. doi:10.5114/reum.2015.53997
 5. **Keystone EC, Rampakakis E, Movahedi M, et al.** Toward Defining Primary and Secondary Nonresponse in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-TNF: Results from the BioTRAC and OBRI Registries. *J Rheumatol.* 2020;47(4):510-517. doi:10.3899/jrheum.190102
 6. **Lại Hồng Thịnh, Bùi Hải Bình.** Tình trạng điều trị thuốc sinh học ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại khoa Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai. 2021
 7. **Monchablon C, Gondé H, Pouplin S, Varin R, Vittecoq O, Lequerré T.** Assessment of adherence to disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(1):207-216. doi:10.1007/s10067-019-04837-2

TÌNH HÌNH SÀNG LỌC LAO TIỀM ẨN Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP ĐIỀU TRỊ THUỐC SINH HỌC TẠI TRUNG TÂM CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Lê Anh Tuấn¹, Bùi Hải Bình²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tìm hiểu thực trạng sàng lọc lao tiềm ẩn ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị thuốc sinh học tại Trung tâm 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 kết hợp tiền cứu trên 50 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bắt đầu dùng thuốc sinh học từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 12 năm 2021 để tìm hiểu các đặc điểm về lao tiềm ẩn ở những bệnh nhân này. Tất cả các bệnh nhân đều được dùng xét nghiệm IGRA để sàng lọc trước khi bắt đầu dùng thuốc sinh học, phát hiện 13 bệnh nhân (26%) có kết quả IGRA (+), cả 13 bệnh nhân này đều được điều trị lao tiềm ẩn (trong đó phác đồ phối hợp 4 tháng isoniazid + rifampicin được sử dụng nhiều nhất) đồng thời với điều trị thuốc sinh học. Có 26/37 (chiếm 70,2%) bệnh nhân âm tính với IGRA được làm lại xét nghiệm trong thời gian theo dõi (trung bình 1 lần mỗi 27 tháng), trong đó có 1/37 bệnh nhân (chiếm 2,7%) bệnh nhân dương tính với IGRA trong thời gian theo dõi; trong khi đó có 3/13 (chiếm 23,1%) bệnh nhân dương tính với IGRA trước khi dùng thuốc sinh học làm lại xét nghiệm IGRA trong quá trình

theo dõi. Không bệnh nhân nào xuất hiện lao hoạt động trong quá trình theo dõi. **Kết luận:** Tại Trung tâm Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai, quy trình sàng lọc lao tiềm ẩn trước điều trị thuốc sinh được thực hiện 100%, tuy nhiên chưa đầy đủ theo khuyến cáo của Hội thấp khớp học Mỹ. Quy trình sàng lọc đã góp phần quan trọng kiểm soát sự xuất hiện lao hoạt động ở nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: Lao tiềm ẩn, viêm khớp dạng thấp, thuốc sinh học.

SUMMARY

SITUATION OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION SCREENING FOR BIOLOGIC- TREATED PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN CENTER OF RHEUMATOLOGY, BACH MAI HOSPITAL

Objective: To review the situation of Latent Tuberculosis Infection screening in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents at the Center of Rheumatology Bach Mai hospital. **Subjects and method:** data were retrieved from the medical records of 50 patients with rheumatoid arthritis having biologic drugs initiation from January 2017 to December 2021 to describe the screening protocol for Latent Tuberculosis Infection in these patients prior to initiation and during biological drug therapy. **Results:** All patients received IGRA test for screening before starting the biologics. 13 patients (26%) were positive to IGRA and given

¹Đại học Y Hà Nội;

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Lê Anh Tuấn

Email: leanhtuan.hmuk109@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 6.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.6.2022

prophylactic concurrently (4- month rifampicin and isoniazid combination therapy is most commonly used) with biological drug therapy. 26 of 37 (70.2%) of IGRA-negative patients had their test repeated during follow-up (once every 27 months on average) and 1/37 patients was positive to IGRA; while 3 of 13 (accounting for 23.1%) of IGRA-positive patients had their IGRA tests repeated during follow-up. During the observation period, there is no sign of tuberculosis among patients. **Conclusion:** In the Center of Rheumatology - Bach Mai hospital, the process of latent tuberculosis infection screening before biological treatment is 100% executed but not totally completed according to the advice of ACR. However, this process has played an important role in controlling the appearance of tuberculosis among the aforementioned group of patients

Key words: Latent Tuberculosis Infection, 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 viêm [4]. Các thuốc sinh học, còn được gọi là tác nhân sinh học (Biological 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 DMARD 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 bệnh lao.

Hướng dẫn điều trị viêm khớp dạng thấp của Hội Thấp khớp học Mỹ (American College of Rheumatology- ACR) 2012

khuyến cáo: (1) làm xét nghiệm lấy da (Tuberculin Skin Test-TST) và/hoặc xét nghiệm giải phóng interferon gamma (Interferon Gamma Release Assays- IGRA) cho tất cả các bệnh nhân trước khi dùng thuốc sinh học; (2) dùng thuốc điều trị lao cho các bệnh nhân có lao tiềm ẩn; (3) theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và triệu chứng của bệnh lao tiến triển, vì các xét nghiệm lặp lại sẽ không cho phép giúp chẩn đoán bệnh lao tiến triển. Ở những bệnh nhân IGRA âm tính cần được làm lại xét nghiệm này mỗi 12 tháng, tất cả các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sử dụng thuốc sinh học được khuyến cáo chụp quang tim phổi mỗi 6 tháng [2].

Trung tâm 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 lao tiềm ẩn 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 lao tiềm ẩn ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị thuốc sinh học tại Trung tâm 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 Trung tâm 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/EULAR 2010, bắt đầu dùng thuốc sinh học từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 12 năm 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 = 50 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 lao tiềm ẩn 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 50 bệnh nhân bắt đầu dùng thuốc sinh học từ năm 2017 đến năm 2021, thời gian theo dõi trung bình 21 tháng.

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu như sau: tỉ lệ nam:nữ là 1:5,3; tuổi trung bình là $55,8 \pm 10,3$ tuổi; cân nặng trung bình $50,6 \pm 4,99$ kg; chiều cao trung bình $154,02 \pm 5,74$ cm. 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	7,9	4,8
Tổng số khớp sưng	2	1,7
Thời gian khởi phát triệu chứng(tháng)	29,7	27,5
VAS	5,8	1,1
CRP	3,5	3,2
DAS28-CRP	4,4	0,95
	n	%
RF dương tính	37	74
RF âm tính	13	26

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân dương tính với yếu tố dạng thấp RF (37/50, chiếm 74%); theo thang điểm DAS28-CRP: 11 bệnh nhân (22%) có mức độ hoạt động bệnh mạnh, 33 bệnh nhân (66%) có mức độ hoạt động bệnh trung bình và 6 bệnh nhân (12%) có mức độ hoạt động bệnh thấp.

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

Thuốc sinh học	n	%
Tocilizumab (Actemra)	42	84
Adalimumab (Humira)	1	2
Infliximab (Remicade)	5	10
Golimumab (Simponi)	2	4
Tổng	50	100

Nhận xét: Thuốc tocilizumab (Actemra) có tỷ lệ cao nhất (84%); adalimumab (Humira) 2%, infliximab (Remicade) 10%; golimumab (Simponi) 4%.

2. Đặc điểm sàng lọc lao tiềm ẩn ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3: Sàng lọc lao tiềm ẩn tại thời điểm xét chỉ định dùng thuốc sinh học

Xét nghiệm	n	%
IGRA (+)	13	26
IGRA (-)	37	74
Tổng	50	100

Nhận xét: 100% bệnh nhân đã được làm xét nghiệm IGRA trước khi dùng thuốc sinh học, kết quả có 13 bệnh nhân (26%) IGRA (+).

Bảng 4. Các phác đồ điều trị lao tiềm ẩn

Phác đồ	n	%
Isoniazid + rifampicin (4 tháng)	11	84,6
Isoniazid (6 tháng)	1	7,7
Isoniazid (9 tháng)	1	7,7
Tổng	13	100

Nhận xét: Phác đồ isoniazid + rifampicin (4 tháng) được sử dụng nhiều nhất với 11/13 bệnh nhân (84,6%), hai phác đồ isoniazid 6 tháng và 9 tháng mỗi phác đồ 1/13 bệnh nhân (7,7%).

Bảng 5: Kết quả sàng lọc lại lao tiềm ẩn

Số bệnh nhân được xét nghiệm lại		n	%
IGRA ở bệnh nhân IGRA (-)	Sau 12 tháng	12	23,4
	Sau 24 tháng	26	70,2
	Sau 36 tháng	26	70,2
	Bệnh nhân xuất hiện IGRA (+)	1	2,7
	Trung bình	1 lần mỗi 27 tháng theo dõi	
IGRA ở bệnh nhân IGRA dương tính		3	23,1
		1 lần mỗi 58 tháng theo dõi	
Xquang ngực thẳng	Sau 6 tháng	12	24
	Sau 12 tháng	24	48
	Sau 18 tháng	38	76
	Sau 24 tháng	38	76
	Trung bình	1 lần mỗi 15 tháng theo dõi	
Các bệnh nhân Xquang nghi ngờ có tổn thương phổi chưa loại trừ lao đều được chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, nội soi phế quản, soi tìm vi khuẩn lao trong đờm đều cho kết quả âm tính với lao			

Nhận xét: 26 bệnh nhân (70,2%) trong số các bệnh nhân IGRA (-) được làm lại xét nghiệm IGRA trong thời gian theo dõi, trung bình 1 lần mỗi 27 tháng. 3 bệnh nhân (23,1%) trong số các bệnh nhân IGRA (+) làm lại xét nghiệm IGRA, trung bình 1 lần mỗi 58 tháng. Có 38 bệnh nhân (76%) được chụp Xquang tim phổi suốt thời gian theo dõi, trung bình 1 lần mỗi 15 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Việt Nam là một trong 30 nước có gánh nặng bệnh lao cao nhất trên thế giới. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ước tính có khoảng 174.000 người mắc lao mới và 11.000 người tử vong do bệnh lao ở Việt Nam năm 2018 [1]. Nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sử dụng thuốc sinh học là nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển từ lao tiềm ẩn thành lao hoạt động. Vì vậy việc sàng lọc, theo dõi, điều trị lao tiềm ẩn ở nhóm bệnh nhân này là vô cùng quan trọng.

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành hồi cứu lại hồ sơ kết hợp tiến cứu theo dõi dọc của 50 bệnh nhân có sử dụng thuốc sinh học lần đầu từ tháng 01 năm 2017 đến tháng 12 năm 2021, tuổi trung bình $55,8 \pm 10,3$ tuổi, với thời gian theo dõi trung bình 21 tháng để tìm hiểu các đặc điểm cùng kết quả sàng lọc lao tiềm ẩn 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 29,7 tháng. Hầu hết bệnh nhân dương tính với yếu tố dạng thấp RF (37/50, chiếm 74%); số khớp đau và

số khớp sưng (trên tổng số 28 khớp của chỉ số DAS28) lần lượt là $7,9 \pm 4,8$ và $2 \pm 1,7$; theo thang điểm DAS28-CRP: 11 bệnh nhân (22%) có mức độ hoạt động bệnh mạnh, 33 bệnh nhân (66%) có mức độ hoạt động bệnh trung bình và 6 bệnh nhân (12%) có mức độ hoạt động bệnh thấp (**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 thuốc chống thấp khớp tác dụng cơ bản (Disease-modifying antirheumatic drug- 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 74% 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 84%; tiếp theo là các thuốc thuộc nhóm kháng TNF- α : infliximab (Remicade) chiếm 10%, golimumab (Simponi) chiếm 4% và adalimumab (Humira) chiếm 2% lựa chọn bắt đầu ở bệnh nhân (**Bảng 2**). Các thuốc kháng TNF- α đã được cho là liên quan đến xuất hiện lao hoạt động trong một số nghiên cứu quan sát nhỏ ở những bệnh nhân sử dụng thuốc kháng TNF- α [3,5].

Về đánh giá yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh lao ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu: hầu hết các bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ, chỉ có 1 bệnh nhân có tiền sử tiếp xúc không

rõ ràng (hàng xóm bị lao) và bệnh nhân này trong quá trình theo dõi thì không nhiễm lao tiềm ẩn cũng như không xuất hiện lao hoạt động. Theo ACR 2012 khuyến cáo, các bệnh nhân dùng thuốc sinh học đều bị tăng nguy cơ nhiễm lao do đó cần làm xét nghiệm TST và/hoặc IGRA cho tất cả các bệnh nhân trước khi dùng thuốc sinh học; dùng thuốc điều trị lao cho các bệnh nhân có lao tiềm ẩn; theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và triệu chứng của bệnh lao tiến triển [2].

Đặc điểm sàng lọc lao tiềm ẩn trước khi dùng thuốc sinh học: Tất cả bệnh nhân đều được sàng lọc bằng xét nghiệm IGRA trước khi sử dụng thuốc sinh học, trong đó phát hiện 13 bệnh nhân (26%) có kết quả IGRA dương tính (**Bảng 3**). Các bệnh nhân này được dùng phác đồ điều trị lao tiềm ẩn trong đó: phác đồ isoniazid + rifampicin (4 tháng) được sử dụng nhiều nhất với 11/13 bệnh nhân (84,6%), hai phác đồ isoniazid (6 tháng) và isoniazid (9 tháng) mỗi phác đồ sử dụng cho 1 bệnh nhân (7,7%) và được tiếp tục điều trị thuốc sinh học cho bệnh viêm khớp dạng thấp (**Bảng 4**). Năm 2020, trong khuyến cáo của Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ, nghiên cứu của Sterling trên 157 bệnh nhân nhiễm lao tiềm ẩn sử dụng phác đồ isoniazid mỗi ngày trong 6 tháng trước khi sử dụng thuốc kháng TNF [6]. Kết quả sau 3 năm theo dõi chỉ có 3 bệnh nhân (chiếm 1,9%) xuất hiện lao hoạt động. Như vậy phác đồ isoniazid mỗi ngày trong 6 và 9 tháng đều đạt hiệu quả rất cao trong việc điều trị lao tiềm ẩn. Tuy nhiên nhược điểm của hai phác đồ này là thời gian điều trị kéo dài làm giảm tỉ lệ hoàn thành

điều trị của bệnh nhân và tăng nguy cơ tổn thương gan. Cũng theo khuyến cáo của trung tâm trên thì phác đồ rifampicin đơn độc hoặc rifampicin kết hợp isoniazid thì hiệu quả điều trị không thua kém với điều trị isoniazid trong 6 hay 9 tháng. 2 phác đồ này còn có ưu thế hơn do thời gian điều trị ngắn, nhờ đó tăng tỷ lệ hoàn thành điều trị của bệnh nhân và giảm nguy cơ tổn thương gan cũng như nguy cơ dùng thuốc do tác dụng ngoại ý khác [6]. Đó có lẽ là lý do mà phác đồ isoniazid + rifampicin (4 tháng) được sử dụng nhiều nhất.

Đặc điểm xét nghiệm sàng lọc lại lao tiềm ẩn trong quá trình theo dõi điều trị thuốc sinh học: Trong số 37 bệnh nhân có kết quả IGRA âm tính lúc đầu, có 26 bệnh nhân (tương ứng 70,2%) bệnh nhân được làm lại xét nghiệm IGRA trong toàn bộ thời gian theo dõi, trung bình mỗi 27 tháng có một lần lặp lại xét nghiệm IGRA. Trong số đó có 1/37 bệnh nhân đã có xét nghiệm IGRA dương tính khi được sàng lọc lại. Trong số 13 bệnh nhân có IGRA (+) từ đầu và được điều trị lao tiềm ẩn, 3/13 bệnh nhân bị chỉ định lại xét nghiệm IGRA. Theo ACR khuyến cáo thì xét nghiệm nhắc lại là không cần thiết vì xét nghiệm IGRA sẽ luôn dương tính ở những bệnh nhân đã từng có kết quả IGRA (+). Việc xét nghiệm lại IGRA khi đã có kết quả dương tính từ lần sàng lọc trước có thể do sự phối hợp, quản lý điều trị bệnh nhân chưa được chặt chẽ giữa các bác sĩ cũng như giữa bác sỹ điều trị và bệnh nhân dẫn đến thiếu thông tin về những xét nghiệm đã có của bệnh nhân. Có 38 bệnh nhân (76%) được chụp lại xquang ngực trong suốt quá trình theo dõi,

trung bình mỗi 15 tháng 1 lần (**Bảng 5**). Như vậy, tần suất lặp lại các xét nghiệm sàng lọc này còn thấp so với khuyến cáo của ACR. Tất cả 50 (100%) bệnh nhân không xuất hiện lao hoạt động trong sốt thời gian theo dõi.

V. KẾT LUẬN

Tại Trung tâm Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai, quy trình sàng lọc lao tiềm ẩn trước điều trị thuốc sinh được thực hiện 100%, tuy nhiên chưa đầy đủ theo khuyến cáo của ACR. Quy trình sàng lọc đã góp phần quan trọng kiểm soát sự xuất hiện lao hoạt động ở nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. **Đã đến lúc Chấm dứt Bệnh Lao tại Việt Nam! Published 2020. Accessed May 12, 2021.** <https://www.who.int/vietnam/vi/about/head-of-who-office/it-s-time-to-end-tb-in-viet-nam>
2. **ACR.2012** Update of the 2008 RA Recommendations.2012.632
3. **Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al.** Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):503-509. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.0114.
4. **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
5. **Florenzo Iannone.** Diagnosis of Latent Tuberculosis and Prevention of Reactivation in Rheumatic Patients Receiving Biologic Therapy: International Recommendations.2014
6. **Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al.** Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(1):1-11. doi:10.15585/mmwr.rr6901a1

THỰC TRẠNG SỬ DỤNG THUỐC SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thị Huyền Trang¹, Nguyễn Thị Phương Thủy^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả thực trạng sử dụng thuốc sinh học trong điều trị viêm khớp dạng thấp tại Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên. **Đối tượng nghiên cứu:** gồm 50 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp thỏa mãn tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ – ACR 1987 và điều trị thuốc sinh học tại khoa Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên từ tháng 10/2018 đến tháng 10/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu theo dõi dọc, lấy số liệu tiền cứu và hồi cứu. **Kết quả:** Thuốc sinh học được lựa chọn khởi đầu nhiều nhất là tocilizumab (50%). Có 28% bệnh nhân đổi thuốc sinh học lần 1 và không có bệnh nhân nào phải đổi thuốc lần 2, lần 3. Trong đó, tỉ lệ bệnh nhân chuyển từ thuốc kháng TNF- α sang thuốc ức chế IL-6 là cao nhất (57,1%), lý do chính dẫn đến việc đổi thuốc là không đáp ứng với điều trị (50%), cung ứng thuốc (42,9%). Tỉ lệ bệnh nhân dừng thuốc sinh học là 40%, chủ yếu là do yếu tố kinh tế (40%) và ảnh hưởng của đại dịch Covid-19 (20%). Tỉ lệ bệnh nhân giảm liều điều trị thuốc sinh học là 20%, không có bệnh nhân nào được giảm liều thuốc và nguyên nhân chính của giảm liều là đáp ứng tốt (40%) và yếu tố kinh tế (20%). **Kết luận:** Thuốc sinh học được lựa chọn khởi đầu điều trị viêm khớp dạng thấp

nhiều nhất là tocilizumab. Các nguyên nhân: không đáp ứng với điều trị, cung ứng thuốc, yếu tố kinh tế và ảnh hưởng của đại dịch Covid-19 là những lý do chính khiến bệnh nhân phải đổi thuốc hoặc dừng thuốc DMARDs sinh học trong quá trình điều trị.

Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp, thuốc sinh học, bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

SUMMARY

CURRENT STATUS OF BIOLOGICAL TREATMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Objectives: Describe the current status of using biological drugs for treatment of rheumatoid arthritis in Thai Nguyen National Hospital. **Subjects:** 50 patients with biological medication of Rheumatoid Arthritis diagnosed by ACR-1987 criteria in Rheumatology Department of Thai Nguyen National Hospital from October 2021 to October 2022. **Methods:** retrospective, prospective, longitudinal study. **Results:** The first-line bDMARD of choice was tocilizumab (50%). 28 percent of patients switch biological agents for the first time and no patients switch agents for the second or third time. The ranking index of biological DMARD switching: from TNF- α inhibitors to IL-6 inhibitors (57.1%). The reason for switching agents were non-response (50%), drug shortage (42.9%). The percentage of medication discontinuation in our study was 40%. The main reasons for discontinuation were economy (40%), Covid – 19 pandemic (20%). The percentage of reducing dose frequency was

¹Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Bạch Mai.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Huyền Trang
Email: huyentrang1206md@gmail.com

Ngày nhận bài:

Ngày phản biện khoa học:

Ngày duyệt bài:

20%, no patients were found tapering dose. The main reasons for dosage reduction were responsive (40%) and economy (20%).

Conclusion: The first-line bDMARD of choice for treatment of rheumatoid arthritis was tocilizumab. The main reason for switching or discontinuing bDMARD were non-response, drug shortage, economy and Covid – 19 pandemic.

Keywords: Rheumatoid arthritis, biological drugs, Thai Nguyen National Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh hay gặp nhất trong nhóm bệnh lý khớp viêm mạn tính tại Việt Nam. Bệnh gây tổn thương viêm mạn tính tại màng hoạt dịch khớp và tiến triển liên tục để lại di chứng mất hoặc giảm chức năng vận động của các khớp. Sự ra đời của các thuốc DMARD sinh học đã tạo ra cuộc một cách mạng trong việc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. Hiệu quả điều trị của các thuốc DMARD sinh học trong VKDT phụ thuộc vào mức độ hoạt động bệnh, thời gian mắc bệnh, sự tuân thủ điều trị và các yếu tố về kinh tế, xã hội. Hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu tìm hiểu về thực trạng sử dụng thuốc sinh học trong điều trị VKDT tại Việt Nam như: sự tuân thủ điều trị, giãn liều hay giảm liều thuốc sinh học, việc chuyển đổi giữa các nhóm thuốc sinh học và dùng thuốc. Tại khoa Cơ Xương Khớp, bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, các thuốc sinh học đã được đưa vào chỉ định điều trị cho bệnh nhân VKDT trên 5 năm. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào cho thấy một bức tranh toàn cảnh về thực trạng sử dụng các nhóm thuốc sinh học này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: Mô tả thực trạng sử dụng thuốc sinh học trong điều trị viêm khớp dạng thấp tại bệnh viện

Trung Ương Thái Nguyên, đề từ đó đưa ra các chiến lược can thiệp giúp việc điều trị đạt được hiệu quả cao hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

– Gồm 50 bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR-1987 và đã điều trị thuốc DMARD sinh học tại khoa Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên, có đầy đủ hồ sơ bệnh án và đồng ý tham gia nghiên cứu.

– Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân hồi cứu không có đủ các chỉ số nghiên cứu.

2.2 Cơ mẫu nghiên cứu: Mẫu toàn bộ (50 bệnh nhân).

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu theo dõi dọc, lấy số liệu tiến cứu kết hợp với hồi cứu.

2.4 Các biến số nghiên cứu

– Đặc điểm chung: Tuổi, giới, nơi cư trú.
– Đặc điểm lâm sàng: Thời gian mắc bệnh, mức độ đau khớp theo thang điểm VAS, mức độ hoạt động bệnh theo DAS28-CRP, đặc điểm các thuốc sử dụng trước khi điều trị DMARD sinh học.

– Thực trạng sử dụng thuốc DMARD sinh học:

+ Dừng thuốc: Bệnh nhân không tiếp tục sử dụng DMARD sinh học.

+ Đổi thuốc: Bệnh nhân chuyển từ 1 thuốc DMARD sinh học này sang dùng 1 thuốc DMARD sinh học khác.

+ Giãn liều: Khoảng cách giữa hai lần dùng 1 thuốc DMARD sinh học kéo dài hơn so với khuyến cáo của nhà sản xuất.

+ Giảm liều: Liều dùng của 1 thuốc DMARD sinh học thấp hơn so với khuyến cáo của nhà sản xuất.

– Các lý do làm bệnh nhân phải dừng thuốc, đổi thuốc, giãn liều, giảm liều thuốc DMARD sinh học:

+ Đáp ứng tốt: Bệnh nhân có đáp ứng với điều trị DMARD sinh học (Sau 3 tháng điều trị $DAS28 \leq 3,2$ hoặc hiệu số của chỉ số DAS28 trước và sau điều trị $< 0,6$) và được bác sĩ cho giãn liều, giảm liều, dừng thuốc hoặc bệnh nhân cảm thấy đỡ nên tự ý dừng thuốc hoặc giãn liều thuốc sinh học.

+ Không đáp ứng, bao gồm:

• Không đáp ứng nguyên phát: Sau 3 tháng điều trị với DMARD sinh học, bệnh nhân có điểm DAS28 $> 3,2$ hoặc hiệu số của chỉ số DAS28 trước và sau điều trị $> 0,6$.

• Không đáp ứng thứ phát: Sau một thời gian điều trị với DMARD sinh học, bệnh nhân đã đạt trạng thái bệnh không hoạt động hoặc hoạt động nhẹ ($DAS\ 28 \leq 3,2$), tuy nhiên, sau đó bệnh lại tái hoạt động trở lại mặc dù đang tiếp tục duy trì thuốc sinh học.

+ Tác dụng không mong muốn: Bệnh nhân phải dừng thuốc, đổi thuốc do tác dụng phụ của DAMRD sinh học như nhiễm trùng, dị ứng, sốc phản vệ...

+ Kinh tế: bệnh nhân trả lời: không đủ

kinh phí điều trị.

+ Cung ứng thuốc: Do hết thuốc tại bệnh viện.

+ Covid-19: Việc dừng thuốc, đổi thuốc, giãn liều bị tác động của đại dịch Covid-19 như bệnh nhân mắc Covid, bệnh nhân không đi khám được do dịch Covid...

+ Các lý do khác: Toàn bộ các lý do ngoài 6 mục trên.

Dữ liệu thu thập: các chỉ tiêu nghiên cứu được tiến hành thu thập theo một mẫu bệnh án thống nhất, thiết kế cho nghiên cứu.

2.5 Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập, xử lý và phân tích trên chương trình SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm bắt đầu điều trị

Nghiên cứu gồm 50 bệnh nhân VKDT với tuổi trung bình là $57,0 \pm 10,7$ tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 40 - 60 tuổi có tỉ lệ cao nhất (58%). Giới nữ chiếm đa số với 41/50 bệnh nhân (82%). Tỉ lệ bệnh nhân ở thành thị là 78% và 100% bệnh nhân có bảo hiểm y tế đúng tuyến.

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ở thời điểm chỉ định thuốc DMARD sinh học

Đặc điểm	Tần số (n=50)	Tỉ lệ (%)
Thời gian mắc bệnh	< 6 tháng	4
	≥ 6 tháng	46
	$\bar{X} \pm SD = 63,5 \pm 50,4$ tháng	
Mức độ đau khớp theo thang điểm VAS	Nhẹ	10
	Trung bình	36
	Nặng	4
Mức độ hoạt động bệnh theo DAS28	Không hoạt động	0
	Hoạt động nhẹ	5
	Hoạt động trung bình	30
	Hoạt động mạnh	15

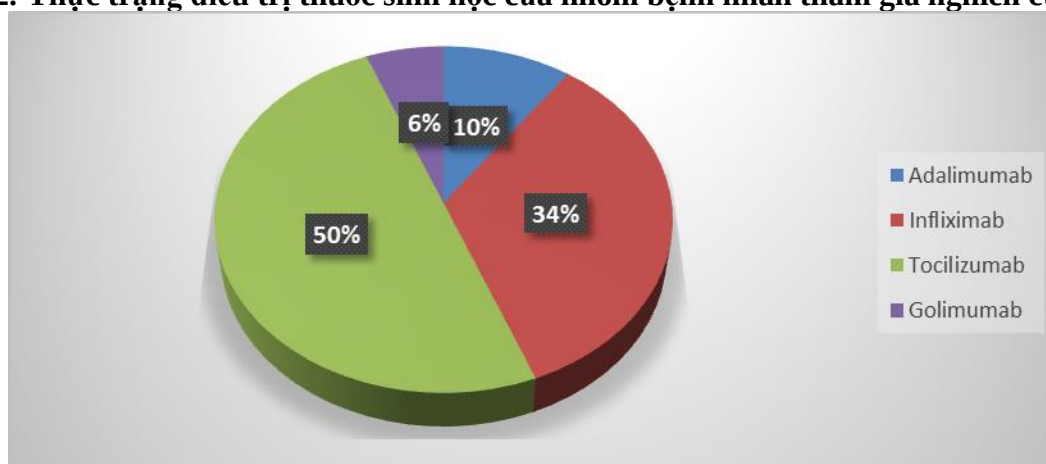
Nhận xét: Nhóm BN nghiên cứu có thời gian mắc bệnh trung bình cho đến thời điểm được điều trị thuốc sinh học là $63,5 \pm 50,4$ tháng, trong đó 4/50 bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng khi được chỉ định thuốc sinh học. Bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất với 60% và 30% bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nặng.

Bảng 3.2: Đặc điểm sử dụng các thuốc trước khi điều trị thuốc sinh học

Loại thuốc		Tần số (n=50)	Tỉ lệ (%)	Liều trung bình
Glucocorticoid (tính theo liều prednisolon)		46	92	$12,7 \pm 4,7$ mg/ ngày
DMARDs kinh điển	Methotrexat	43	86	$14,6 \pm 2,4$ mg/tuần
	Hydroxychloroquin	34	68	200 mg/ngày
	Sulfasalazine	0	0	
	Leflunomide	0	0	

Nhận xét: Trước khi được chỉ định điều trị thuốc sinh học, corticoid là nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất trong điều trị VKDT (92%) với liều trung bình là $12,7 \pm 4,7$ mg/ngày. Thuốc DMARD kinh điển được điều trị kết hợp với corticoid nhiều nhất là methotrexat (86%) với liều trung bình là $14,6 \pm 2,4$ mg/tuần.

1.2. Thực trạng điều trị thuốc sinh học của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu



Biểu đồ 1: Tỷ lệ lựa chọn bDMARD khởi đầu

Nhận xét: Thuốc DMARDs sinh học được lựa chọn khởi đầu nhiều nhất là tocilizumab với tỷ lệ 50%, và golimumab là thuốc được lựa chọn khởi đầu ít nhất (6%).

Bảng 3.3: Tình trạng bệnh nhân đổi thuốc, dừng thuốc, giãn liều, giảm liều thuốc sinh học

Tình trạng dùng thuốc DMARDs sinh học	Tần số (n=50)	Tỉ lệ (%)
Đổi thuốc	14	28
Dừng thuốc	20	40
Giãn liều	10	20
Giảm liều	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đổi thuốc là 28%, dừng thuốc là 40%, tỉ lệ bệnh nhân giãn liều là 20%, không có bệnh nhân nào được giảm liều.

Bảng 3.4: Tình trạng bệnh nhân đổi thuốc sinh học và lựa chọn thuốc sinh học điều trị lần 2

		Kháng TNF- α (n=10)		Ức chế IL-6 (n=4)	
		n	Tỉ lệ (%)	n	Tỉ lệ (%)
Thuốc chuyển đổi	Kháng TNF α	2	14,3	4	28,6
	Ức chế IL6	8	57,1	0	0

Nhận xét: Trong các bệnh nhân đổi thuốc sinh học có 2/14 bệnh nhân chuyển từ loại kháng TNF- α này sang loại kháng TNF- α khác, có 8/14 bệnh nhân chuyển từ kháng TNF- α sang ức chế IL-6, và có 4/14 bệnh nhân chuyển từ ức chế IL-6 sang kháng TNF- α .

Bảng 3.5: Lý do bệnh nhân đổi thuốc, dừng thuốc, giãn liều thuốc sinh học.

	Đáp ứng tốt		Không đáp ứng		Tác dụng phụ		Kinh tế		Cung ứng thuốc		Covid 19		Khác		Tổng
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Đổi thuốc	0	0	7	50	1	7,1	0	0	6	42,9	0	0	0	0	14
Dừng thuốc	1	5	1	5	2	10	8	40	3	15	4	20	1	5	20
Giãn liều	4	40	0	0	0	0	3	30	1	10	2	20	0	0	10

Nhận xét: Trong các lý do khiến bệnh nhân phải đổi thuốc sinh học thì lý do không đáp ứng chiếm tỉ lệ cao nhất (50%) và lý do cung ứng thuốc chiếm 42,9%. Các lý do khiến bệnh nhân phải dừng thuốc hay gặp nhất là yếu tố kinh tế và ảnh hưởng của đại dịch Covid-19. Bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị và lý do kinh tế là 2 nguyên nhân chính khiến bệnh nhân giãn liều điều trị thuốc sinh học.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

VKDT là bệnh thường gặp ở nữ giới, tuổi trung niên. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là $57,0 \pm 10,7$

tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 40-60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (58%), đa số là nữ giới với tỉ lệ 82%. Tỉ lệ bệnh nhân ở thành thị là 78% và 100% bệnh nhân có bảo hiểm y tế đúng tuyến. Điều này phù hợp với thực tế do thuốc sinh học có chi phí điều trị cao, các bệnh nhân ở thành thị có thể có thu nhập cao hơn so với vùng nông thôn và bảo hiểm y tế đúng tuyến sẽ giúp giảm nhiều chi phí điều trị. Tại thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu, thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân là $63,5 \pm 50,4$ tháng và chỉ có 4/50 bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 6 tháng được điều trị thuốc sinh học. Tỉ lệ bệnh nhân có đau khớp ở mức độ trung bình theo thang điểm VAS chiếm tỷ lệ cao nhất (72%), trong đó bệnh nhân có mức độ hoạt động

bệnh trung bình và nặng theo thang điểm DAS28 chiếm đa số (90%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Lại Hồng Thịnh (2021) có tỉ lệ 91,8% và nghiên cứu của Emma Sullivan với 94% bệnh nhân VKDT có mức độ hoạt động bệnh trung bình và mạnh ở thời điểm được chỉ định điều trị DMARD sinh học[1][5].

Loại thuốc DMARD kinh điển được sử dụng nhiều nhất trước khi điều trị DMARD sinh học ở các bệnh nhân VKDT là methotrexat (86%) với liều trung bình là $14,6 \pm 2,4$ mg/tuần và thuốc được lựa chọn phổ biến thứ 2 là hydroxychloroquin với liều trung bình 200mg/ngày. Điều này hoàn toàn phù hợp với khuyến cáo của Hội thấp khớp học Châu Âu (EULAR) 2019 trong điều trị VKDT. Trong nghiên cứu, có 92% bệnh nhân được sử dụng corticoid với liều trung bình của prednisolon là $12,7 \pm 4,7$ mg/ngày, cao hơn so với nghiên cứu của Lại Hồng Thịnh với tỷ lệ 83% bệnh nhân dùng methyl prednisolon với liều trung bình là $8,9 \pm 5,9$ mg/ngày[1]. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do tại Thái Nguyên, các thuốc sinh học chỉ có tại bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên và các bệnh nhân thường đến điều trị sau khi đã đi khám ở những bệnh viện khác và được điều trị bằng nhiều loại thuốc khác nhau. Điều này cũng cho thấy sự chỉ định thuốc sinh học là hoàn toàn hợp lý và cần thiết khi bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ điều trị cơ bản.

4.2. Thực trạng sử dụng thuốc sinh học của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi loại thuốc sinh học được lựa chọn khởi đầu nhiều nhất là tocilizumab với tỉ lệ 50%, sau đó là infliximab với 34%, golimumab là thuốc được lựa chọn khởi đầu ít nhất (6%). Trong nghiên cứu của Lại Hồng Thịnh (2021) tại

bệnh viện Bạch Mai tocilizumab cũng là thuốc được lựa chọn nhiều nhất nhưng với tỉ lệ cao hơn 78,5%[1]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Gomes J.L (năm 2019), thuốc sinh học được lựa chọn nhiều nhất là infliximab (87,4%)[4]. Nguyên nhân có thể là do tại Việt Nam, tocilizumab có chi phí cho mỗi đợt điều trị thấp hơn so với infliximab và do số liệu nghiên cứu được lấy từ năm 2018, thời điểm này nguồn cung ứng thuốc tocilizumab vẫn chưa bị ảnh hưởng bởi đại dịch Covid-19.

Trong nghiên cứu này, có 28% bệnh nhân đổi thuốc sinh học lần 1, không có bệnh nhân nào đổi thuốc lần 2 và lần 3. Tỉ lệ bệnh nhân phải đổi sang thuốc sinh học thứ 2 thấp hơn so với tỉ lệ là 59,6% trong nghiên cứu của Valentin Brodsky. Sự khác biệt này có thể do thời gian trong nghiên cứu của Valentin Brodsky dài hơn là 8 năm nên bệnh nhân có tỉ lệ đổi thuốc cao hơn[3]. Trong nhóm bệnh nhân phải đổi thuốc sinh học, số bệnh nhân chuyển từ thuốc kháng TNF- α sang thuốc ức chế IL-6 chiếm tỉ lệ cao nhất (57,1%) và số bệnh nhân chuyển từ thuốc ức chế IL-6 sang thuốc kháng TNF- α đứng thứ 2 với tỉ lệ 28,6%. Nguyên nhân hàng đầu khiến bệnh nhân phải đổi thuốc sinh học là do không đáp ứng điều trị, sau đó là do cung ứng thuốc, tương đồng với nghiên cứu của Ashley Fletcher, lý do phải đổi thuốc chiếm tỉ lệ cao nhất cũng là do không đáp ứng[2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 40% bệnh nhân dừng điều trị thuốc sinh học, cao hơn nhiều so với tỉ lệ 7,6% trong nghiên cứu của Lại Hồng Thịnh[1]. Tỉ lệ bệnh nhân giãn liều thuốc là 20% và không có bệnh nhân nào được giảm liều thuốc. Các nguyên nhân chính khiến bệnh nhân phải dừng thuốc sinh học lần lượt là do yếu tố kinh tế, ảnh hưởng của đại dịch Covid-19 và cung ứng thuốc.

Hai lý do chính khiến bệnh nhân giãn liều điều trị thuốc sinh học là đáp ứng tốt và yếu tố kinh tế, kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Lại Hồng Thịnh[1]. Đại dịch Covid-19 khiến nhiều bệnh nhân bỏ điều trị thuốc sinh học do không đến khám được vì lo sợ dịch bệnh, cách ly, vì mắc Covid-19... Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi, thuốc DMARD sinh học được sử dụng nhiều nhất là tocilizumab và trong thời gian vừa qua, đại dịch Covid-19 xảy ra đã làm gián đoạn chuỗi cung ứng thuốc. Thuốc tocilizumab cũng được chỉ định để điều trị những bệnh nhân mắc Covid nặng dẫn đến tình trạng thiếu thuốc để điều trị cho các bệnh nhân VKDT tại các bệnh viện.

Như vậy, có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị thuốc sinh học của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp như vấn đề kinh tế, nguồn cung ứng thuốc và đại dịch Covid-19 có thể can thiệp được nhằm nâng cao hiệu quả điều trị. Trước khi điều trị, nên khai thác kỹ hoàn cảnh, điều kiện kinh tế của bệnh nhân để có chỉ định và lựa chọn loại thuốc sinh học cho phù hợp, nên có kế hoạch về nguồn thuốc để bác sĩ có thể lựa chọn cho bệnh nhân. Vấn đề đại dịch Covid-19 tại nước ta trên cơ bản cũng đã kiểm soát được.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu thực trạng sử dụng thuốc sinh học của 50 bệnh nhân VKDT điều trị tại bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Thuốc sinh học được lựa chọn khởi đầu chiếm tỉ lệ cao nhất là tocilizumab (50%).
- Có 28% bệnh nhân đổi thuốc sinh học lần 1 và không có bệnh nhân nào đổi thuốc lần 2, lần 3. Tỉ lệ chuyển từ thuốc kháng TNF- α sang thuốc ức chế IL-6 cao nhất với

57,1%, lý do chính dẫn đến việc đổi thuốc là không đáp ứng với điều trị.

- Tỉ lệ bệnh nhân dừng thuốc sinh học là 40%, chủ yếu là do yếu tố kinh tế và ảnh hưởng của đại dịch Covid. Tỉ lệ bệnh nhân giãn liều điều trị thuốc sinh học là 20%, không có bệnh nhân nào được giảm liều, nguyên nhân chính của giãn liều là đáp ứng tốt và yếu tố kinh tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lại Hồng Thịnh**, Tình trạng điều trị thuốc sinh học ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại khoa Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Bạch Mai, trường đại học Y Hà Nội, 2021.
2. **Ashley Fletcher**, Marissa Lassere, Lyn March, Catherine Hill, Claire Barrett, Graeme Carroll, Rachelle Buchbinder, Patterns of biologic and targeted-synthetic disease-modifying antirheumatic drug use in rheumatoid arthritis in Australia, Rheumatology, 2022;, keac048, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac048>
3. **Brodzsky V, Biro A, Szekanecz Z, et al.** Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data. Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9:139-147. doi:10.2147/CEOR.S124381.
4. **Gomes JL, Sepriano A, Eusebio M, et al.** Predictors and causes of first-line biologic agent discontinuation in rheumatoid arthritis: data from Reuma.pt. Acta Reumatol Port. Jan-Mar 2019;44(1):57-64.
5. **Sullivan E, Kershaw J, Blackburn S, Mahajan P**, Boklage SH. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Prescription Patterns Among Rheumatologists in Europe and Japan. Rheumatol Ther. May 21 2020;doi:10.1007/s40744-020-00211-w.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NGUY CƠ NGÃ VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP SỬ DỤNG THANG ĐIỂM MORSE

Diệp Xuân Hoàng¹, Nguyễn Thị Bắc²,
Nguyễn Thị Luyến³, Trần Huyền Trang^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát mối liên quan giữa nguy cơ ngã của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sử dụng thang điểm Morse với một số đặc điểm của bệnh. **Đối tượng nghiên cứu:** 51 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010, điều trị nội trú tại Trung tâm Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2/2022 đến tháng 4/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu bệnh án. **Kết quả:** Điểm nguy cơ té ngã trung bình theo thang điểm Morse là 48.14 ± 25.55 . Trong đó, nguy cơ ngã cao chiếm tỷ lệ cao nhất (64,7%). Không có sự khác biệt về các đặc điểm nhân khẩu học, thời gian mắc bệnh, thời gian cứng khớp buổi sáng giữa các nhóm bệnh nhân có nguy cơ ngã khác nhau. Số khớp đau, số khớp sưng, mức độ đau và chỉ số hoạt động bệnh DAS28 - CRP giữa các nhóm nguy cơ ngã thấp, trung bình và cao là khác nhau có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Đánh giá nguy cơ ngã và kiểm soát mức độ hoạt động của bệnh có lợi ích dự phòng ngã ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp, thang điểm Morse.

¹Trường Đại học Y Hà Nội.

²Trung tâm Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai.

³Bệnh viện Đa khoa quốc tế Times City.

Chịu trách nhiệm chính: Trần Huyền Trang

Email: tranhuyentrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 4.6.2022

Ngày duyệt bài: 5.6.2022

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN RISK OF FALLS ASSESSED BY MORSE FALL SCALE AND CLINICAL, SUBCLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Aim: Understanding the link between risk of falls in rheumatoid arthritis (RA) patient using the Morse Fall Scale and clinical, subclinical features. **Subjects:** 51 patients with rheumatoid arthritis were diagnosed using ACR/EULAR Criteria 2010, in the centre for Rheumatology, Bach Mai hospital from February 2022 to April 2022. **Methods:** Retrospective and cross-sectional descriptive study. **Results:** The average score for falls according to the Morse scale is 48.14 ± 25.55 . In which, the high – risk for falls is the highest (64.7%). There was no age-range, sex, disease duration and morning stiffness difference between low risk, moderate risk and high- risk patient. Tender joint count, swollen joint count, painful intensity and DAS28 score between three groups were statistically different. **Conclusion:** Assessment of fall risk and disease activity control is helpful for fall prevention in rheumatoid arthritis patient.

Keyword: rheumatoid arthritis, Morse fall scale

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một trong những bệnh khớp phổ biến, diễn biến

mạn tính xen kẽ với những đợt tiến triển, sưng, đau nhiều khớp, hạn chế vận động các khớp, gây khó khăn trong sinh hoạt, công việc hằng ngày, làm suy giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh [1] Ngã là một hiện tượng phổ biến ở những bệnh nhân có bệnh lý tổn thương khớp, đặc biệt là tổn thương nhiều khớp như trong bệnh viêm khớp dạng thấp. Tỷ lệ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bị ngã trong một năm có thể dao động từ 10% đến 50% tùy nghiên cứu [2]. Thang điểm MORSE là một trong những công cụ hữu ích đánh giá nguy cơ ngã được sử dụng bằng cách dùng hệ thống điểm nhằm phân loại bệnh nhân ở mức độ nguy cơ thấp, trung bình hay cao [3]. Việc đánh giá nguy cơ ngã và xác định một số yếu tố nguy cơ gây ngã ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp góp phần phòng ngừa các chấn thương nghiêm trọng, nâng cao chất lượng cuộc sống và giảm tỷ lệ tử vong ở người bệnh viêm khớp dạng thấp. Nghiên cứu này của chúng tôi được tiến hành với mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa nguy cơ ngã với một số đặc điểm của bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sử dụng thang điểm Morse.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 51 bệnh nhân

Thời điểm đánh giá						
(1) Lúc nhận bệnh (bệnh mới, bệnh từ đơn vị khác) (2) Sau phẫu thuật (3) Thay đổi tình trạng bệnh lý (4) Sau khi bị té ngã		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Ngày					
	Giờ					
Tiền sử té ngã: vừa mới xảy ra hoặc trong vòng 3 tháng qua	Không	0	0	0	0	0
	Có	25	25	25	25	25
Có bệnh lý đi kèm: tiểu đường, cao huyết áp... và đang dùng thuốc nhiều loại thuốc khác nhau	Không	0	0	0	0	0
	Có	15	15	15	15	15
Đang được truyền dịch/catheter	Không	0	0	0	0	0

được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 điều trị nội trú tại Trung tâm Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2/2022 đến tháng 4/2022

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả, cắt ngang kết hợp hồi cứu bệnh án.

2.2. Tiến hành nghiên cứu:

Mỗi đối tượng nghiên cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám và khai thác thông tin hoặc thu thập thông tin từ bệnh án hồi cứu theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Hỏi bệnh và khai thác các triệu chứng lâm sàng: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, các bệnh lý đồng mắc, thời gian cứng khớp buổi sáng.

- Khám bệnh và đánh giá các chỉ số liên quan đến bệnh: Mức độ đau, số khớp đau, số khớp sưng.

- Các bệnh nhân được phân loại nguy cơ ngã theo thang điểm Morse.

		Có	20	20	20	20	20
Sử dụng hỗ trợ đi lại	Đi lại không cần hỗ trợ, nghỉ ngơi tại giường		0	0	0	0	0
	Xe lăn, nạng chống, nạng bốn chân, khung tập đi, ĐD hỗ trợ...		15	15	15	15	15
	Phải vịn vào bàn ghế, bờ tường xung quanh để đi lại		30	30	30	30	30
Tư thế bất thường khi di chuyển	Bình thường		0	0	0	0	0
	Yếu/Nằm trên giường/Bất động		10	10	10	10	10
	Không thăng bằng		20	20	20	20	20
Tình trạng tinh thần	Định hướng được bản thân		0	0	0	0	0
	Quên, lú lẫn		15	15	15	15	15
Tổng điểm							

Chấm điểm và quy định mức độ nguy cơ: Điểm số được cộng và ghi nhận trong hồ sơ người bệnh. Xác định mức độ nguy cơ và đề xuất hướng can thiệp.

Mức độ nguy cơ	Điểm nguy cơ té ngã Morse	Hành động
Nguy cơ thấp	0 – 24	Điều dưỡng áp dụng “Quy định chăm sóc người bệnh có nguy cơ té ngã”
Nguy cơ trung bình	25 – 44	
Nguy cơ cao	≥ 45	

- Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu... được làm tại khoa Huyết học và khoa Hóa sinh bệnh viện Bạch Mai, với các giá trị tham chiếu chuẩn theo khuyến cáo.

- Đánh giá mức độ hoạt động bệnh bằng chỉ số hoạt động bệnh DAS28 – CRP

2.3. Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê thường dùng trong y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (N = 51)

Đặc điểm		$\bar{x} \pm Sd$	N(%)
Tuổi		59.2 ± 11.006	
Giới	Nam		5 (9,8%)
	Nữ		46 (90,2%)
Nơi sống	Nông thôn		34 (66,3%)
	Thành thị		17 (37,15%)
Tiền sử bệnh lý phối hợp	Tăng huyết áp		13 (42,8%)
	Đái tháo đường		14 (40%)

	Loãng xương		5 (14,3%)
	Suy tim		1 (2,85%)
	Suy thận		1 (2,85%)
Thời gian mắc bệnh (năm)		4,75 ± 5,1	
Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)		14,09 ± 15,42	
Số khớp đau		9 ± 7.5	
Số khớp sưng		7.37 ± 7.33	
Điểm VAS		4.94 ± 1.41	
DAS28 - CRP		3.7549 ± 1.36	
CRP.hs (mg/L)		4.778 ± 5.75	

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 59.2 ± 11.006 , trong đó tỷ lệ nữ/nam là 9,2/1, bệnh nhân chủ yếu sống ở nông thôn, thời gian mắc bệnh trung bình là 4,7 năm. Các bệnh lý phối hợp thường gặp là tăng huyết áp, đái tháo đường. Điểm DAS28 – CRP trung bình là 3.75

2. Điểm nguy cơ té ngã Morse của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 2: Điểm nguy cơ té ngã Morse ở bệnh nhân nghiên cứu (N=51)

Điểm Morse	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Trung bình
Nguy cơ thấp (0-24)	10	19.6	48.14 ± 25.55
Nguy cơ trung bình (25-44)	8	15.69	
Nguy cơ cao (≥45)	33	64.71	

Nhận xét: Điểm MORSE trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 48.14 ± 25.55 (điểm). Có 10 bệnh nhân (19,6%) được phân loại nguy cơ thấp, 8 bệnh nhân (15,69%) nguy cơ trung bình và 33 bệnh nhân (64,71%) nguy cơ cao.

3. Mối liên quan giữa nguy cơ ngã của nhóm đối tượng nghiên cứu với một số đặc điểm của bệnh

Bảng 3. Mối liên quan giữa các đặc điểm nhân khẩu học với nguy cơ ngã theo thang điểm Morse (N=51)

Đặc điểm		Thang điểm Morse						P
		Nguy cơ thấp		Nguy cơ trung bình		Nguy cơ cao		
n	%	n	%	n	%			
Giới	Nam	0	0	1	20	4	80	0.640
	Nữ	10	21.7	7	15.2	29	63.0	
Nhóm tuổi	16-45	3	50	2	33.3	1	16.7	0.127
	46-59	3	15	3	15	14	70	

	≥ 60	4	16	3	12	18	72	
Nơi sống	Nông thôn	8	23.5	7	20.6	19	55.9	0.199
	Thành thị	2	11.8	1	5.9	14	82.4	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về giới, nơi sống và tuổi giữa các nhóm bệnh nhân có nguy cơ ngã khác nhau ($p > 0.05$). Bệnh nhân trên 46 tuổi có nguy cơ ngã cao hơn nhóm 16-45 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$)

Bảng 4 *Mối liên quan giữa các đặc điểm của bệnh với nguy cơ ngã theo thang điểm Morse (N=51)*

Đặc điểm		Thời gian mắc bệnh $\bar{X} \pm SD$ (tháng)	Tổng số khớp đau $\bar{X} \pm SD$	Tổng số khớp sưng $\bar{X} \pm SD$	Thời gian cứng khớp buổi sáng $\bar{X} \pm SD$ (phút)	Mức độ đau (thang điểm VAS) $\bar{X} \pm SD$	DAS28-CRP $\bar{X} \pm SD$	Bệnh lý phổi hợp	
								Có	Không
Thang điểm Morse	Nguy cơ thấp	93.7 $\pm$ 89.29	3.6 $\pm$ 3.24	2.4 $\pm$ 3.72	36 $\pm$ 12.65	3.6 $\pm$ 1.43	2.65 $\pm$ 0.84	2 (5.7%)	8 (50%)
	Nguy cơ trung bình	62.5 $\pm$ 57.77	7.25 $\pm$ 6.04	6 $\pm$ 5.12	37.5 $\pm$ 13.89	4.75 $\pm$ 1.75	3.64 $\pm$ 1.26	4 (11.4%)	4 (25%)
	Nguy cơ cao	48.18 $\pm$ 48.99	11.06 $\pm$ 7.94	9.21 $\pm$ 7.91	42.73 $\pm$ 15.06	5.39 $\pm$ 1.02	4.12 $\pm$ 1.35	29 (82.9%)	4 (25%)
P		0.118	0.015	0.027	0.359	0.001	0.009	0.286	

Nhận xét: Số khớp đau, số khớp sưng, mức độ đau và chỉ số hoạt động bệnh DAS28-CRP giữa các nhóm nguy cơ ngã thấp, trung bình và cao là khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$). Các chỉ số thời gian mắc bệnh, thời gian cứng khớp buổi sáng không có sự khác biệt giữa các nhóm. Bệnh nhân VKDT có bệnh lý phổi hợp kèm theo có nguy cơ ngã cao hơn nhóm không có bệnh kèm theo,

tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu. Theo bảng số 1, nghiên cứu 51 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là

59.2 ± 11.006, trong đó nữ giới chiếm tỷ lệ 90,2%, phù hợp với các kết quả nghiên cứu là viêm khớp dạng thấp thường gặp ở nữ giới, tuổi trung niên. Các đặc điểm về bệnh như số khớp sưng đau, thời gian cứng khớp buổi sáng, mức độ hoạt động bệnh ở các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu trong nước và thế giới, có thể do cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình là 4,75 năm, DAS28 – CRP trung bình là 3,75.

2. Khảo sát mối liên quan giữa nguy cơ ngã và các đặc điểm chung của bệnh.

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thang điểm Morse - một công cụ cụ thể đã được xác định có giá trị lâm sàng để đánh giá nguy cơ té ngã nhằm bảo đảm an toàn cho người bệnh khi nằm viện. Theo nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, 64.71% BN có nguy cơ ngã cao, 15,69% BN có nguy cơ ngã trung bình. 19,6% BN có nguy cơ ngã thấp.

Nghiên cứu của chúng tôi không đánh giá giá trị dự báo của thang điểm Morse mà tập trung phân tích mối liên quan giữa nguy cơ ngã theo thang điểm Morse và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân VKDT như đặc điểm nhân khẩu học, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh, tình trạng bệnh lý phối hợp, dựa trên kết quả các nghiên cứu trước đó về tình trạng ngã và các yếu tố liên quan, cũng như độ nhạy, độ đặc hiệu cao của thang điểm Morse được kiểm chứng qua nhiều nghiên cứu.

Nhiều nghiên cứu trên đối tượng VKDT cho thấy không có sự khác biệt về độ tuổi, tỷ

lệ nữ/nam giữa nhóm bệnh nhân có ngã và không ngã, theo Lương Đình Hạ, Amstrong và cộng sự, Stanmore và cộng sự [4], [5], [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra không có sự khác biệt các đặc điểm nhân khẩu học giữa các nhóm bệnh nhân có nguy cơ ngã khác nhau.

Bảng 4 cho thấy số khớp sưng, số khớp đau, mức độ đau và chỉ số hoạt động bệnh DAS28- CRP là khác nhau giữa các nhóm nguy cơ ngã có ý nghĩa thống kê $p < 0.05$. Các chỉ số thời gian mắc bệnh, thời gian cứng khớp buổi sáng không có sự khác biệt giữa các nhóm. Khi tìm hiểu mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh viêm khớp dạng thấp với ngã, các tác giả cho kết quả khác nhau. Theo Lương Đình Hạ, thời gian mắc bệnh, số khớp sưng, số khớp sưng mức độ đau, mức độ hoạt động bệnh theo DAS28- CRP không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ngã và không ngã [4]. Theo Stanmore mức độ hoạt động bệnh DAS28- CRP liên quan đáng kể đến tăng nguy cơ ngã, trong khi không có mối liên quan giữa ngã và số khớp đau [5]. Ngược lại, kết quả của Furuya lại cho thấy mối liên quan giữa số khớp đau, số khớp sưng với ngã, mà không tìm thấy liên quan với DAS28- CRP [7]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể ảnh hưởng do cách chọn mẫu và cỡ mẫu. Hầu hết các nghiên cứu đều không tìm thấy mối liên quan giữa thời gian mắc bệnh và sự gia tăng nguy cơ ngã.

Nguy cơ ngã cao ở những bệnh nhân có bệnh lý phối hợp cao hơn ở những bệnh nhân

không có bệnh kèm theo, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê

V. KẾT LUẬN

Đánh giá nguy cơ ngã và kiểm soát mức độ hoạt động của bệnh là hai trong những yêu cầu quan trọng để dự phòng ngã ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012), Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, NXB Y học.
2. Brenton-Rule A., Dalbeth N., Bassett S., et al. (2015). The incidence and risk factors for falls in adults with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, **44**(4), 389–398.
3. Morse J.M., Black C., Oberle K., et al. (1989). A prospective study to identify the fall-prone patient. *Soc Sci Med* 1982, **28**(1), 81–86.
4. Lương Đình Hạ (2020). Nghiên cứu tình trạng ngã và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, Đại học Y Hà Nội.
5. Aranda-Gallardo M., Morales-Asencio J.M., Canca-Sanchez J.C., et al. (2013). Instruments for assessing the risk of falls in acute hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res*, **13**, 122.
6. Armstrong C., Swarbrick C.M., Pye S.R., et al. (2005). Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, **64**(11), 1602–1604.
7. Furuya T., Yamagiwa K., Ikai T., et al. (2009). Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, **28**(11), 1325–1330.

KHẢ NĂNG ÁP DỤNG BỘ CÂU HỎI CQR5 TRONG ĐÁNH GIÁ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Phạm Hoài Thu^{1,2}, Phạm Thị Hiền¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá khả năng áp dụng bộ câu hỏi CQR5 phiên bản tiếng việt và bước đầu khảo sát tỉ lệ tuân thủ điều trị ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bằng bộ câu hỏi CQR5. **Đối tượng và phương pháp:** 90 bệnh nhân chẩn đoán Viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 có thời gian điều trị > 6 tháng được khảo sát tuân thủ điều trị bằng bộ câu hỏi CQR5. **Kết quả:** Bộ câu hỏi CQR5 có tính ứng dụng cao trong việc đánh giá tuân thủ điều trị ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với hệ số Crohn's bach alpha 0,933 và các yếu tố trong bộ câu hỏi đều phù hợp với giá trị là 0,87 ($p < 0,001$) dựa trên thước đo Kaiser-Meyer-Olkin. Tỉ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị trong nghiên cứu là 47,8%. Người bệnh điều trị bằng thuốc sinh học có tỉ lệ tuân thủ cao hơn so với người bệnh điều trị DMARDs cổ điển với $p < 0.05$. Chưa nhận thấy mối tương quan giữa giới tính, tuổi, nghề nghiệp và thời gian mắc bệnh với mức độ tuân thủ điều trị. **Kết luận:** CQR5 phiên bản tiếng việt là công cụ đơn giản và có tính ứng dụng cao trong việc đánh giá tuân thủ điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp; bộ câu hỏi CQR5; tuân thủ điều trị.

SUMMARY

APPLICATION OF CQR5 QUESTIONS IN EVALUATE TREATMENT ADHERENCE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Objectives: To evaluate the applicability of the Vietnamese version of the CQR5 questionnaire and initially investigate adherence to treatment in patients with rheumatoid arthritis using the CQR5 questionnaire. **Subjects and methods:** 90 patients diagnosed with rheumatoid arthritis according to ACR/EULAR 2010 criteria with treatment duration > 6 months were surveyed for treatment adherence using the CQR5 questionnaire. **Results:** The CQR5 questionnaire has high applicability in assessing treatment adherence in rheumatoid arthritis patients with Crohn's bach alpha coefficient of 0,933 and the factors in the questionnaire are consistent with the value of 0,87 ($p < 0,001$) based on the Kaiser-Meyer-Olkin measure. The rate of patients who adhered to treatment in the study was 47.8%. Patients treated with biologic drugs had a higher adherence rate than patients treated with DMARDs ($p < 0.05$). No correlation was found between gender, age, occupation, and duration of disease with the degree of treatment adherence. **Conclusion:** CQR5 Vietnamese version is a simple and highly applicable tool for assessing treatment adherence in rheumatoid arthritis patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, CQR5 questionnaire, treatment adherence

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoài Thu

Email: phamhoaitu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 7.6.2022

Ngày duyệt bài: 8.6.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh khớp mạn tính hay gặp nhất trong các bệnh lý cơ xương khớp với tỷ lệ mắc bệnh khoảng 0,5- 1% dân số một số nước châu Âu và khoảng 0,17 – 0,3% ở các nước châu Á [7]. Mục tiêu điều trị viêm khớp dạng thấp là kiểm soát quá trình viêm khớp, phòng ngừa huỷ khớp, bảo vệ chức năng khớp và nâng cao chất lượng cuộc sống. Quá trình điều trị bệnh là lâu dài, thậm chí suốt đời dựa trên nguyên tắc số nhóm thuốc và liều thuốc tối thiểu có hiệu quả. Người bệnh không tuân thủ điều trị là một thách thức lớn trong thực hành lâm sàng, làm giảm hiệu quả điều trị, gia tăng chi phí y tế và tỉ lệ tàn tật của bệnh viêm khớp dạng thấp. Hiện nay, tại Việt Nam và trên thế giới vẫn chưa có bộ câu hỏi nào được coi là tiêu chuẩn vàng để đánh giá và theo dõi sự tuân thủ điều trị ở người bệnh. Trên thế giới, bộ câu hỏi được sử dụng nhiều nhất để đánh giá sự tuân thủ trong điều trị VKDT là CQR, được phát triển lần đầu vào năm 1999 bởi De Klerk và cộng sự với 19 câu hỏi [2]. Năm 2013, Jonh Done và Adam Young đã nghiên cứu trên một phiên bản rút gọn với 5/19 câu hỏi trong CQR19 và cho thấy CQR5 có giá trị tương đương trong việc phân loại bệnh nhân ở các mức độ tuân thủ nhưng nhanh chóng và dễ dàng áp dụng rộng rãi tại các cơ sở y tế mà không tạo gánh nặng cho bệnh nhân hay các nhà nghiên cứu [4]. Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị ở các bệnh nhân VKDT, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào áp dụng bộ câu hỏi CQR5 đánh giá tuân thủ điều trị ở người bệnh VKDT. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu đánh giá khả năng áp dụng bộ câu hỏi CQR5 và khảo sát tỷ lệ tuân thủ điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

Gồm 90 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 với thời gian mắc bệnh trên 6 tháng đến khám và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 08 năm 2021 đến tháng 4 năm 2022. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn tâm thần hoặc có rối loạn chức năng nhận thức, không có khả năng đọc và hiểu bảng câu hỏi, đang mắc các bệnh lý nghiêm trọng như đột quỵ, nhồi máu cơ tim cấp, ung thư giai đoạn muộn và bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang

Đánh giá khả năng sử dụng bộ câu hỏi CQR5 phiên bản Tiếng Việt được thực hiện qua 2 bước. Bước 1, dịch xuôi và ngược bộ câu hỏi, chuẩn ngôn ngữ phù hợp chuyên môn và văn hoá dưới sự đánh giá của chuyên gia cơ xương khớp và chuyên gia tâm lý. Bước 2 đánh giá độ tin cậy của bộ câu hỏi CQR5 phiên bản tiếng Việt vừa dịch sử dụng hệ số Cronbach's Alpha và đánh giá giá trị của các câu hỏi riêng lẻ qua thước đo Kaiser-Meyer-Olkin.

Theo Hair và CS (2006) đưa ra quy tắc đánh giá về hệ số Cronbach's Alpha như sau:

- < 0,6: Thang đo nhân tố là không phù hợp.
- 0,6 – 0,7: Chấp nhận được với các nghiên cứu mới.
- 0,7 – 0,8: Chấp nhận được.
- 0,8 – 0,95: Tốt
- > 0,95: Chấp nhận được nhưng không tốt, nên xem xét các biến quan sát có thể có

hiện tượng “trùng biến”.

Tất cả các bệnh nhân đều được hỏi bệnh và khám bệnh theo một mẫu bệnh án thống nhất bao gồm các đặc điểm về nhân trắc học, đặc điểm về bệnh, trả lời các câu hỏi trong bộ CQR5.

Khả năng tuân thủ được tính theo công thức[4]:

$$D0 = -27,611 + 4,407*Q1 + 0,939*Q2 + 6,101*Q3 + 2,366*Q4 + 2,531*Q5$$

$$\text{➤ } D1 = -33,304 + 2,801*Q1 + 5,008*Q2 + 6,471*Q3 + 1,215*Q4 + 3,252*Q5$$

- $D0 > D1$: Không tuân thủ.

- $D0 < D1$: Tuân thủ.

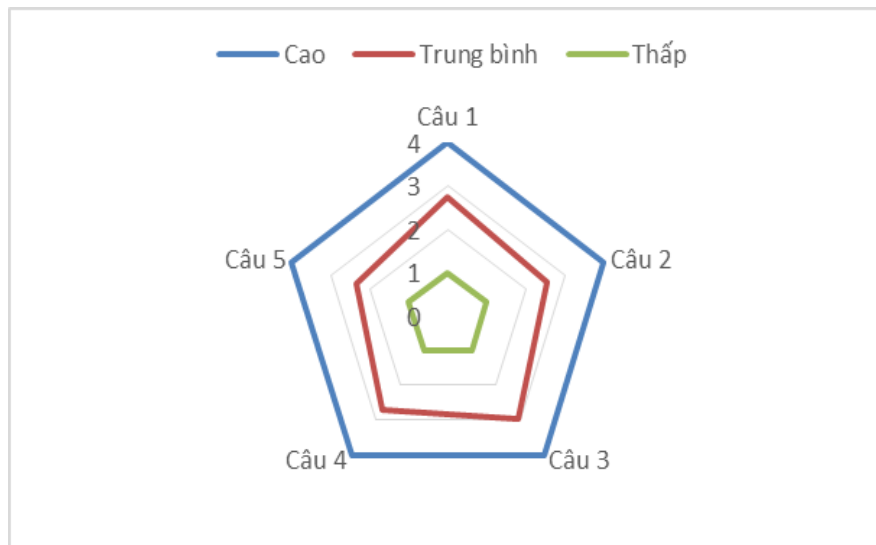
3.Xử lý số liệu. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng thuật toán tính hệ số Cronbach's Alpha. Tìm tương quan đơn biến (tìm r đơn biến) giữa hai biến. Các giá trị trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn được ứng dụng để tính các thông số thực nghiệm. Sử dụng thuật toán T-test để đánh giá và so sánh các thông số thực nghiệm. Sử dụng thuật toán χ^2 để so sánh sự khác biệt về tỷ lệ phần trăm. So sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III.KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.2: Hệ số Cronbach's alpha của bộ câu hỏi CQR5 (n = 90 BN)

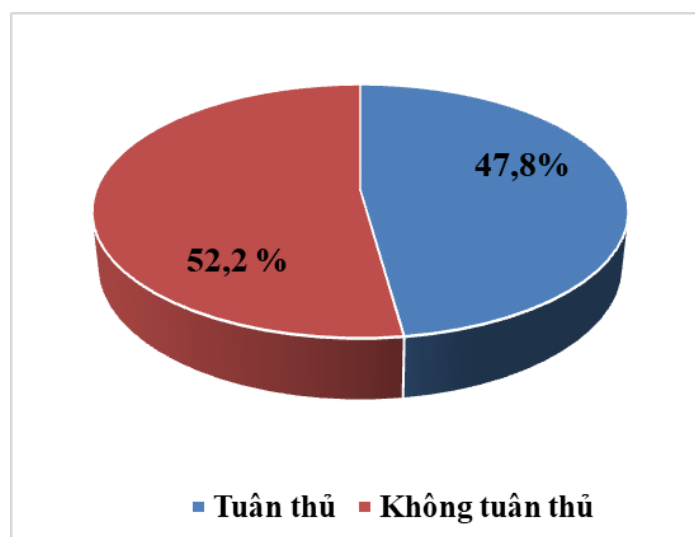
Câu hỏi	Tương quan biến tổng	Hệ số Cronbach's alpha từng yếu tố
Hệ số Cronbach's alpha	0,933	
1.Tôi dùng thuốc để ít gặp các vấn đề về sức khỏe hơn	0,805	0,922
2.Tôi chắc chắn không quên dùng thuốc được kê	0,879	0,907
3.Tôi luôn cất tất cả các loại thuốc ở cùng một nơi để không quên thuốc	0,759	0,932
4.Tôi dùng thuốc vì tôi hoàn toàn tin tưởng vào bác sĩ	0,923	0,899
5.Tôi tuân thủ nghiêm theo các chỉ dẫn của bác sĩ	0,830	0,928

Nhận xét: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phiên bản tiếng Việt của bộ câu hỏi CQR5 đáng tin cậy và hợp lệ với hệ số Cronbach's alpha chung cho cả bộ câu hỏi là 0,933; giá trị tương quan biến tổng đều lớn hơn 0,4. Các yếu tố trong bộ câu hỏi đều phù hợp với giá trị là 0,87 ($p < 0,001$) dựa trên thước đo Kaiser-Meyer-Olkin.



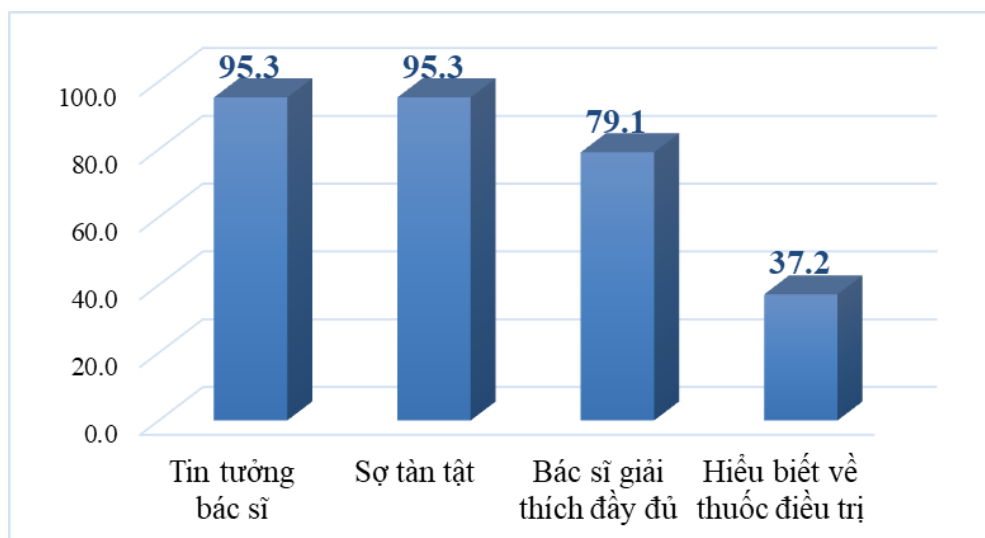
Biểu đồ 3.1. Mức độ tuân thủ điều trị theo điểm CQR5 (n = 90 BN)

Nhận xét: Sử dụng biểu đồ Radar để biểu diễn mức độ tuân thủ điều trị nhận thấy câu hỏi ảnh hưởng lớn nhất đến việc tuân thủ là “Tôi luôn cất tất cả các loại thuốc ở cùng một nơi để không quên thuốc”, và mức độ tuân thủ thấp nhất được thể hiện qua câu hỏi “Tôi tuân thủ nghiêm theo chỉ dẫn của bác sĩ”.



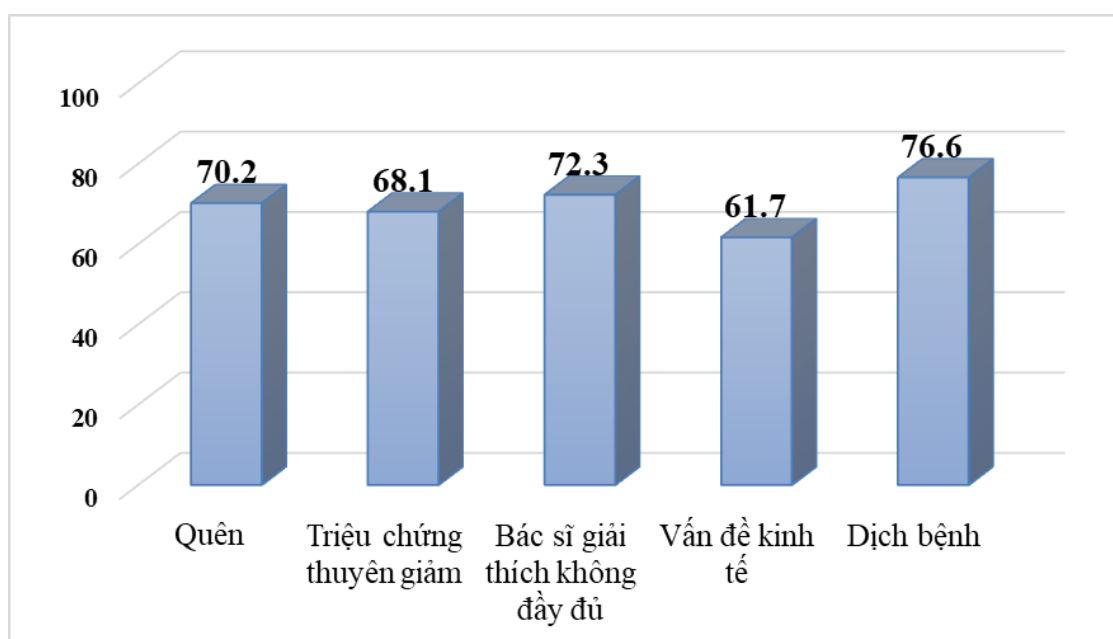
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ tuân thủ điều trị của nhóm nghiên cứu (n = 90 BN)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tuân thủ điều trị là 47,8%.



Biểu đồ 3.3. Lý do tuân thủ điều trị (n = 43 BN)

Nhận xét: Tin tưởng vào bác sĩ và sợ tàn tật là những lí do chính khiến các bệnh nhân tuân thủ với cùng tỉ lệ 95,3%. 79,1% số bệnh nhân có tuân thủ được bác sĩ tư vấn đầy đủ và 37,2% là có hiểu biết về các thuốc điều trị.



Biểu đồ 3.4. Lý do không tuân thủ điều trị (n = 47BN)

Nhận xét: Có 52,2% số bệnh nhân không tuân thủ điều trị với một số nguyên nhân chính như quên uống thuốc, thấy các triệu chứng thuyên giảm nên tự dừng thuốc, bác sĩ giải thích không đầy đủ, vấn đề kinh tế và do dịch Covid-19 .

Bảng 3.3. Một số yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị ở bệnh nhân VKDT (n = 90)

Đặc điểm		Tuân thủ (%)	Không tuân thủ (%)	P
Giới tính	Nữ	50,7	49,3	0,266
	Nam	33,3	66,7	
Tuổi	< 40	42,9	57,1	0,852
	40 – 65	47,5	52,5	
	> 65	52,9	47,1	
Nghề nghiệp	Lao động chân tay	43,4	56,6	0,393
	Trí óc	54,1	45,9	
Thời gian mắc bệnh	< 1 năm	50	50	0,459
	1 – 5 năm	41,7	58,3	
	> 5 năm	55	45	
Dùng thuốc sinh học	Có	64,1	35,9	0,006
	Không	35,3	64,7	

Nhận xét: Bệnh nhân điều trị thuốc sinh học có tỉ lệ tuân thủ điều trị cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân điều trị DMARD kinh điển ($p < 0,05$). Chưa nhận thấy mối tương quan giữa giới tính, tuổi, nghề nghiệp và thời gian mắc bệnh với mức độ tuân thủ điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Viêm khớp dạng thấp là bệnh lý mạn tính với các tổn thương không chỉ tại khớp mà ở nhiều cơ quan đòi hỏi một quá trình điều trị và theo dõi lâu dài thậm chí là suốt đời. Việc tuân thủ dùng thuốc là yếu tố quyết định đến hiệu quả điều trị. Có nhiều bộ câu hỏi đã được nghiên cứu và sử dụng để đánh giá sự tuân thủ điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Ra đời từ năm 2013 đến nay, bộ câu hỏi CQR5 đã chứng minh được độ tin cậy và tính hiệu lực cao trong việc đánh giá tuân thủ điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, được dịch ra nhiều ngôn ngữ và sử dụng rộng rãi trong nhiều nghiên cứu tại nhiều quốc gia. CQR5 phiên bản tiếng việt gồm 5 câu hỏi được dịch xuôi, dịch ngược với sự đánh giá và sửa chữa của các chuyên gia ngoại ngữ

và cơ xương khớp: Tôi dùng thuốc để ít gặp các vấn đề về sức khỏe hơn; tôi chắc chắn không quên dùng thuốc được kê; tôi luôn cất tất cả các loại thuốc ở cùng một nơi để không quên thuốc; tôi dùng thuốc vì tôi hoàn toàn tin tưởng vào bác sĩ; tôi tuân thủ nghiêm theo các chỉ dẫn của bác sĩ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bộ câu hỏi CQR5 cũng cho thấy tính ứng dụng cao và dễ sử dụng với chỉ số Cronbach's alpha là 0,93, tỷ lệ ở các câu hỏi riêng lẻ từ 0,805 đến 0,923 (bảng 3.1).

Theo định nghĩa của Tổ chức y tế thế giới: “Tuân thủ điều trị là mức độ hành vi của bệnh nhân trong việc sử dụng thuốc, tuân theo chế độ ăn uống và/hoặc thay đổi lối sống tương ứng với các khuyến cáo từ nhân viên y tế” [1]. Tuân thủ điều trị có tác động quan trọng đến hiệu quả điều trị và bị ảnh

hưởng bởi nhiều yếu tố bao gồm sự nhận thức về bệnh tật, chi phí điều trị cũng như những tác dụng không mong muốn của thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tuân thủ điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo bộ câu hỏi CQR5 là 47.8% (biểu đồ 3.1), thấp hơn so với một số nghiên cứu trên thế giới. Theo nghiên cứu của Fernandez và cộng sự tại Tây Ban Nha vào năm 2020 sử dụng bộ câu hỏi CQR5, tỉ lệ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tuân thủ điều trị là 79% [6]. Điều này có thể lí giải do trình độ hiểu biết về bệnh tật của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế, điều kiện kinh tế thấp cũng như sự xuất hiện của nhiều loại thuốc không rõ nguồn gốc, trong khi nghiên cứu của Fernandez thực hiện tại Tây Ban Nha là một đất nước có nền kinh tế phát triển.

Theo biểu đồ 3.3, sự tin tưởng vào bác sĩ và sợ tàn tật là những yếu tố chính (95,3%) quyết định sự tuân thủ điều trị. Ngoài ra, hiệu quả giao tiếp giữa các nhà lâm sàng và bệnh nhân (79,1%) cũng đóng một vai trò quan trọng trong sự tuân thủ điều trị. Điều này cũng đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu trên thế giới. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu không tuân thủ điều trị bởi sự phối hợp của nhiều lí do khác nhau trong đó dịch Covid 19 là nguyên nhân chiếm tỉ lệ cao nhất với 76,6% (biểu đồ 3.4), khác với nguyên do chính là vấn đề kinh tế trong nghiên cứu của Hendra Goh và cộng sự năm 2017 [3]. Sự khác biệt rõ rệt này là do nghiên cứu được thực hiện trong khoảng thời gian đại dịch Covid 19 bùng phát mạnh tại Việt Nam.

Theo bảng 3.2, tỉ lệ tuân thủ điều trị ở nữ giới là 50,7%, cao hơn so với nam giới (33,3%), tuy nhiên tỷ lệ này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Kết quả này cũng tương tự với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của Carlos Marras và cộng sự năm 2017 [5] hay nghiên cứu của Junfei Xia và cộng sự năm 2016 [8]. Thời gian mắc bệnh cũng là một trong những yếu tố có ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 5 năm có tỉ lệ tuân thủ là 55%, cao hơn bệnh nhân mắc bệnh dưới 5 năm (bảng 3.2). Điều này có thể được lí giải do những bệnh nhân mắc bệnh lâu đã có những hiểu biết nhất định về bệnh tật, sợ biến chứng, sợ tàn tật trong khi những người mới mắc bệnh thường có tâm lí chủ quan hoặc thử các phương pháp điều trị được cho là rẻ và hiệu quả như sử dụng các thuốc không rõ nguồn gốc. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) có thể do số lượng bệnh nhân thu thập được trong nghiên cứu chưa đủ lớn.

Bảng 3.2 cho thấy người bệnh điều trị thuốc sinh học có tỉ lệ tuân thủ cao (64,1%) so với người bệnh chỉ điều trị DMARD kinh điển có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$), có thể bởi họ đã trải qua một thời gian dài điều trị thuốc cơ bản kém đáp ứng trong khi hiệu quả với thuốc sinh học có thể thấy rõ rệt ngay từ những lần điều trị đầu tiên. Họ cũng được các bác sĩ tư vấn kĩ lưỡng hơn khi quyết định dùng thuốc sinh học với phác đồ điều trị rõ ràng cùng với chi phí điều trị tương đối cao khiến họ ý thức được sự cần thiết của việc tuân thủ trong quá trình điều trị bệnh.

V. KẾT LUẬN

CQR5 phiên bản tiếng việt là phương pháp đơn giản và có tính ứng dụng cao trong việc đánh giá tuân thủ điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với hệ số Cronh's bach alpha là 0,933 và các nhân tố trong bộ câu hỏi đều phù hợp với giá trị là 0,87 ($p < 0,001$) dựa trên thước đo Kaiser-Meyer-Olkin. Tỷ lệ tuân thủ điều trị viêm khớp dạng thấp trong nghiên cứu là 47.3% thấp hơn so với nhiều nghiên cứu trên thế giới do trình độ hiểu biết về bệnh tật, vấn đề dịch bệnh, gánh nặng kinh tế cũng như thiếu sự giải thích đầy đủ của nhân viên y tế với người bệnh. Tỷ lệ tuân thủ ở các bệnh nhân điều trị thuốc sinh học cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không dùng thuốc sinh học ($p < 0.05$). Chưa nhận thấy mối tương quan giữa giới tính, tuổi, nghề nghiệp và thời gian mắc bệnh với mức độ tuân thủ điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brown, M. T. and Bussell, J. K. (2011)**, "Medication adherence: WHO cares?", *Mayo Clin Proc.* 86(4), pp. 304-14.
2. **De Klerk, E., et al. (1999)**, "Development of a questionnaire to investigate patient compliance with antirheumatic drug therapy", *J Rheumatol.* 26(12), pp. 2635-41.
3. **Goh, H., et al. (2017)**, "A systematic review of the barriers affecting medication adherence in patients with rheumatic diseases", *Rheumatol Int.* 37(10), pp. 1619-1628.
4. **Hughes, L. D., Done, J., and Young, A. (2013)**, "A 5 item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) successfully identifies low adherence to DMARDs", *BMC Musculoskelet Disord.* 14, p. 286.
5. **Marras, C., et al. (2017)**, "Identification of patients at risk of non-adherence to oral antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis using the Compliance Questionnaire in Rheumatology: an ARCO sub-study", *Rheumatol Int.* 37(7), pp. 1195-1202.
6. **Pombo-Suarez, M., Maneiro Fernandez, J. R., and Gomez-Reino, J. J. (2021)**, "Adherence to Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis from Spain", *Patient Prefer Adherence.* 15, pp. 111-117.
7. **Sacks, J. J., Luo, Y. H., and Helmick, C. G. (2010)**, "Prevalence of specific types of arthritis and other rheumatic conditions in the ambulatory health care system in the United States, 2001-2005", *Arthritis Care Res (Hoboken).* 62(4), pp. 460-4.
8. **Xia, Y., et al. (2016)**, "Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis", *Patient Prefer Adherence.* 10, pp. 735-42.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA HLA-B27 VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP CỘT SỐNG

Nguyễn Thị Thanh Vân¹, Nguyễn Văn Hùng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ HLA-B27 ở bệnh nhân viêm khớp cột sống và mối liên quan giữa HLA-B27 với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp cột sống. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Dữ liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án của 52 bệnh nhân viêm khớp cột sống đến khám và điều trị tại trung tâm cơ xương khớp và khoa khám bệnh bệnh, khoa khám bệnh theo yêu cầu bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2019 đến tháng 2/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ HLA-B27 dương tính ở bệnh nhân Viêm khớp cột sống trong nhóm nghiên cứu chiếm 67,3%. Trong đó, tỷ lệ HLA-B27 dương tính ở nhóm bệnh nhân Viêm cột sống dính khớp cao nhất chiếm 91,7%. Nhóm bệnh nhân viêm khớp cột sống có HLA-B27 dương tính hay gặp các triệu chứng đau lưng hơn trong khi nhóm bệnh nhân HLA-B27 âm tính lại hay gặp các triệu chứng đau khớp ngoại vi (đau khớp, viêm ngón, viêm điểm bám gân) hơn. Không có sự khác biệt về tuổi chẩn đoán, thời gian chẩn đoán bệnh giữa 2 nhóm bệnh nhân HLA-B27 âm tính, dương tính.

Từ khóa: Viêm khớp cột sống, HLA-B27

SUMMARY

THE ASSOCIATION BETWEEN HLA-B27 AND CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS

Objective: To determine the prevalence of HLA-B27 in patients with spondyloarthritis and the association between HLA-B27 and clinical manifestation, subclinical characteristics in spondylitis patients. **Subjects and method:** Data were collected from medical records of 52 patients with spondyloarthritis who visited and treated at the Rheumatology Department, Outpatient Department and Outpatient Department for required services of Bach Mai hospital from January 2019 to February 2022. **Results:** Of all the individuals, 67,3% were positive for HLA-B27. Patients with ankylosing spondylitis had the highest HLA-B27 positivity rate of 91,7%. The HLA-B27-positive spondylitis patients were more likely to experience back pain symptoms, while the HLA-B27-negative spondylitis patients tended to experience peripheral pain symptoms (including arthralgia, dactylitis, and enthesitis). There was no difference in diagnostic age and diagnostic time between two groups of HLA-B27-negative and positive patients.

Key words: Spondyloarthritis, HLA-B27

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp cột sống là nhóm bệnh huyết thanh âm tính với các yếu tố dạng thấp, liên quan chặt chẽ với kháng nguyên bạch cầu HLA-B27¹. Viêm khớp cột sống gồm: Viêm cột sống dính khớp, viêm khớp vảy nến,

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai, Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Vân
Email: thanhvan020296@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 5.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.6.2022

viêm khớp phản ứng, bệnh khớp liên quan đến bệnh viêm ruột, và các bệnh khớp cột sống không xác định.

Cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp cột sống chưa rõ ràng, các yếu tố thuận lợi gây bệnh bao gồm nhiễm khuẩn, yếu tố di truyền liên quan đến HLA-B27, tính chất gia đình. Trước đây để chẩn đoán bệnh người ta dựa vào tiêu chuẩn New York, sau đó tiêu chuẩn Amor và ESSG để cải thiện độ nhạy trong chẩn đoán bệnh. Năm 2009, Tiêu chuẩn ASAS 2009 ra đời, làm tăng khả năng chẩn đoán ở những bệnh nhân không có tổn thương khớp cùng chậu trên phim xquang. HLA-B27 là kháng nguyên bề mặt MHC lớp I, mã hóa bởi locus B trên NST số 6². Xét nghiệm HLA-B27 bằng kỹ thuật Flow cytometry đơn giản, kháng thể đơn dòng HLA-B27 có gắn chất huỳnh quang sẽ kết hợp với kháng nguyên bề mặt HLA-B27, nhờ máy Flow cytometry phát hiện có hay không có HLA-B27.

Tại Việt Nam chưa có một nghiên cứu nào về tỷ lệ HLA-B27 trong nhóm bệnh nhân viêm khớp cột sống và mối liên quan của HLA-B27 với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong nhóm bệnh nhân này. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: Xác định tỷ lệ HLA-B27 ở bệnh nhân viêm khớp cột sống và mối liên quan giữa HLA-B27 với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp cột sống tại khoa cơ xương khớp, khoa khám bệnh, khoa khám bệnh theo yêu cầu bệnh viện Bạch Mai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại trung tâm cơ xương khớp, khoa khám bệnh, khoa khám bệnh theo yêu cầu bệnh viện Bạch Mai
- **Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả các

bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán viêm khớp cột sống theo tiêu chuẩn ASAS 2009 từ tháng 1/2019 đến tháng 2/2022

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu: hồi cứu và mô tả cắt ngang hồ sơ bệnh án của bệnh nhân viêm khớp cột sống đến khám và điều trị tại trung tâm cơ xương khớp, khoa khám bệnh, khoa khám bệnh theo yêu cầu bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2019 đến tháng 2/2022.

- Chọn mẫu thuận tiện, n=52 bệnh nhân
- Các chỉ số nghiên cứu
- + Xét nghiệm HLA-B27 bằng kỹ thuật Flow cytometry phát hiện có hay không có HLA-B27
- + Đặc điểm nhân trắc học của người bệnh
- + Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mức độ hoạt động bệnh theo ASDAS-CRP
- Phân tích xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20,0 để thực hiện thuật toán thống kê: tính phần trăm, trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu và mô tả cắt ngang hồ sơ của 52 bệnh nhân đến khám và điều trị tại trung tâm cơ xương khớp, khoa khám bệnh, khoa khám bệnh theo yêu cầu bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2019 đến tháng 2/2022

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu như sau: Tỷ lệ nam giới chiếm 69,2%, tuổi trung bình là $34,25 \pm 12,44$ (tuổi), thời gian chẩn đoán bệnh trung bình $19,8 \pm 25,4$ (tháng), tiền sử gia đình thế hệ 1 có mắc bệnh viêm khớp cột sống chiếm 7,7% (4/52) trong đó chủ yếu là viêm cột sống dính khớp.

2. Tỷ lệ HLA-B27 ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu và mối liên quan của HLA-B27 với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp cột sống

Bảng 1: Tỷ lệ bệnh nhân viêm khớp cột sống mang gen HLA-B27

	HLA-B27 dương tính	HLA-B27 âm tính
Số bệnh nhân (n=52)	35	17
Tỷ lệ (%)	67,3%	32,7%
Viêm cột sống dính khớp	91,7% (n= 22)	8,3% (n= 2)
Viêm khớp vảy nến	28,6% (n= 4)	71,4% (n= 10)
Viêm khớp phản ứng	20% (n= 1)	80% (n= 4)
Viêm khớp cột sống thể ngoại vi khác	89% (n= 8)	11% (n= 1)

Nhận xét: Tỷ lệ HLA-B27 dương tính ở bệnh nhân viêm khớp cột sống chiếm 67,3%

Tỷ lệ HLA-B27 dương tính cao nhất ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp chiếm 91,7%, và tỷ lệ HLA-B27 dương tính thấp nhất ở nhóm bệnh nhân viêm khớp phản ứng chiếm 20%

Bảng 2: Mối liên quan HLA-B27 với thời gian chẩn đoán bệnh

Đặc điểm X ± SD	HLA-B27 dương tính	HLA – B27 âm tính	p
Tuổi khởi phát (năm)	31,8 ± 13,41	34,2 ± 11,04	0,3
Tuổi chẩn đoán (năm)	33,14 ± 13,15	36,5 ± 10,86	0,36
Thời gian chẩn đoán (tháng)	15,89 ± 19,84	27,88 ± 33,45	0,3

Nhận xét: Nhóm bệnh viêm khớp cột sống tuổi khởi phát ở nhóm HLA-B27 dương tính là 31,8 ± 13,41 (tuổi), nhóm HLA-B27 âm tính là 34,2 ± 11,04 (tuổi). Thời gian chẩn đoán của nhóm HLA-B27 dương tính là 15,89 ± 19,84 (tháng), nhóm âm tính là 27,88 ± 33,45 (tháng).

Bảng 3: Mối liên quan HLA-B27 với các đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng		HLA-B27		
		Dương tính	Âm tính	p
Đặc điểm các khớp trục	Đau mông	17%	12%	1,0
	Đau cột sống thắt lưng	57%	18%	0,007
	Đau cổ	23%	6%	0,24
Đặc điểm các khớp ngoại vi	Đau khớp	51%	94%	0,002
	Viêm ngón	26%	59%	0,02
	Viêm điểm bám gân	23%	59%	0,011

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân viêm khớp cột sống, tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau cột sống ở nhóm bệnh nhân HLA-B27 dương tính chiếm 57%, cao hơn nhóm bệnh nhân HLA-B27 âm tính chiếm 18% (p=0,007). Ở nhóm bệnh nhân viêm khớp cột sống có HLA-B27 âm tính biểu hiện các triệu chứng ở khớp ngoại vi (đau khớp, viêm ngón, viêm điểm bám gân) có tỷ lệ cao hơn so với nhóm bệnh có HLA-B27 dương tính.

Bảng 4: Mối liên quan HLA-B27 với đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm $\bar{X} \pm SD$	HLA-B27 dương tính	HLA-B27 âm tính	P
CRP (mg/dl)	9,52 $\pm$ 5,4	8,99 $\pm$ 8,05	0,78

Nhận xét: CRP trung bình của nhóm HLA-B27 dương tính 9,52 mg/dl, của nhóm âm tính là 8,99 mg/dl, không có sự khác biệt về chỉ số CRP giữa 2 nhóm.

Bảng 5: Mối liên quan HLA-B27 với mức độ hoạt động bệnh

Đặc điểm $\bar{X} \pm SD$	HLA-B27 dương tính	HLA-B27 âm tính	P
ASDAS-CRP	4,19 ($\pm$ 0,7)	3,66 ($\pm$ 0,7)	0,018

Nhận xét: Tại thời điểm chẩn đoán, cả 2 nhóm âm tính và dương tính đều có mức độ hoạt động bệnh rất nặng, trong đó nhóm HLA – B27 dương tính có chỉ số ASDAS-CRP cao hơn nhóm HLA-B27 âm tính ($p=0,018$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi tiến hành dựa trên 52 bệnh nhân đến khám và điều trị tại trung tâm cơ xương khớp, khoa khám bệnh, khoa khám bệnh theo yêu cầu bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2019 đến tháng 2/2022.

Đặc điểm của bệnh nhân viêm khớp cột sống sống ở nhóm đối tượng nghiên cứu: Viêm khớp cột sống gặp chủ yếu ở đối tượng nam giới chiếm 69,2%, tuổi khởi phát $32,6 \pm 12,6$ (tuổi), tuổi chẩn đoán $34,25 \pm 12,44$ (tuổi), thời gian chẩn đoán bệnh kéo dài $19,8 \pm 25,43$ (tháng)³. Đặc điểm này của nhóm đối tượng nghiên cứu được giải thích là do xét nghiệm chẩn đoán sớm bệnh viêm khớp cột sống chỉ có ở những bệnh viện lớn nên làm kéo dài thời gian chẩn đoán của bệnh nhân.

Tỷ lệ HLA-B27 dương tính trong 52 bệnh nhân nghiên cứu chiếm 67,3%, trong đó tỷ lệ HLA-B27 dương tính cao nhất ở những bệnh nhân viêm cột sống dính khớp, và dương tính thấp nhất ở nhóm bệnh nhân viêm khớp phản ứng¹ (**Bảng 1**)

Mối liên quan giữa HLA-B27 với thời gian chẩn đoán bệnh (**Bảng 2**), chúng tôi quan sát thấy không có sự khác biệt về tuổi

khởi phát bệnh giữa 2 nhóm: nhóm bệnh nhân HLA-B27 dương tính có tuổi khởi phát bệnh là $31,8 \pm 13,14$ (tuổi), nhóm âm tính là $34,2 \pm 11,04$ (tuổi), ($p = 0,3$), với khoảng tin cậy 95%. Không có sự khác biệt về thời gian chẩn đoán bệnh giữa 2 nhóm bệnh nhân HLA-B27 dương tính chiếm $15,89 \pm 13,15$ (tháng), của nhóm âm tính là $27,88 \pm 33,45$ (tháng), ($p = 0,3$) với khoảng tin cậy 95%. Không có sự khác biệt tuổi chẩn đoán bệnh giữa 2 nhóm: Ở nhóm dương tính tuổi chẩn đoán bệnh là $33,14 \pm 13,15$ (tuổi), ở nhóm âm tính tuổi chẩn đoán bệnh $36,5 \pm 10,86$ (tuổi), ($p = 0,36$) độ tin cậy 95%⁴.

Mối liên quan giữa HLA-B27 với đặc điểm lâm sàng bệnh viêm khớp cột sống (**Bảng 3**). Với các triệu chứng lâm sàng ở khớp trục, hầu như không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân HLA-B27 âm tính và dương tính, trong đó chỉ có tỷ lệ đau cột sống thắt lưng ở nhóm bệnh nhân HLA-B27 dương tính chiếm 57% cao hơn ở nhóm âm tính 18%, ($p= 0,007$) với độ tin cậy 95%. Trong khi với các triệu chứng lâm sàng ở khớp ngoại vi hay gặp hơn ở nhóm bệnh nhân HLA-B27 âm tính: Tỷ lệ đau các khớp ở nhóm âm tính chiếm 94% cao hơn nhóm

âm tính 51% ($p=0,002$), tỷ lệ viêm ngón ở nhóm âm tính chiếm 59% cao hơn nhóm dương tính 26% ($p=0,02$), tỷ lệ viêm điểm bám gân ở nhóm bệnh nhân âm tính chiếm 59% cao hơn ở nhóm dương tính 23% ($p=0,011$)

Mối liên quan giữa HLA-B27 với đặc điểm cận lâm sàng (**Bảng 4**). CRP trung bình của nhóm HLA-B27 dương tính là 9,52 mg/dl, của nhóm âm tính là 8,99 mg/dl, $p = 0,78$ không có sự khác biệt về chỉ số CRP giữa 2 nhóm với độ tin cậy 95%

Mối liên quan giữa HLA-B27 với mức độ hoạt động bệnh (**Bảng 5**). Chỉ số hoạt động bệnh ASDAS – CRP của nhóm HLA-B27 dương tính là 4,19 cao hơn nhóm âm tính là 3,66 ($p = 0,018$) với khoảng tin cậy 95%, cả hai nhóm ở thời điểm chẩn đoán đều có mức độ hoạt động bệnh rất nặng.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 52 bệnh nhân viêm khớp cột sống đến khám và điều trị bệnh tại trung tâm cơ xương khớp, khoa khám bệnh, khoa khám bệnh theo yêu cầu của bệnh viện Bạch Mai cho thấy, tỉ lệ HLA-B27 dương tính chiếm 67,3%. Trong đó, tỷ lệ HLA-B27 dương tính ở nhóm bệnh nhân Viêm cột sống dính khớp cao nhất chiếm 91,7%. Không có sự khác biệt về tuổi chẩn đoán, thời gian chẩn đoán xác định bệnh giữa 2 nhóm bệnh nhân. Nhóm bệnh nhân viêm khớp cột sống có HLA-B27 dương tính hay gặp các triệu chứng đau lưng hơn trong khi nhóm bệnh nhân HLA-B27 âm tính lại hay gặp các triệu chứng đau khớp ngoại vi (đau khớp, viêm ngón, viêm điểm bám gân) hơn. Chỉ số ASDAS-CRP ở nhóm bệnh nhân HLA-B27 dương tính cao hơn nhóm âm tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kavadiachanda CG, Geng J, Bulusu SN, Negi VS, Raghavan M. Spondyloarthritis and the Human Leukocyte Antigen (HLA)-B*27 Connection. *Front Immunol*. 2021;12:601518. doi:10.3389/fimmu.2021.601518
2. Marcilla M, López de Castro JA. Peptides: the cornerstone of HLA-B27 biology and pathogenetic role in spondyloarthritis. *Tissue Antigens*. 2008;71(6):495-506. doi:10.1111/j.1399-0039.2008.01051.x
3. López-Medina C, Chevret S, Molto A, et al. Identification of clinical phenotypes of peripheral involvement in patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis: a cluster analysis in the worldwide ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 2021;7(3):e001728. doi:10.1136/rmdopen-2021-001728
4. Bedaiwi MK, Baeshen MO, Bin Zuair A, AlRasheed RF. The Delay of Diagnosis in Spondyloarthropathy Patients in a Tertiary Hospital in Saudi Arabia. *Cureus*. 2021;13(1):e12629. doi:10.7759/cureus.12629
5. D'Ambrosio EM, La Cava M, Tortorella P, Gharbiya M, Campanella M, Iannetti L. Clinical Features and Complications of the HLA-B27-associated Acute Anterior Uveitis: A Metanalysis. *Seminars in Ophthalmology*. 2017;32(6):689-701. doi:10.3109/08820538.2016.1170158
6. Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20951733. doi:10.1177/1759720X20951733
7. López-Medina C, Molto A, Sieper J, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 2021;7(1):e001450. doi:10.1136/rmdopen-2020-001450

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TỔN THƯƠNG MẮT VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP

Trần Huyền Trang^{1,2}, Nguyễn Văn Hiên¹,
Nguyễn Đức Phong², Nguyễn Văn Hùng^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Tìm hiểu mối liên quan giữa tổn thương mắt với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp. **Đối tượng nghiên cứu:** 32 bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984, điều trị nội trú Trung tâm khoa Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 12/2020 đến tháng 4/2021. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu bệnh án. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương thực thể tại mắt là 25%, trong đó viêm màng bồ đào chiếm tỷ lệ 21,9%; viêm kết mạc 3,1%; tổn thương mắt thường gặp ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp thể ngoại vi ($p=0,01$), có liên quan với tổn thương khớp háng ($p=0,03$) và xét nghiệm HLA – B27 ($p=0,045$). Chưa thấy có sự liên quan giữa tổn thương mắt với tuổi, thời gian mắc bệnh, giới tính, các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh, xét nghiệm CRP. **Kết luận:** Cần quan tâm hơn tới biến chứng mắt ở các bệnh nhân viêm cột sống dính khớp, đặc biệt là các bệnh nhân viêm cột sống dính khớp thể ngoại vi có tổn thương khớp háng, HLA-B27 dương tính.

¹Trường đại học Y Hà Nội.

²Trung tâm cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Huyền Trang

Email: tranhuyentrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 1.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 3.6.2022

Ngày duyệt bài: 6.6.2022

Từ khóa: Viêm cột sống dính khớp, tổn thương mắt, viêm màng bồ đào.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN OCULAR LESIONS AND CLINICAL, SUBCLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Aim: Understanding the link between ankylosing spondylitis patients' eye damage and clinical and subclinical features. **Subjects:** 32 patients with ankylosing spondylitis were diagnosed using Modified New York Criteria 1984, in Centre for Rheumatology, Bach Mai hospital from December 2020 to April 2021. **Methods:** Retrospective and cross-sectional descriptive study. **Results:** The proportion of patients who had physical manifestations in the eye was 25%, of which, uveitis was 21.9%, conjunctivitis was 3.1%. Eye damage was common in patients with peripheral ankylosing spondylitis ($P=0,01$), and it was linked to hip injury ($p=0,03$) and the HLA-B27 test ($p=0,045$). With $p>0,05$, there was no correlation between eye damage and age, disease duration, sex, disease activity indicators, CRP test. **Conclusion:** More emphasis should be placed on eye complications in ACS patients, particularly patients with hip damage, HLA-B27 positive.

Keyword: ankylosing spondylitis, ocular involvement, uveitis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) là một bệnh khớp viêm mạn tính thường gặp trong nhóm bệnh lý viêm khớp – cột sống. Bệnh được đặc trưng bởi tình trạng viêm khớp cùng chậu, viêm cột sống và viêm các điểm bám tận. Tỷ lệ mắc bệnh trên thế giới chiếm khoảng 0,1 – 1% dân số tùy từng quốc gia¹. Viêm màng bồ đào là tổn thương tại mắt hay gặp nhất ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp, tỷ lệ dao động theo từng tác giả: Theo Dominique Monnet là 46,3%², và thấp nhất là 10,3% theo nghiên cứu của Quiaoxia Qian tại Trung Quốc³. Theo Lisun, viêm màng bồ đào có liên quan chặt chẽ tới các bệnh nhân VCSKD có tổn thương khớp ngoại vi khi có 45% bệnh nhân kết hợp viêm màng bồ đào và viêm khớp ngoại vi, trong khi đó tỉ lệ này ở nhóm không viêm khớp ngoại vi là 22% ($p=0,001$)⁴. Đồng thời một phân tích tại Mỹ cho thấy viêm màng bồ đào có liên quan với tổn thương khớp háng, dẫn tới tình trạng tàn phế và kém đáp ứng điều trị ở bệnh nhân. Nghiên cứu này được chúng tôi tiến hành với mục tiêu: *Bước đầu tìm hiểu mối liên quan giữa tổn thương mắt với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 32 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984, điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp Khớp, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 12/2020 đến tháng 4/2021.

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp

theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có tiền sử chấn thương mắt, các biến chứng mắt do các bệnh mạn tính khác như: tăng huyết áp, đái tháo đường, dị tật mắt bẩm sinh.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả, cắt ngang kết hợp hồi cứu bệnh án.

2.2. Tiến hành nghiên cứu:

Mỗi đối tượng nghiên cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám và khai thác thông tin hoặc thu thập thông tin từ bệnh án hồi cứu theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Hỏi bệnh và khai thác các triệu chứng lâm sàng: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, phác đồ điều trị, triệu chứng cơ năng và tổn thương mắt.

- Khám bệnh và đánh giá chỉ các chỉ số liên quan đến bệnh: chỉ số tay đất, chỉ số Schober, các khớp tổn thương.

- Với những bệnh nhân đã có tổn thương mắt trước thời điểm nghiên cứu: được hỏi bệnh, khai thác tiền sử tổn thương mắt, khám bệnh và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng, kết quả khám mắt được hồi cứu trong hồ sơ bệnh án trước đó và được ghi nhận các tổn thương.

- Với các bệnh nhân chưa có kết quả khám mắt trước đó: được tiến hành khám mắt, do bác sĩ chuyên khoa mắt thực hiện, tại khoa Mắt Bệnh viện Bạch Mai. Tất cả các bệnh nhân đều được khám mắt theo quy trình:

- + Đo thị lực
- + Đo nhãn áp
- + Soi đáy mắt đánh giá tình trạng thủy

tình thể, dịch kính, võng mạc.

- Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu... được làm tại khoa Huyết học và khoa Hóa sinh bệnh viện Bạch Mai, với các giá trị tham chiếu chuẩn theo khuyến cáo.

- Đánh giá mức độ hoạt động bệnh bằng chỉ số hoạt động bệnh BASDAI, ASDAS.

2.3. Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê thường dùng trong y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm tổn thương mắt của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Tổn thương thực thể tại mắt của bệnh nhân nghiên cứu qua khám và khai thác tiền sử (N=32).

Tổn thương thực thể	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Viêm màng bồ đào	7	21,9
Viêm kết mạc	1	3,1
Không có tổn thương thực thể	24	75
Tổng	32	100

Nhận xét: Có 25% số bệnh nhân có tổn thương thực thể tại mắt ở thời điểm nghiên cứu, trong các bệnh nhân có tổn thương thực thể tại mắt ở thời điểm nghiên cứu có 7 bệnh nhân viêm màng bồ đào chiếm 87,5%; có 1 bệnh nhân viêm kết mạc chiếm 12,5%.

2. Mối liên quan giữa tổn thương mắt và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 2. Mối liên quan giữa tổn thương mắt với một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		Có tổn thương mắt (n1=8)	Không có tổn thương mắt (n2=24)	p
Giới tính (Nam/Nữ)		8/0	19/5	0,3
Tuổi		27±11,2	27,5±9,1	0,9
Thời gian mắc bệnh (năm)		3,4±4,1	5,3±5,3	0,35
Thể bệnh (thể trực/thể ngoại vi) (số bệnh nhân)		1/7	17/7	0,01
Tổn thương khớp ngoại vi	Khớp háng	71% (5/7)	14,2% (1/7)	0,03
	Khớp vai	29% (2/7)	57% (4/7)	0,6
	Khớp gối	29% (2/7)	57% (4/7)	0,6
Khoảng cách tay – đất(cm)		16,1±9,0	13,4±17	0,6
Chỉ số Schober(cm)		2,9±3,0	3,1±1,8	0,8

Nhận xét: Tổn thương mắt chưa có sự liên quan với tuổi, thời gian mắc bệnh, giới tính với $p > 0,05$. Tổn thương mắt thường gặp ở các bệnh nhân thể ngoại vi, có tổn thương khớp háng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p = 0,01$ và $0,03$.

Bảng 3. Mối liên quan giữa tổn thương mắt và đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm	Có tổn thương mắt	Không có tổn thương mắt	p
CRPhs(mg/dL)	5,8±8,4	3,7±4,2	0,3
BASDAI	2,6±2,2	1,8±1,6	0,25
ASDAS-CRP	2,5±1,6	2,4±1,3	0,7
HLA-B27 dương tính	6/6 (100%)	10/11 (91%)	0,045

Nhận xét: Tổn thương mắt thường gặp hơn ở các bệnh nhân có xét nghiệm HLA-B27 dương tính sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,045$. Chưa thấy có sự liên quan giữa tổn thương mắt với nồng độ CRPhs, điểm BASDAI hay ASDAS-CRP ($p>0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Ngoài các tổn thương tại khớp và cột sống thì tổn thương mắt phát hiện được chủ yếu ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp là viêm màng bồ đào với tỷ lệ 21,9% và viêm kết mạc 3,1%. Theo Dominique Monnet nghiên cứu trên 175 bệnh nhân viêm cột sống dính khớp tại Pháp từ năm 1999 đến năm 2003, tỷ lệ viêm màng bồ đào là 46,3%², tỷ lệ này thấp hơn tại các nước châu Á có thể do tỷ lệ HLA – B27 thấp hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận các bệnh nhân tái phát viêm màng bồ đào, có thể do số lượng bệnh nhân ít và thời gian theo dõi ngắn.

Viêm cột sống dính khớp là bệnh mạn tính, có thời gian mắc bệnh kéo dài. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự liên quan giữa tổn thương mắt và tuổi của bệnh nhân: Tuổi trung bình là 27 tuổi ở nhóm có tổn thương mắt và 27,5 tuổi ở nhóm không có tổn thương mắt, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,9$. Kết quả cũng tương tự với thời gian mắc bệnh của nhóm có tổn thương mắt là 3,4 năm thấp hơn so với 5,3 năm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,35$. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của Lisun với tuổi trung bình của nhóm viêm

màng bồ đào là 33,8 và nhóm không viêm màng bồ đào là 33 tuổi⁴. Tuy nhiên theo Esser với thời gian theo dõi bệnh nhân dài hơn tới 20 năm cho thấy tiền sử viêm màng bồ đào ở bệnh nhân VCSDK có liên quan tới tuổi bệnh nhân và thời gian mắc bệnh với OR:1.04 95% CI 1.01, 1.07⁵. Theo Monet và cộng sự thời gian mắc bệnh liên quan tới số lần tái phát của tổn thương mắt: với các bệnh nhân mắc bệnh dưới 5 năm số lần tái phát trung bình là $1,1\pm0,8$ lần/năm, trong khi các bệnh nhân mắc bệnh trên 5 năm số lần tái phát giảm hơn $0,8\pm0,6$ lần/năm, cho thấy sự tái phát ít thường xuyên hơn với bệnh nhân mắc bệnh lâu hơn². Theo chúng tôi có sự khác nhau giữa các nghiên cứu liên quan tới thời gian theo dõi khác nhau và số lượng bệnh nhân khác nhau. VCSDK được biết đến là bệnh ảnh hưởng chủ yếu tới nam giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân có tổn thương mắt là nam giới, tỷ lệ này là 79% ở nhóm không có tổn thương mắt. Tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p=0,3$. Lisun 2016 cũng báo cáo một kết quả tương tự với tỷ lệ nam/nữ ở nhóm viêm màng bồ đào là 31/7, nhóm không viêm màng bồ đào 283/69, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm này với

$p > 0,05^4$. Giới tính chỉ có sự khác biệt rõ rệt trong bệnh VCSDK nhưng chưa cho thấy sự ảnh hưởng tới tổn thương tại mắt ở các bệnh nhân này.

Nghiên cứu của chúng tôi trên 32 bệnh nhân VCSDK gồm 18/32 bệnh nhân thuộc thể trực và 14/32 bệnh nhân thuộc thể ngoại vi cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa tổn thương mắt và tổn thương các khớp ngoại vi. Trong số các bệnh nhân có tổn thương mắt, có tới 87,5% bệnh nhân thuộc thể ngoại vi, trong khi chỉ có 29% bệnh nhân thuộc thể trực, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01$. Trong số các bệnh nhân thuộc thể ngoại vi, các khớp háng, khớp gối và khớp vai gặp với tỷ lệ tương đương nhau là 43%, tuy nhiên khi xét mối tương quan với tổn thương mắt chỉ có tổn thương khớp háng có sự tương quan với 71% số bệnh nhân có tổn thương mắt đồng thời có tổn thương khớp háng. Tổn thương mắt ở các bệnh nhân có tổn thương tại khớp vai, khớp gối và các khớp ngoại vi khác không cho thấy có sự liên quan với p lần lượt là 0,6; 0,6 và 1. Kết quả nghiên cứu này gợi ý rằng các bệnh nhân thuộc thể ngoại vi và có tổn thương khớp háng có nguy cơ mắc tổn thương mắt như viêm màng bồ đào cao hơn. Kết quả của chúng tôi cũng có ý tương đồng với kết quả nghiên cứu của Maksymowych và cộng sự. Nghiên cứu của nhóm tác giả này cho thấy trong số 89 bệnh nhân da trắng VCSDK có viêm màng bồ đào thì có 40,4% có viêm khớp ngoại vi so với chỉ 24,8% có viêm khớp ngoại vi ở nhóm không bị viêm màng bồ đào ($p < 0,02$). 10/49 bệnh nhân người Đài Loan có viêm màng bồ đào, và cả 10 bệnh nhân này đều có viêm khớp ngoại vi ($p < 0,05$)⁶.

Trong phân tích 372 bệnh nhân bị viêm màng bồ đào người Mỹ có VCSDK cũng cho thấy viêm màng bồ đào có liên quan chặt chẽ tới tổn thương khớp háng ($p = 0,002$), số lượng khớp ngoại vi đau và mức độ sưng các khớp ngoại vi ($p = 0,03$)⁷. Từ đó nhóm tác giả cho rằng bệnh nhân VCSDK có viêm khớp ngoại vi có nguy cơ cao hơn mắc viêm màng bồ đào.

Bệnh VCSDK diễn biến mạn tính để lại nhiều di chứng trên cột sống và các khớp. Bệnh tiến triển có thể gây tàn phế do giảm, mất khả năng vận động của cột sống thắt lưng, cột sống ngực, cột sống cổ, các khớp đặc biệt là khớp háng thể hiện bằng giảm độ giãn cột sống thắt lưng (chỉ số Schober), tăng khoảng cách tay đất, giảm tầm vận động các khớp ngoại vi. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi chưa cho thấy có sự khác biệt về các biến chứng này giữa hai nhóm có tổn thương mắt và nhóm không có tổn thương mắt. Các bệnh nhân có tổn thương mắt có giảm hơn độ giãn cột sống thắt lưng trung bình là 2,9cm so với 3,1cm và tăng khoảng cách tay – đất trung bình 16,1cm so với 13,4cm ở nhóm không có tổn thương mắt, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Lisun và cộng sự⁴. Nhưng theo nghiên cứu của Chen, các bệnh nhân có viêm màng bồ đào sẽ có tăng khoảng cách tay – đất và giảm chỉ số Schober với $p = 0,046$ ¹.

Trong nghiên cứu, chúng tôi thu được kết quả xét nghiệm CRP ở nhóm có tổn thương mắt trung bình 5,8mg/dL cao hơn so với trung bình 3,7mg/dL ở nhóm không có tổn thương mắt, đồng thời điểm BASDAI, ASDAS-CRP cũng cao hơn ở nhóm có tổn

thương là 2,6 so với 1,8 điểm. Nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này cũng phù hợp khi các bệnh nhân VCSDK có tổn thương mắt và không có tổn thương mắt phân bố đều ở nhóm bệnh nhân từ bệnh không hoạt động tới bệnh hoạt động rất cao. Kết quả của của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Lisun và cộng sự, khi chỉ ra không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân có tổn thương mắt và không có tổn thương mắt về các chỉ số BASDAI, BASFI hay các xét nghiệm CRP, máu lắng và các xét nghiệm chức năng gan thận khác⁴. Năm 2012, Essers và cộng sự đã báo cáo có sự tăng cao điểm ASDAS-CRP và xét nghiệm CRP ở các bệnh nhân VCSDK có viêm màng bồ đào với HR 1.02 (95% CI 1.01, 1.04)⁵. Một kết quả gần tương tự được báo cáo bởi Chen và cộng sự cho thấy bệnh nhân VCSDK có viêm màng bồ đào có điểm BASDAI cao hơn đáng kể HR 0.96 (95% CI 0.35 – 1.88), tăng khoảng cách tay – đất, giảm chỉ số Schober với 95% CI 3.89 – 16.9, $p = 0,046$ nhưng không có sự liên quan với điểm BASDAI và thời gian mắc bệnh với $p = 0,8$ ⁸. Từ đó tác giả cho rằng biểu hiện viêm màng bồ đào ở bệnh nhân VCSDK có thể liên quan đến mức độ hoạt động bệnh cao hơn. Trong một phân tích 372 bệnh nhân người Mỹ gốc Ibero, Sampaio và cộng sự cho thấy các bệnh VCSDK có viêm màng bồ đào trước có chỉ số CRP cao hơn đáng kể với $p < 0,001$ nhưng chưa cho thấy sự liên quan nào tới các điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh ASDAS hay BASDAI⁷. Chúng tôi thấy rằng có sự khác nhau giữa kết quả của các nghiên cứu do thang điểm ASDAS-CRP

được tính dựa vào đánh giá của bệnh nhân và chỉ số xét nghiệm CRP tức là 2 chỉ số này có liên quan một phần, nhưng các nghiên cứu trên lại cho thấy có sự liên quan giữa CRP và tổn thương mắt nhưng điểm ASDAS lại không cho thấy mối liên quan, hoặc ngược lại ASDAS có liên quan nhưng CRP lại không. Chúng tôi cho rằng điều này xảy ra do có sự đánh giá mang tính chủ quan của bệnh nhân về mức độ đau hoặc mức độ ảnh hưởng của bệnh trong cuộc sống.

Chúng tôi nhận thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa bệnh viêm cột sống dính khớp có tổn thương mắt và HLA-B27. Trong số 8 bệnh nhân có tổn thương mắt thì có 6 bệnh nhân được xét nghiệm HLA – B27 đều dương tính và có 2 bệnh nhân không được xét nghiệm. Trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm không có tổn thương mắt là 91%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,045$. Tỷ lệ này cao hơn một số công bố như nghiên cứu của Kopplin 2016 với tỷ lệ 50% bệnh nhân tổn thương mắt có HLA-B27 dương tính⁹, hoặc theo K Pathanapitoon nghiên cứu 2006 là 44% tại phía bắc Thái Lan¹⁰. Nghiên cứu của Enéias Bezerra Gouveia và cộng sự cũng cho thấy các bệnh nhân có HLA-B27 dương tính tăng nguy cơ mắc viêm màng bồ đào lên 3,8 lần so với các bệnh nhân có xét nghiệm này âm tính¹¹.

V. KẾT LUẬN

Cần quan tâm hơn tới biến chứng mắt ở các bệnh nhân VCSDK đặc biệt là các bệnh nhân thể ngoại vi có tổn thương khớp háng, HLA-B27 dương tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen CH, Lin KC, Chen HA, et al.

- Association of acute anterior uveitis with disease activity, functional ability and physical mobility in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Chinese patients in Taiwan. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):953-957. doi:10.1007/s10067-006-0403-2
2. **Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brézin AP.** Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: A study of 175 cases. *Ophthalmology*. 2004;111(4):802-809. doi:10.1016/j.ophtha.2003.07.011
 3. **Qian Q, Xu X, He H, et al.** Clinical patterns and characteristics of ankylosing spondylitis in China. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1561-1568. doi:10.1007/s10067-017-3660-3
 4. **Sun L, Wu R, Xue Q, Wang F, Lu P.** Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4233. doi:10.1097/MD.0000000000004233
 5. **Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, et al.** Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015;54(4):633-640. doi:10.1093/rheumatology/keu388
 6. **Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS.** Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(2):128-130. doi:10.1136/ard.54.2.128
 7. **Sampaio-Barros PD, Pereira IA, Hernández-Cuevas C, et al.** An analysis of 372 patients with anterior uveitis in a large Ibero-American cohort of spondyloarthritis: the RESPONDIA Group. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4):484-489.
 8. **Chen CH, Lin KC, Chen HA, et al.** Association of acute anterior uveitis with disease activity, functional ability and physical mobility in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Chinese patients in Taiwan. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):953-957. doi:10.1007/s10067-006-0403-2
 9. **Kopplin LJ, Mount G, Suhler EB.** Review for Disease of the Year: Epidemiology of HLA-B27 Associated Ocular Disorders. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(4):470-475. doi: 10.1080/09273948.2016.1175642
 10. **Pathanapitoon K, Dodds EM, Cunningham ET, Rothova A.** Clinical Spectrum of HLA-B27-associated Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(4):569-576. doi:10.1080/09273948.2016.1185527
 11. **Gouveia EB, Elmann D, Morales MS de Á.** Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(5):742-756.

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA GOLIMUMAB DẠNG TIÊM DƯỚI DA TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP CỘT SỐNG THỂ TRỰC

Trần Quang Đăng¹, Vũ Thị Thanh Hoa², Bùi Hải Bình³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và khảo sát tính an toàn của golimumab dạng tiêm dưới da trong điều trị bệnh viêm khớp cột sống thể trục.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng, hồi cứu kết hợp tiền cứu, theo dõi dọc trong 12 tuần trên 20 bệnh nhân viêm khớp cột sống thể trục được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ASAS 2009 có điểm ASDAS-CRP $\geq 2,1$ hoặc BASDAI ≥ 4 , các bệnh nhân được điều trị thuốc golimumab dạng tiêm dưới da liều 50mg mỗi 4 tuần tại trung tâm Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện trung ương Quân Đội 108 từ tháng 8 năm 2021 đến tháng 6 năm 2022. Các chỉ tiêu sử dụng trong nghiên cứu: điểm VAS cột sống và ngoại vi, chỉ số BASDAI và ASDAS-CRP, các tác dụng phụ không mong muốn.

Kết quả: Sau 12 tuần điều trị, điểm VAS ở cột sống trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu giảm từ 4,3 xuống 1,2; điểm VAS ở khớp ngoại vi cũng giảm từ 5,3 xuống 1,2; điểm BASDAI giảm từ 4,9 xuống 1,3, điểm ASDAS-CRP từ 4,0 giảm xuống 1,7; nồng độ CRP huyết thanh giảm từ 7,8 mg/dl xuống 1,6 mg/dl ($p < 0,001$). Trong thời gian nghiên cứu không ghi

nhận tác dụng không mong muốn nghiêm trọng.

Kết luận: Golimumab dạng tiêm dưới da có kết quả điều trị tốt và an toàn trên bệnh nhân viêm khớp cột sống thể trục.

Từ khóa: Viêm khớp cột sống thể trục, golimumab tiêm dưới da.

SUMMARY

RESULTS AND SAFETY OF SUBCUTANEOUS GOLIMUMAB IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Objectives: To evaluate the result and safety of subcutaneous golimumab in patients with axial spondyloarthritis.

Subjects and methods: Clinical intervention without control group, retrospective, prospective, longitudinal follow-up for 12 weeks in 20 patients with axial spondyloarthritis diagnosed according to ASAS 2009 criteria with ASDAS-CRP score ≥ 2.1 or BASDAI score ≥ 4 , the patients were treated with subcutaneous golimumab at a dose of 50mg every 4 weeks at the Center of Rheumatology, Bach Mai Hospital and 108 Military Central Hospital, from August 2021 to June 2022. Outcomes of study were: VAS score of back pain and peripheral joints, BASDAI and ASDAS-CRP score, adverse events.

Results: After 12 weeks of treatment, the average VAS score of back pain decreased from 4.3 to 1.2, the VAS score of the peripheral joints also decreased from 5.3 to 1, the average BASDAI score decreased from 4.9 to 1.3, ASDAS-CRP decreased from 4.0 to 1.7, the serum CRP concentration decreased from 7.8 mg/dl to 1.6 mg/dl ($p < 0.001$). No severe adverse

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Trung ương quân đội 108

³Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Quang Đăng

Email: quangdangdr@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 9.6.2022

Ngày duyệt bài: 10.6.2022

event of the drug was recognized during the study.

Conclusion: Subcutaneous golimumab is effective and safe for treatment of axial spondyloarthritis patient.

Keywords: Axial spondyloarthritis, subcutaneous golimumab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý viêm khớp cột sống thể trục là bệnh thường gặp trong các bệnh xương khớp, đặc biệt khi áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội nghiên cứu cột sống quốc tế ASAS 2009 (the Assessment of SpondyloArthritis international Society) [6]. Gánh nặng do viêm khớp cột sống thể trục gây ra đối với bệnh nhân rất trầm trọng do sự tiến triển của bệnh gây đau, hạn chế vận động và dính, cứng khớp nếu không được phát hiện và chẩn đoán sớm. Về mặt kinh tế, chi phí dành cho bệnh viêm khớp cột sống thể trục phụ thuộc vào nền kinh tế và y tế mỗi quốc gia, tuy nhiên con số là rất lớn và không ngừng gia tăng [5].

Các thuốc điều trị bệnh viêm khớp cột sống thể trục như thuốc chống viêm giảm đau không steroid (Non-steroidal antiinflammatory drugs- NSAIDs) chủ yếu có tác dụng chống viêm giảm đau chứ ít tác dụng trong ngăn ngừa dính khớp và cột sống. Các thuốc nhóm thuốc chống thấp khớp thay đổi bệnh (disease modifying antirheumatic drugs – DMARDs) kinh điển như salazopyrine, methotrexate có chỉ định và tác dụng hạn chế trong viêm khớp cột sống thể có viêm khớp ngoại vi.

Trong thời gian gần đây, các thuốc sinh học cho đã chứng minh hiệu quả rất tốt trong điều trị bệnh lý viêm khớp cột sống thể trục, đặc biệt là các thuốc kháng TNF- α và đã được đưa vào trong các khuyến cáo của

ASAS và Liên đoàn chống thấp khớp Châu Âu (European League Against Rheumatism - EULAR) cũng như Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology - ACR), trong đó có golimumab (Simponi). Hiện tại trên thế giới có một số nghiên cứu về tác dụng của golimumab (Simponi) dạng tiêm dưới da trên đối tượng bệnh nhân viêm khớp cột sống thể trục. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về tác dụng của golimumab dạng tiêm dưới da ở bệnh nhân viêm khớp cột sống thể trục, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của golimumab dạng tiêm dưới da trong điều trị viêm khớp cột sống thể trục.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

- 20 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp cột sống thể trục theo tiêu chuẩn ASAS 2009, bệnh ở giai đoạn hoạt động với điểm ASDAS-CRP $\geq 2,1$ hoặc BASDAI ≥ 4 , bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ hay không dung nạp với NSAIDs hoặc các thuốc sinh học khác, điều trị tại Trung tâm Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Bạch Mai và khoa Cơ Xương Khớp (A17) - Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108 từ tháng 8 năm 2021 đến tháng 6 năm 2022.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** bệnh nhân đang mắc nhiễm trùng toàn thân hoặc khu trú; bệnh lao thể hoạt động hoặc lao tiềm ẩn chưa điều trị; suy tim vừa và nặng (phân loại NYHA III-IV); xơ gan; phụ nữ có thai hoặc cho con bú; bệnh nhân mắc các bệnh lý ác tính.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng, tiến cứu kết hợp hồi cứu, theo dõi dọc trong 12 tuần.

- Các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được hỏi bệnh, khám lâm sàng và theo dõi điều trị theo một mẫu bệnh án thống nhất.

Bệnh nhân được tiêm dưới da thuốc golimumab (Simponi) 50mg tại các thời điểm tuần 0, tuần 4, tuần 8 và tuần 12.

- Các đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, đánh giá mức độ đau và hoạt động bệnh theo chỉ số VAS cột sống và khớp ngoại biên, BASDAI, ASDAS-CRP. Các đặc điểm cận lâm sàng: công thức máu, nồng độ CRP, chức năng gan, thận, đường máu.

- Đánh giá hiệu quả sau 12 tuần điều trị với golimumab dựa vào sự thay đổi chỉ số BASDAI, ASDAS-CRP. Bệnh nhân có đáp ứng điều trị khi đạt BASDAI50 hoặc Δ BASDAI ≥ 2 hoặc Δ ASDAS-CRP $\geq 1,1$.

- **Xử lý số liệu:** bằng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê thường dùng trong

y học. So sánh được xác định là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

2.3 Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu trên 20 bệnh nhân cho thấy:

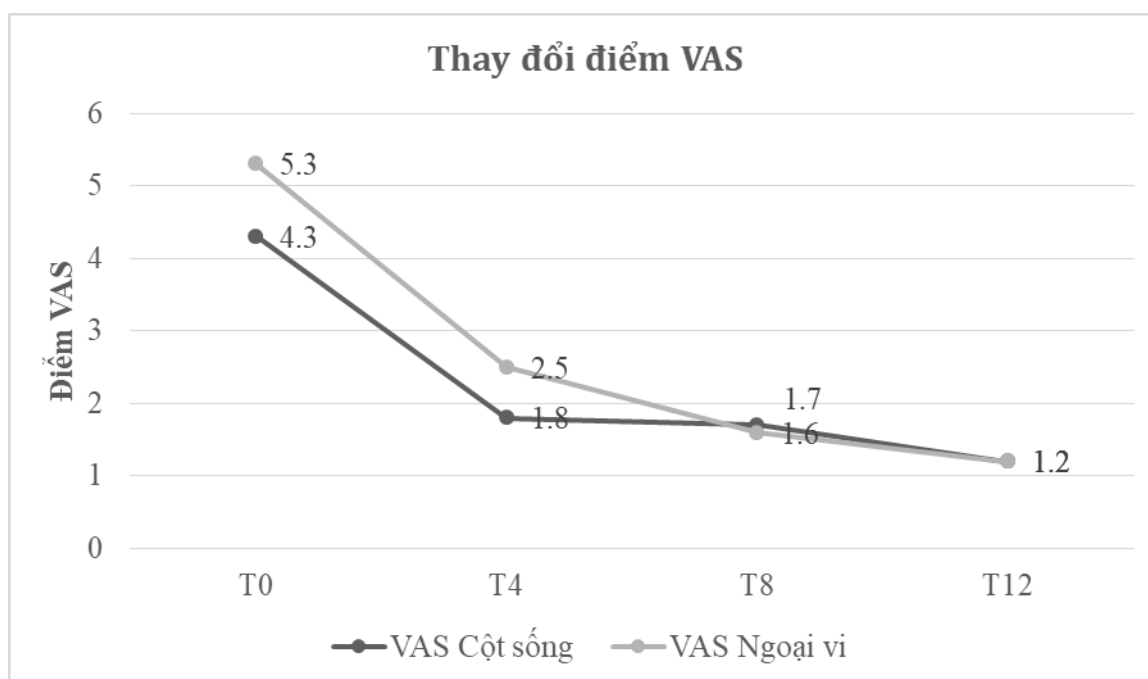
- Nam giới chiếm 90%, tỉ lệ mắc bệnh của nam/nữ là 9/1.

- Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 27.4 ± 10.3 tuổi, nhỏ nhất là 16 tuổi, lớn nhất là 47 tuổi.

- Thời gian mắc bệnh trung bình 3.6 ± 3.3 năm, trong đó thời gian mắc bệnh ngắn nhất là 03 tháng, và dài nhất là 10 năm.

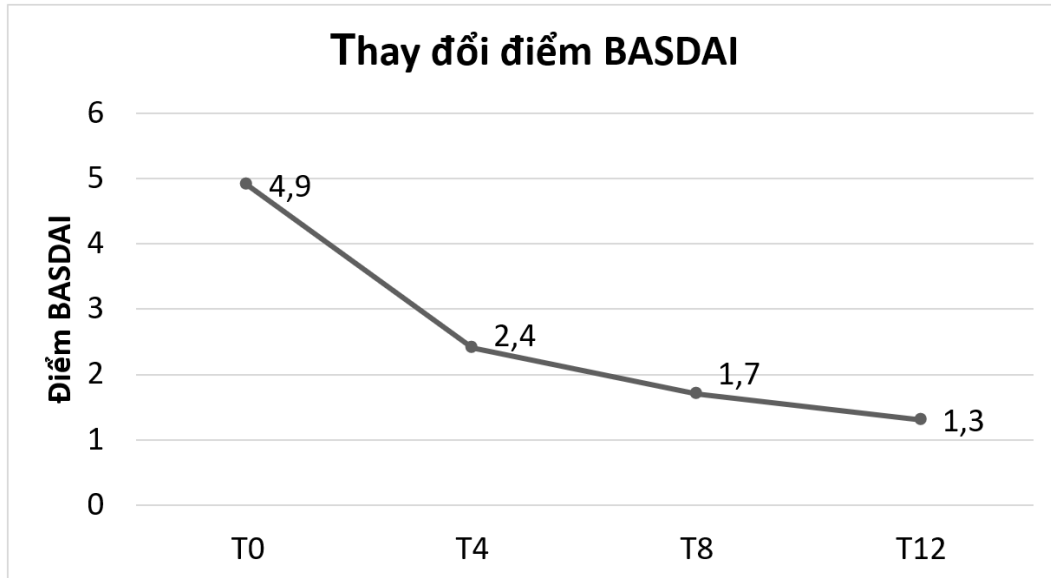
- 100% bệnh nhân nghiên cứu có mức độ hoạt động bệnh mạnh và rất mạnh theo chỉ số ASDAS.

2.4 Đánh giá kết quả của golimumab dạng tiêm dưới da trong điều trị bệnh viêm khớp cột sống thể trục.



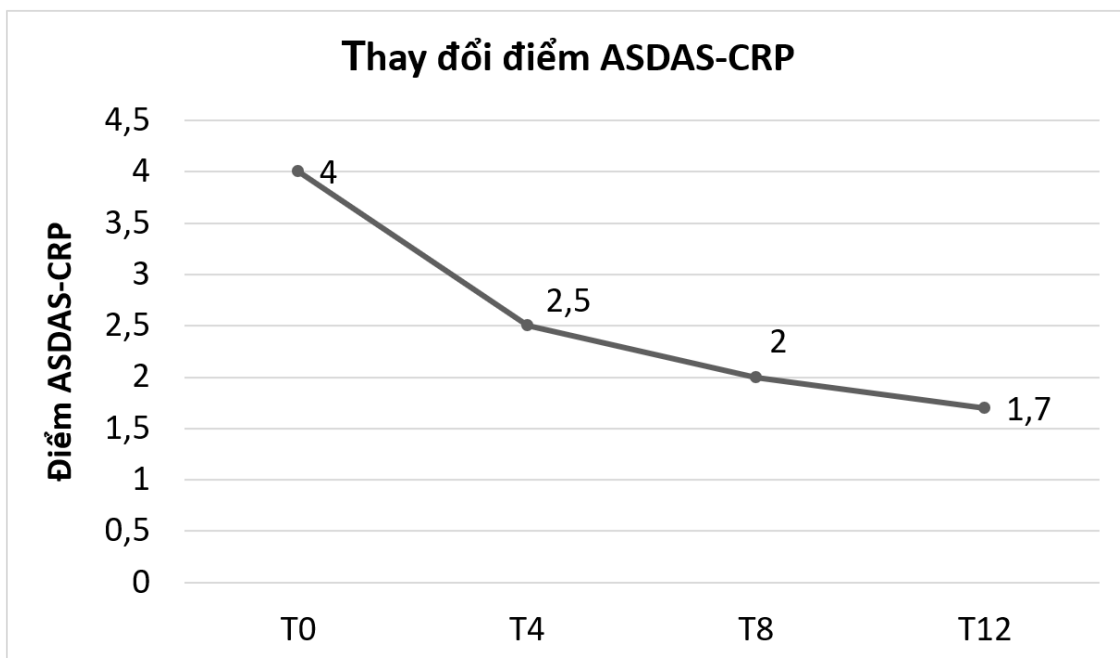
Biểu đồ 3.1. Hiệu quả giảm đau khi đánh giá theo thang điểm VAS ở cột sống và các khớp ngoại vi.

Nhận xét: Mức độ đau ở cột sống và các khớp ngoại vi khi đánh giá theo thang điểm VAS giảm rõ rệt sau 4 tuần điều trị và tiếp tục giảm ở các tuần sau đó so với trước điều trị ($p < 0,001$).



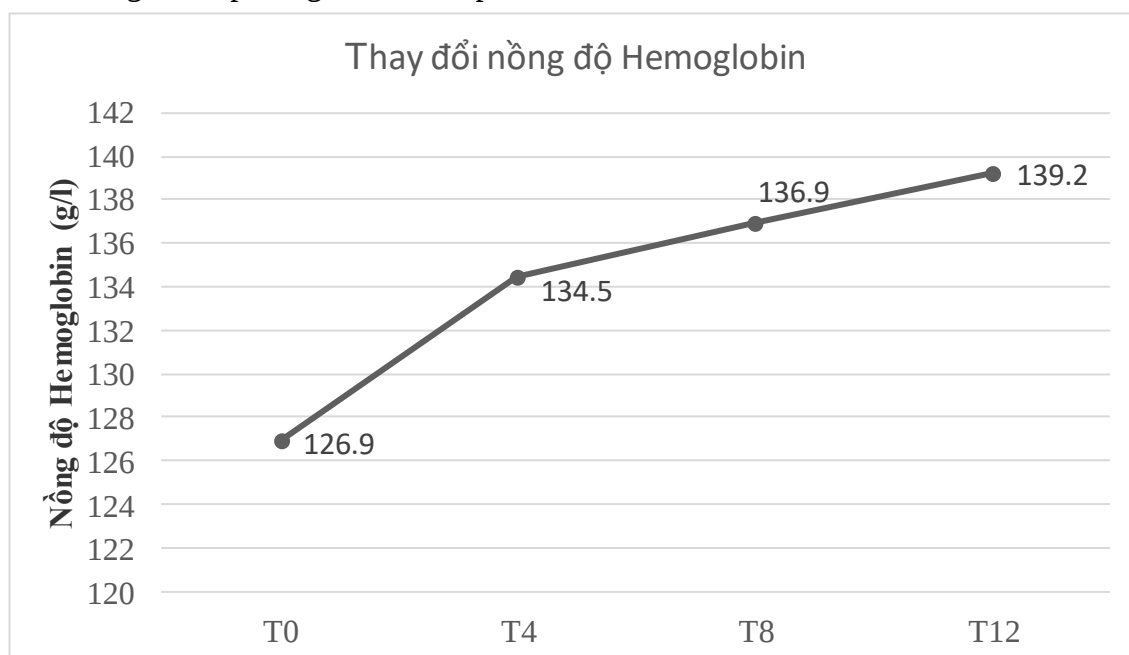
Biểu đồ 3.2. Hiệu quả điều trị đánh giá theo chỉ số BASDAI

Nhận xét: Sau 12 tuần dùng golimumab, mức độ hoạt động bệnh giảm rõ rệt khi đánh giá theo chỉ số BASDAI ($p < 0,001$). Chỉ số BASDAI giảm nhanh trong 4 tuần đầu và tiếp tục giảm trong những tuần tiếp theo.



Biểu đồ 3.3. Hiệu quả điều trị đánh giá theo chỉ số ASDAS-CRP

Nhận xét: Mức độ hoạt động bệnh đánh giá theo chỉ số ASDAS-CRP giảm mạnh trong 4 tuần đầu và giảm tiếp trong các tuần tiếp.



Biểu đồ 3.4. Hiệu quả điều trị thể hiện qua sự thay đổi nồng độ Hemoglobin

Nhận xét: Nồng độ Hemoglobin tăng dần trong quá trình điều trị, $p < 0,001$. Sự thay đổi rõ rệt nhất trong 4 tuần đầu tiên.

Bảng 3.1. Đánh giá hiệu quả điều trị tại thời điểm 12 tuần

Chỉ số	n	Tỷ lệ (%)
Δ BASDAI ≥ 2 hoặc đạt BASDAI50	17	85
Δ ASDAS-CRP $\geq 1,1$	17	85

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị, 17 bệnh nhân đáp ứng điều trị, chiếm 85% tổng số bệnh nhân.

2.5 Khảo sát tính an toàn của golimumab dạng tiêm dưới da trong điều trị bệnh viêm khớp cột sống thể trực.

Trong 12 tuần điều trị có 1 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 5% bị viêm phổi mức độ nhẹ, được điều trị bằng kháng sinh đường uống trong 7 ngày, sau đó bệnh nhân tiếp tục dùng golimumab.

Không có sự thay đổi đáng kể về chức năng gan, thận và số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong 12 tuần điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Theo ASAS/EULAR 2016 [8], 1 trong những mục tiêu điều trị bệnh là kiểm soát quá trình viêm và đau khớp. Điểm đau tại cột sống và đau tại các khớp ngoại vi tính theo thang điểm VAS là chỉ số giúp đánh giá mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng. Điểm VAS càng cao cho thấy mức độ hoạt động bệnh càng mạnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm VAS cột sống trung bình và VAS ngoại vi trung bình tại thời điểm trước điều trị lần

lượt là 4,3 và 5,3. Sau 12 tuần điều trị, điểm VAS trung bình tại cả cột sống và ngoại vi đều là 1,2 ($p < 0,001$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Robert D.Inman và cộng sự [2]. Các tác giả nghiên cứu trên 137 bệnh nhân viêm khớp cột sống, sử dụng golimumab tiêm dưới da liều 50 mg mỗi 4 tuần. Đánh giá tại thời điểm 14 tuần cho thấy điểm VAS cột sống giảm trung bình 3,5 điểm so với trước điều trị. Như vậy, golimumab có hiệu quả giảm đau rõ rệt cả ở đau cột sống và đau khớp ngoại vi. BASDAI là 1 chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng. Bệnh được coi là hoạt động khi chỉ số BASDAI ≥ 4 và bệnh nhân được coi là đáp ứng với điều trị khi đạt BASDAI50 hoặc chỉ số BASDAI giảm ≥ 2 điểm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 12 tuần điều trị với golimumab, 85% bệnh nhân có đáp ứng với điều trị khi xét theo chỉ số BASDAI. Điểm BASDAI trung bình của nhóm bệnh nhân trước nghiên cứu là 4,9 và sau 12 tuần điều trị giảm xuống còn 1,3 ($p < 0,001$). Sự giảm điểm BASDAI sau 12 tuần trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả J.Sieper và cộng sự [7]. Các tác giả nghiên cứu trên 97 bệnh nhân viêm khớp cột sống, sử dụng golimumab tiêm dưới da liều 50mg mỗi 4 tuần. Sau 12 tuần cho thấy chỉ số BASDAI giảm trung bình 3,5 điểm so với trước điều trị. Bên cạnh BASDAI, để đánh giá mức độ hoạt động bệnh, ASAS đã đưa ra thang điểm ASDAS [3]. Đây là thang điểm đầu tiên kết hợp sự tự đánh giá của bệnh nhân với chỉ số cận lâm sàng đánh giá mức độ viêm (CRP hoặc tốc độ máu lắng). Chỉ số ASDAS có giá trị và độ tin cậy cao trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh cũng như hiệu quả điều trị. Tại thời điểm trước nghiên cứu, 100% bệnh nhân có mức độ hoạt động

bệnh mức độ mạnh trở lên, với chỉ số ASDAS-CRP trung bình là 4,0. Sau 4 tuần điều trị, chỉ số ASDAS-CRP giảm mạnh còn 2,5 và tại thời điểm 12 tuần còn 1,7 ($p < 0,001$). Trong nghiên cứu của tác giả J.Sieper và cộng sự, sau 12 tuần chỉ số ASDAS-CRP giảm trung bình 1,6 điểm so với trước điều trị [7]. Còn trong nghiên cứu do tác giả Atul Deodhar và cộng sự tiến hành trên 105 bệnh nhân viêm khớp cột sống, điều trị với golimumab truyền tĩnh mạch liều 2mg/kg với liệu trình truyền vào tuần 0, tuần 4 và mỗi 8 tuần sau đó. Kết quả tại tuần thứ 16 cho thấy chỉ số ASDAS-CRP của nhóm nghiên cứu giảm trung bình 2,0 điểm so với trước điều trị [1]. Như vậy, golimumab có tác dụng tốt trong cải thiện mức độ hoạt động bệnh theo các chỉ số BASDAI và ASDAS-CRP. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nồng độ hemoglobin máu giảm trong bệnh lý viêm mạn tính [4]. Sự gia tăng nồng độ hemoglobin máu cho thấy tình trạng viêm đã được cải thiện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ hemoglobin máu trung bình của nhóm bệnh nhân tại thời điểm trước điều trị là 126,9 g/l, sau 12 tuần điều trị đã tăng lên 139,2 g/l ($p < 0,001$).

Khi đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc sinh học nói chung và golimumab nói riêng thì nhiễm khuẩn là một trong những tác dụng không mong muốn thường gặp, bên cạnh các tác dụng không mong muốn khác như: dị ứng, tăng men gan, các phản ứng tại chỗ tiêm... Qua 12 tuần theo dõi, trong số 20 bệnh nhân không có bệnh nhân nào bị dị ứng, tăng men gan, suy giảm chức năng thận, hay có phản ứng tại chỗ tiêm. Có 01 bệnh nhân bị viêm phổi mức độ nhẹ, được điều trị bằng kháng sinh đường uống trong 01 tuần và sau đó tiếp tục điều trị

golimumab mà không ghi nhận bất cứ tác dụng không mong muốn nào. Tỷ lệ này khá tương đồng với kết quả trong 14 tuần nghiên cứu tác giả Robert D. Inman và cộng sự với 13,8% bệnh nhân điều trị golimumab tiêm dưới da liều 50mg bị nhiễm trùng đường hô hấp trên và không có bệnh nhân nào bị nhiễm trùng nghiêm trọng sau 24 tuần điều trị [2]. Không có bệnh nhân nào ngừng điều trị golimumab do tác dụng không mong muốn của thuốc.

V. KẾT LUẬN

Trong 12 tuần nghiên cứu trên 20 bệnh nhân viêm khớp cột sống thể trục được điều trị với golimumab dạng tiêm dưới da cho thấy thuốc có hiệu quả tốt trong kiểm soát mức độ hoạt động bệnh, thể hiện bằng việc giảm rõ rệt các chỉ số BASDAI và ASDAS-CRP. Ngoài ra, thuốc cũng khá an toàn với ít tác dụng không mong muốn, không có tác dụng phụ nghiêm trọng cũng như không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, et al. Safety and Efficacy of Golimumab Administered Intravenously in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 of the GO-ALIVE Study. *J Rheumatol*. 2018;45(3):341-348. doi:10.3899/jrheum.170487.
2. Inman RD, Davis JC, Heijde D van der, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*.

2008;58(11):3402-3412.

doi:10.1002/art.23969.

3. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18-24. doi:10.1136/ard.2008.094870.
4. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):56-61. doi:10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x.
5. Reveille JD, Ximenes A, Ward MM. Economic Considerations of the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Am J Med Sci*. 2012;343(5):371-374. doi:10.1097/MAJ.0b013e3182514093.
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44. doi:10.1136/ard.2008.104018.
7. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sixteen-Week Study of Subcutaneous Golimumab in Patients With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2702-2712. doi:10.1002/art.39257.
8. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770.

HIỆU QUẢ CỦA SECUKINUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Hiếu^{1,3}, Nguyễn Thành Hải¹,
Hoàng Trung Dũng², Bùi Hải Bình²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của secukinumab trong điều trị bệnh viêm cột sống dính khớp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng, hồi cứu kết hợp tiền cứu, theo dõi dọc trong 24 tuần trên 38 bệnh nhân viêm cột sống dính khớp chẩn đoán theo tiêu chuẩn New York cải tiến năm 1984 có điểm BASDAI ≥ 4 , các bệnh nhân được điều trị thuốc secukinumab tiêm dưới da liều 150mg mỗi tuần 1 lần trong 5 tuần liên, sau đó cách 4 tuần tiêm 1 lần tại Trung tâm Cơ Xương Khớp - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 3 năm 2021. Các chỉ tiêu sử dụng trong nghiên cứu: điểm VAS cột sống và ngoại vi, chỉ số BASDAI, chỉ số viêm cấp CRP, các tác dụng không mong muốn.

Kết quả: Sau 24 tuần điều trị, điểm VAS ở cột sống trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu giảm từ 4,97 xuống 1,67; điểm VAS ở khớp ngoại vi giảm từ 4,34 xuống 0,89; điểm BASDAI giảm từ 5,40 xuống 1,30; tỷ lệ đáp ứng BASDAI 50 ở tuần 24 là 81,48%; nồng độ CRP huyết thanh giảm từ 4,58 mg/dl xuống 1,09 mg/dl ($p < 0,001$). Trong thời gian nghiên cứu không ghi

nhận tác dụng không mong muốn nghiêm trọng.

Kết luận: secukinumab có tác dụng tốt và an toàn trên bệnh nhân viêm cột sống dính khớp.

Từ khóa: secukinumab, điều trị, viêm cột sống dính khớp.

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF SECUKINUMAB IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: A STUDY IN BACH MAI HOSPITAL

Objectives: To evaluate the result and safety of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis

Subjects and methods: Clinical intervention without control group, retrospective, prospective, longitudinal follow-up for 24 weeks in 38 patients with ankylosing spondylitis (AS) diagnosed according to 1984 Modified New York criteria for AS with BASDAI score ≥ 4 , the patients were treated with subcutaneous secukinumab at a dose of 150mg once a week for 5 consecutive weeks, then once every 4 weeks at the Center of Rheumatology, Bach Mai Hospital, from January 2019 to March 2021. Indicators used in the study: VAS score of back pain and peripheral joints, BASDAI, CRP, adverse events.

Results: After 24 weeks of treatment, the average VAS score of back pain decreased from 4.97 to 1.67, the VAS score of the peripheral joints decreased from 4.34 to 0.89, the average BASDAI score decreased from 5.40 to 1.30; response rate for BASDAI50 at week 24 was 81.48%; the serum CRP concentration decreased

¹Đại học Dược Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

³Đại học Hòa Bình

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Hải Bình

Email: bsbinhnt25noi@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 3.6.2022

Ngày duyệt bài: 5.6.2022

from 4.58 mg/dl to 1.09 mg/dl ($p < 0.001$). No severe adverse event of the drug was recognized during the study.

Conclusion: secukinumab is effective and safe for treatment of ankylosing spondylitis.

Keywords: secukinumab, treatment, ankylosing spondylitis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) là bệnh lý khớp viêm mạn tính thường gặp ở nam giới trẻ tuổi. Nếu không được điều trị sớm, quá trình viêm mạn tính gây ra các triệu chứng đau khớp, xu hướng phá hủy và dính khớp dẫn đến tàn tật, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và tăng gánh nặng bệnh tật cho xã hội. Hiện nay, phác đồ điều trị viêm cột sống dính khớp bao gồm thuốc chống viêm không steroid (Non-steroidal antiinflammatory drug- NSAID), các thuốc điều trị thấp khớp tác dụng chậm (Disease-modifying antirheumatic drugs- DMARDs) kinh điển và DMARD sinh học. Nhóm thuốc NSAID chủ yếu có tác dụng chống viêm giảm đau và ít có hiệu quả trong ngăn ngừa dính khớp và cột sống; các thuốc DMARDs kinh điển như methotrexate, sulfasalazine... được chỉ định trong thể VCSĐK có kèm viêm khớp ngoại vi và cũng có tác dụng hạn chế. Các thuốc sinh học nhóm ức chế yếu tố hoại tử khối u (Tumor Necrosis Factor- TNF) đã tạo ra một bước tiến mới trong điều trị VCSĐK tuy nhiên vẫn có một số bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với các thuốc nhóm trên hoặc khả năng dung nạp và hiệu quả giảm dần theo thời gian. Các lựa chọn điều trị mới, trong đó có thuốc ức chế interleukin 17 như secukinumab là một loại kháng thể đơn dòng đã được phê duyệt để điều trị cho

người lớn bị VCSĐK và chứng minh được hiệu quả. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về tác dụng của secukinumab ở bệnh nhân VCSĐK, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của thuốc trong điều trị bệnh VCSĐK.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

- 38 bệnh nhân VCSĐK tại Trung tâm Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 3 năm 2021 được chẩn đoán theo tiêu chuẩn New York sửa đổi 1984 [7] có mức độ hoạt động bệnh mạnh với BASDAI ≥ 4 ; không đáp ứng với ít nhất hai thuốc NSAIDs khác nhau với liều tối đa theo khuyến cáo, trong tổng thời gian 4 tuần; hoặc thất bại với thuốc sinh học khác.

- Tiêu chuẩn loại trừ: chống chỉ định sử dụng secukinumab.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng, hồi cứu kết hợp tiền cứu, theo dõi dọc trong 24 tuần. Các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và có đầy đủ các chỉ tiêu nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án (mã: M45).

- Bệnh nhân được tiêm dưới da secukinumab (Fraizeron) 150 mg tại các thời điểm: tuần 0, tuần 1, tuần 2, tuần 3, tuần 4, và sau mỗi 4 tuần tính từ tuần thứ 4.

- Đánh giá các đặc điểm tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, chỉ số VAS cột sống và khớp ngoại biên, BASDAI; công thức máu, nồng độ CRP, chức năng gan, thận, đường máu; các biến cố bất lợi ghi nhận trên lâm sàng.

- Đánh giá hiệu quả sau 24 tuần điều trị với secukinumab dựa vào sự thay đổi các chỉ số VAS, BASDAI, CRP. Bệnh nhân có đáp

ứng điều trị khi đạt BASDAI50 (cải thiện giảm BASDAI $\geq 50\%$) và / hoặc Δ BASDAI ≥ 2 .

- Thời điểm theo dõi **T0**: bắt đầu điều trị (mũi 1), **T4**: tuần điều trị thứ 4 (mũi 5), **T12**: tuần điều trị thứ 12 (mũi 7), **T16**: tuần điều trị thứ 16 (mũi 8), **T24**: tuần điều trị thứ 24 (mũi 10).

- Xử lý số liệu: nhập liệu và xử lý bằng phương pháp thống kê mô tả với phần mềm SPSS 20.0, trong đó phân tích giá trị trung bình (mean), tỷ lệ (frequencies), độ lệch chuẩn (standar deviation), Student T Test, ANOVA Test và Paired Samples T Test (so sánh sự khác biệt với $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh

Theo dõi thời gian điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Bảng 3.1. Thời gian điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu sau 24 tuần.

Thời gian	Số BN (N=38)	Số BN ngừng điều trị	Lý do ngừng điều trị
T0-T12	38 (100%)	0	
T16	35 (92,1%)	3	2 BN đáp ứng tốt nên tự ý bỏ điều trị. 1 BN không đáp ứng nên bỏ điều trị.
T24	27 (71,0%)	8	5 BN đạt lui bệnh, ngừng do Covid 1 BN đạt lui bệnh, men gan tăng nên dừng thuốc. 1 BN ko đáp ứng điều trị nên bỏ. 1 BN tái phát nên đổi thuốc.

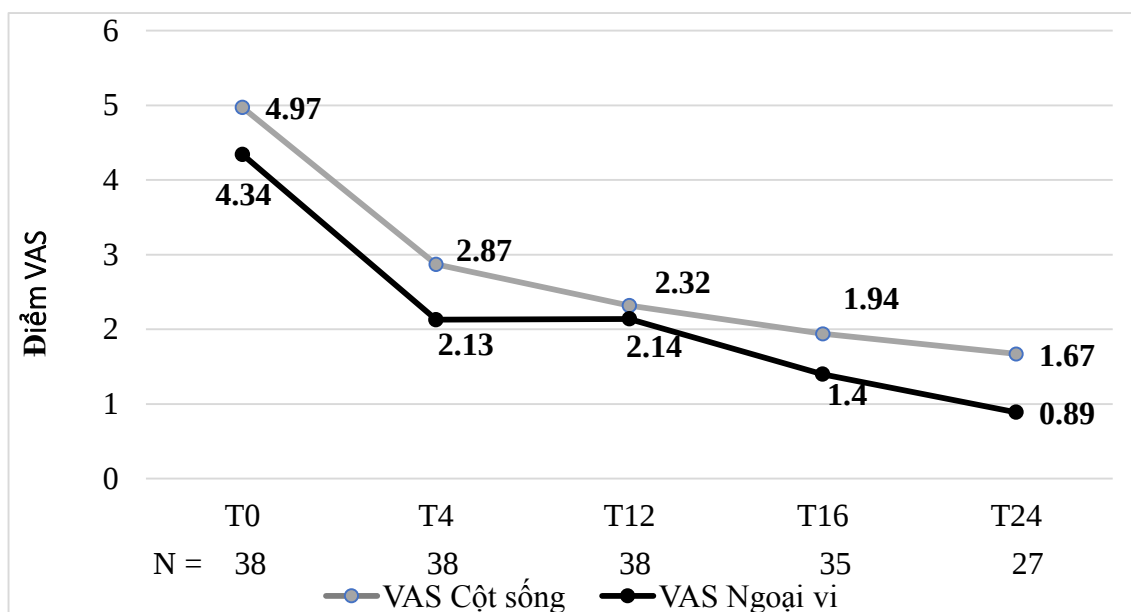
Nhận xét: Số BN ngừng điều trị tăng theo thời gian, chủ yếu do dịch COVID nên không điều trị tiếp (5 BN), 3 BN không đáp ứng

3.2. Hiệu quả của thuốc secukinumab trong điều trị bệnh viêm cột sống dính khớp

3.2.1. Kết quả điều trị qua các chỉ số lâm sàng tại các thời điểm đánh giá.

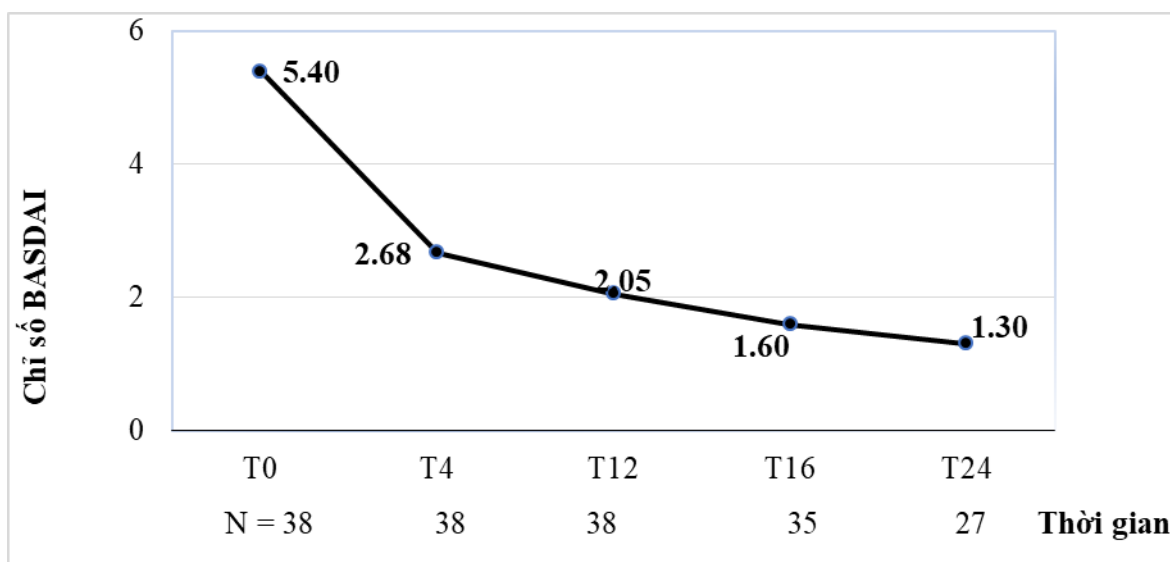
nhân nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu 38 bệnh nhân VCSDK cho thấy: nam giới chiếm đa số (94,7%). Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là $30,5 \pm 9,97$ (từ 16 đến 56 tuổi). Thời gian mắc bệnh trung bình là $6,8 \pm 4,90$ năm (từ 1 đến 25 năm). Tuổi khởi phát bệnh trung bình $23,7 \pm 7,81$ trong đó nhóm tuổi khởi phát bệnh cao nhất là dưới 30 tuổi (89,5%). Có 76,3 % bệnh nhân là thể bệnh hỗn hợp, 23,7% là thể bệnh cột sống, 15 bệnh nhân (39,5%) thất bại với ít nhất một thuốc kháng TNF trước đó. Tại thời điểm bắt đầu điều trị bằng secukinumab, điểm BASDAI trung bình là $5,4 \pm 1,43$ (4 đến 8 điểm), điểm VAS cột sống: $4,97 \pm 1,72$ (3- 8), VAS khớp ngoại vi: $4,34 \pm 1,99$ (0- 8), nồng độ CRP trung bình là $4,58 \pm 4,60$ mg/dl.



Biểu đồ 3.1. Kết quả điều trị theo thang điểm VAS tại cột sống và khớp ngoại vi

Nhận xét: Điểm VAS tại cột sống và khớp ngoại vi giảm rõ rệt sau 4 tuần điều trị secukinumab và tiếp tục cải thiện ở các tuần thứ 12, 16 và 24. Sau 24 tuần, VAS trung bình tại cột sống và khớp ngoại vi giảm tương ứng từ 4,97 xuống 1,67 và 4,34 xuống 0,89, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.2. Kết quả điều trị theo chỉ số BASDAI

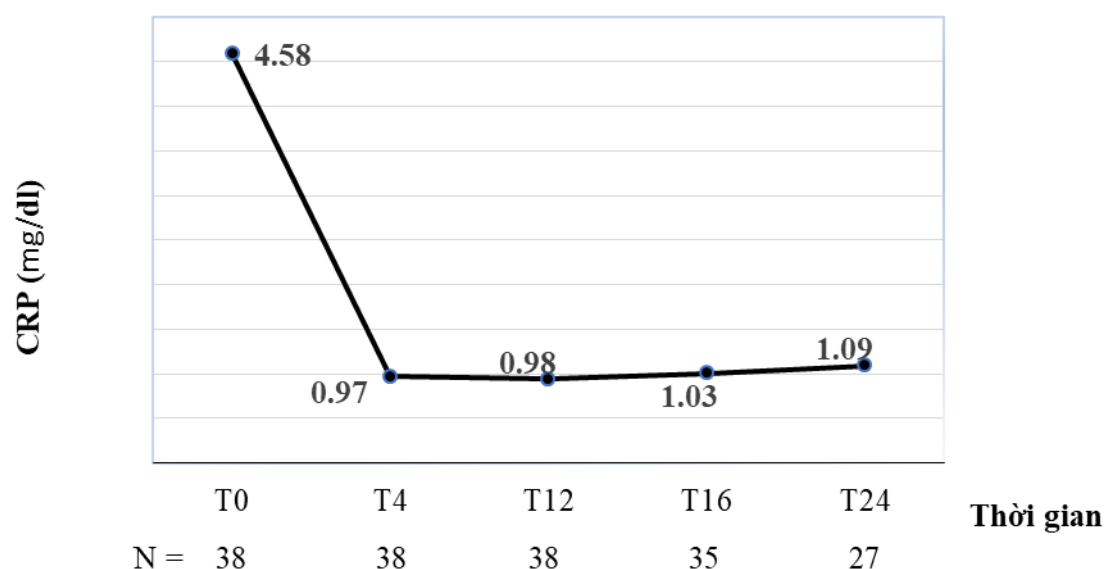
Nhận xét: Điểm BASDAI giảm rõ rệt sau 4 tuần điều trị secukinumab và tiếp tục cải thiện ở các tuần thứ 12, 16 và 24. Sau 24 tuần, BASDAI trung bình giảm 5,40 xuống 1,30; khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị theo BASDAI 50

BASDAI	T4		T12		T16		T24	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Δ BASDAI ≥ 2 hoặc BASDAI50	21	55,26	25	65,79	27	77,14	22	81,48
Tổng	38	100	38	100	35	100	27	100

Nhận xét: sau 4 tuần có 21/38 bệnh nhân đạt được đáp ứng với điều trị theo tỷ lệ BASDAI giảm trên 50% (chiếm tỷ lệ 55,26%), 81,48% bệnh nhân có đáp ứng với điều trị tại tuần 24 tính theo BASDAI50.

3.2.3. Kết quả điều trị qua các chỉ số cận lâm sàng tại các thời điểm đánh giá.

**Biểu đồ 3.3. Kết quả điều trị theo CRP**

Nhận xét: Nồng độ CRP trung bình của nhóm nghiên cứu giảm mạnh sau 4 tuần điều trị và có tiếp tục duy trì ở các tuần thứ 12, 16. Nồng độ CRP trung bình ở tuần 24 so với trước điều trị giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.3. Các biến cố bất lợi trong điều trị secukinumab trên bệnh nhân nghiên cứu.

Trong 24 tuần điều trị bằng secukinumab có 3 bệnh nhân xuất hiện tác dụng phụ, chiếm 7,89%; có 1 bệnh nhân nhiễm khuẩn

tiết niệu, 1 bệnh nhân nhiễm khuẩn da và 1 bệnh nhân rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy).

Có 3 bệnh nhân trong số 38 bệnh nhân có tăng men gan trong khoảng từ 1 đến 3 lần giới hạn trên bình thường, chiếm 7,89% bệnh nhân nghiên cứu. Không có bệnh nhân nào tăng men gan trên 3 lần mức giới hạn trên bình thường.

Nồng độ creatinin trung bình là $67,08 \pm 12,24$ ($\mu\text{mol/l}$) tại thời điểm trước điều trị bằng secukinumab, sau 24 tuần điều

trị là $69,30 \pm 14,34 (\mu\text{mol/l})$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Trong 24 tuần điều trị ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu, không có bệnh nhân nào giảm bạch cầu đa nhân trung tính, các chỉ số xét nghiệm không có sự thay đổi nhiều trong các đợt theo dõi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Hiệu quả của thuốc secukinumab trong điều trị bệnh viêm cột sống dính khớp

Kết quả điều trị theo thang điểm VAS tại cột sống và khớp ngoại vi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 4 tuần điều trị điểm VAS tại cột sống trung bình từ 4,97 giảm xuống 2,87 và tiếp tục giảm ở các thời điểm 12, 16, 24 tuần sau điều trị (biểu đồ 3.1). Sau 24 tuần điều trị VAS cột sống giảm 3,3 điểm so với thời điểm trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Kishimoto (2020) trên 30 bệnh nhân được điều trị secukinumab 150 tiêm dưới da, sau 16 tuần điều trị, VAS tại cột sống giảm 3,54 so với trước điều trị và đến tuần 24 thì VAS tại cột sống đã giảm 4,14 so với trước điều trị [2]. Nghiên cứu của Maksymowych (2018) cũng cho thấy sau 24 tuần điều trị VAS tại cột sống cũng giảm 3,49 so với trước điều trị [4]. Ngoài ra, điểm VAS tại khớp ngoại vi trung bình trước điều trị là 4,34; sau 4 tuần điều trị giảm xuống 2,13 và tiếp tục giảm xuống 0,89 sau 24 tuần điều trị ($p < 0,01$). Như vậy, secukinumab có tác dụng giảm đau rõ rệt trên cả cột sống và khớp ngoại vi ở bệnh nhân VCSDK.

Kết quả điều trị qua mức độ hoạt động bệnh theo chỉ số BASDAI

Sau 4 tuần điều trị chỉ số BASDAI trung bình của nhóm nghiên cứu giảm từ $5,4 \pm 1,43$ xuống $2,68 \pm 1,16$ điểm và giảm xuống $1,3 \pm 1,19$ điểm sau 24 tuần điều trị với $p < 0,01$ (biểu đồ 3.2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Kivitz (2018) trên 117 bệnh nhân được điều trị secukinumab 150 mg tiêm dưới da cho kết quả sau 16 tuần điều trị, BASDAI giảm 2,58 và đến tuần thứ 102 điểm BASDAI trung bình giảm 3,41 so với trước điều trị [3]. Nghiên cứu của Baraliakos (2018) trên 122 bệnh nhân VCSDK điều trị secukinumab 150mg, sau 52 tuần BASDAI trung bình là $2,9 \pm 1,95$ giảm $3,12 \pm 0,20$ so với thời điểm bắt đầu điều trị [1]. Sieper và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 43 bệnh nhân điều trị secukinumab 150 mg cho kết quả sau 16 tuần điều trị, chỉ số BASDAI giảm $2,6 \pm 0,3$ [6]. Tác giả Pavelka và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 74 bệnh nhân VCSDK cũng cho thấy chỉ số BASDAI sau 16 tuần điều trị giảm $2,3 \pm 0,3$ [5].

Theo ASAS/EULAR 2006, bệnh nhân được coi là đáp ứng với một thuốc khi điểm số BASDAI giảm 50% hoặc $\Delta\text{BASDAI} \geq 2$ với thời gian đánh giá sau điều trị 6 đến 12 tuần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 12 tuần điều trị 65,79% bệnh nhân có đáp ứng điều trị với secukinumab tính theo BASDAI50 và sau 24 tuần điều trị có 81,48% bệnh nhân có đáp ứng điều trị theo chỉ số BASDAI. Nghiên cứu của Baraliakos (2018) trên 122 bệnh nhân điều trị secukinumab cũng cho kết quả 55,7% bệnh

nhân đạt BASDAI50 sau 52 tuần điều trị và con số tương ứng là 63,4% sau 5 năm theo dõi [1]. Nghiên cứu của Sieper (2017) trên 59 bệnh nhân được điều trị bằng secukinumab 150 mg, sau 156 tuần điều trị, có 59,3% bệnh nhân đạt BASDAI50 [6]. Kết quả các nghiên cứu cho thấy secukinumab có hiệu quả điều trị qua việc làm giảm đáng kể chỉ số hoạt động bệnh BASDAI.

Kết quả điều trị qua chỉ số viêm cấp CRP

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ CRP trung bình trước điều trị là 4,58 mg/dl giảm nhanh xuống 0,97 mg/dl sau 4 tuần, tiếp tục duy trì ổn định sau 12 tuần và 16 tuần điều trị, đến tuần 24 nồng độ CRP trung bình là 1,09 mg/dl (biểu đồ 3.3). Nghiên cứu của Wei (2017) trên 46 bệnh nhân VCSDK được điều trị secukinumab so với giả dược, sau 16 tuần điều trị, nồng độ CRP trung bình là 0,033 mg/dl và sau 52 tuần nồng độ CRP trung bình là 0,04 mg/dl [8]. Như vậy, secukinumab làm giảm nhanh chỉ số viêm cấp là CRP của bệnh VCSDK.

4.2. Các biến cố bất lợi trong điều trị secukinumab trên bệnh nhân nghiên cứu

Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Theo nhiều nghiên cứu, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất với secukinumab là viêm mũi họng, tiêu chảy, nhức đầu, nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm họng. Nghiên cứu của chúng tôi trong 24 tuần điều trị có 3 bệnh nhân xuất hiện tác dụng không mong muốn không nghiêm trọng, chiếm 7,89%. Trong đó có 1 bệnh nhân (2,63%) nhiễm khuẩn tiết niệu nhưng không phải ngừng điều trị, 1 bệnh nhân

nhiễm khuẩn da, 1 bệnh nhân rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy), không có bệnh nhân nào nhiễm trùng đường hô hấp trên hay viêm mũi họng. Nghiên cứu của Baraliakos (2018) trên 360 bệnh nhân có 13,6% nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, 3,9% bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa và 0,5% trường hợp mắc bệnh Crohn, không ghi nhận bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu [1].

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân phản ứng dị ứng với thuốc, phản ứng đau sau tiêm, đỏ da hay viêm mô tế bào, áp xe tại vị trí tiêm, không ghi nhận các trường hợp nhiễm herpes miệng, nhiễm nấm Candida hay viêm màng bồ đào. Không có trường hợp bệnh nhân nào ngừng thuốc secukinumab do các biến cố bất lợi trên lâm sàng. Nghiên cứu của Baraliakos có 1% bệnh nhân gặp nhiễm trùng nghiêm trọng, 10% bệnh nhân ngừng thuốc do các biến cố bất lợi [1].

Nghiên cứu của chúng tôi gặp ít tác dụng không mong muốn hơn và không có trường hợp nghiêm trọng phải ngừng thuốc do các biến cố bất lợi trên lâm sàng so với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, có thể do chúng tôi có số lượng bệnh nhân chưa nhiều (38 bệnh nhân) và thời gian theo dõi ngắn hơn (24 tuần), so với nghiên cứu của Baraliakos kéo dài 5 năm.

Tác dụng không mong muốn trên chỉ số cận lâm sàng

Có 3 bệnh nhân trong số 38 bệnh nhân có tăng men gan trong khoảng từ 1 đến 3 lần giới hạn trên bình thường, chiếm 7,89% bệnh nhân nghiên cứu và không có bệnh nhân nào tăng men gan trên 3 lần mức giới hạn trên bình thường. Trong đó có 1 bệnh

nhân có men gan tăng, ngưng điều trị secukinumab ở tuần 16 (bệnh nhân có đạt kết quả lui bệnh). Các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về secukinumab trên các bệnh nhân VCSDK cũng chưa thấy báo cáo về tình trạng gây tăng men gan hay tổn thương gan của thuốc. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tăng creatinine hay suy thận cũng như thay đổi bạch cầu trung tính. Theo Baraliakos (2018) qua 156 tuần điều trị gần 8 bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính [1].

V. KẾT LUẬN

Trong 24 tuần theo dõi trên 38 bệnh nhân viêm cột sống dính khớp được điều trị bằng thuốc secukinumab tại Trung tâm Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai cho thấy thuốc có hiệu quả giảm đau, giảm mức độ hoạt động bệnh thông qua điểm VAS cột sống, VAS ngoại vi, điểm BASDAI và chỉ số CRP. Thuốc cũng an toàn với ít tác dụng không mong muốn và thường là nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baraliakos, X., et al.**, Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2018. **36**(1): p. 50-55.
2. **Kishimoto, M., et al.**, Efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with active ankylosing spondylitis: 24-week results from an open-label phase 3 study (MEASURE 2-J). *Mod Rheumatol*, 2020. **30**(1): p. 132-140.
3. **Kivitz, A.J., et al.**, Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther*, 2018. **5**(2): p. 447-462.
4. **Maksymowych, W.P., et al.**, Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison. *European journal of rheumatology*, 2018. **5**(4): p. 216-223.
5. **Pavelka, K., et al.**, Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*, 2017. **19**(1): p. 285.
6. **Sieper, J., et al.**, Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(3): p. 571-592.
7. **van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats**, Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984. **27**(4): p. 361-8.
8. **Wei, J.C., et al.**, Efficacy and safety of secukinumab in Asian patients with active ankylosing spondylitis: 52-week pooled results from two phase 3 studies. *Int J Rheum Dis*, 2017. **20**(5): p. 589-596

THỰC TRẠNG KHÔNG ĐÁP ỨNG VỚI SECUKINUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP

Nguyễn Thị Vân¹, Nguyễn Thị Như Hoa², Nguyễn Thị Phương Thủy^{2, 1}

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Xác định tỉ lệ không đáp ứng với thuốc secukinumab trong điều trị bệnh nhân viêm cột sống dính khớp (VCSDK). 2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc secukinumab ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu kết hợp một phần hồi cứu trên 30 bệnh nhân VCSKD được điều trị bằng secukinumab tại Trung tâm Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 02 năm 2022. **Kết quả:** Có 23,3% bệnh nhân không đáp ứng với thuốc secukinumab (7/30 bệnh nhân), trong đó 6,7% (2/30 bệnh nhân) không đáp ứng nguyên phát và 16,6% (5/30 bệnh nhân) không đáp ứng thứ phát. Có sự liên quan giữa việc tuân thủ điều trị với tình trạng không đáp ứng với thuốc secukinumab. Bệnh nhân không tuân thủ điều trị sẽ có nguy cơ không đáp ứng thứ phát với thuốc cao hơn so với những bệnh nhân tuân thủ điều trị ($p < 0,05$). Một số nguyên nhân không tuân thủ điều trị là do bệnh nhân đáp ứng điều trị tốt nên tự ý giảm liều chiếm tỉ lệ 40%, do ảnh hưởng của đại dịch covid chiếm tỉ lệ 30%, do điều kiện kinh tế chiếm 20% và do tác dụng phụ chiếm tỉ lệ 10%. **Kết luận:** Secukinumab có hiệu quả cao trong điều trị VCSKD nhưng vẫn có 23,3% bệnh nhân gặp tình

trạng không đáp ứng. Tình trạng không đáp ứng với thuốc cao hơn ở nhóm bệnh nhân không tuân thủ điều trị. Vì vậy, để đạt hiệu quả điều trị tốt nhất, các bệnh nhân VCSKD cần được nhân viên y tế tư vấn về sự tiến triển của bệnh, kế hoạch điều trị và theo dõi lâu dài để giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn.

Từ khóa: Viêm cột sống dính khớp, secukinumab, không đáp ứng.

SUMMARY

STATUS OF NON-RESPONSE TO SECUKINUMAB IN THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

Objectives: To determine the rate of non-responders among Ankylosing Spondylitis patients received secukinumab medication treatment, and some factors related to it. **Subjects and methods:** Descriptive, Retrospective combined with prospective study in patients received secukinumab medication in Rheumatology Department at Bach Mai Hospital from January 2019 to January 2022. **Results:** Out of a total of 30 patients participating in the study, there were 7 non-responders (23.3%), 2 of which were primary non-responders (6.7%) and 5 were secondary non-responders (16.6%). There was a correlation between poor responses and patients nonadherence to treatment ($p=0.02$). Non-adherent patients have a higher risk of secondary nonresponsiveness to medication compared with compliant patients. Some causes of non-adherence to treatment are that patients respond well to treatment, so they voluntarily extend the dose, accounting for 40%, due to the impact of the covid pandemic accounting for 30%, due to

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Vân
Email: vanmeo7012@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 4.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.6.2022

economic conditions accounting for 20%, and side effects account for 10%. **Conclusion:** Secukinumab was highly effective in the treatment of Ankylosing Spondylitis but 23.3% of patients was no response. Non-responsiveness to medication was higher in the non-adherent group. Therefore, in order to achieve the best treatment effect, patients with Ankylosing Spondylitis need to be consulted by medical staff about disease progression, treatment plan and long-term follow-up to help patients better adhere to treatment.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, secukinumab, non-responders.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

VCSDK là một bệnh lý khớp viêm mạn tính thường gặp, được xếp vào nhóm bệnh lý viêm khớp cột sống thể trục. Bệnh gặp chủ yếu ở nam giới trẻ tuổi. Triệu chứng đặc trưng là hội chứng cùng chậu – cột sống, hội chứng bám tận (viêm các vị trí bám của gân) và các biểu hiện ngoài khớp ở những mức độ khác nhau như viêm màng bồ đào, viêm ruột và vẩy nến. Bệnh biểu hiện bởi đau và cứng cột sống tiến triển mạn tính dẫn đến dính khớp, hậu quả cuối cùng là tàn phế. Các thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAIDs) là lựa chọn đầu tiên giúp điều trị triệu chứng của bệnh VCSĐK nhưng không làm thay đổi sự tiến triển của bệnh. Nhóm thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs-DMARDs) như sulfasalazine và methotrexate ít có hiệu quả trong điều trị VCSĐK.

Sự ra đời của các nhóm thuốc sinh học vào cuối thế kỉ 20 đã tạo ra một bước ngoặt lớn, nâng cao hiệu quả điều trị, làm thay đổi sự tiến triển của bệnh VCSĐK bên cạnh việc

cải thiện các triệu chứng cho bệnh nhân. Nhóm thuốc kháng TNF- α là nhóm thuốc đã được sử dụng rộng rãi cả thập kỉ qua với hiệu quả đã được chứng minh. Tuy nhiên, khoảng 30- 40% bệnh nhân VCSĐK không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α nguyên phát hoặc thứ phát do tác dụng của thuốc giảm dần theo thời gian, không dung nạp với thuốc hoặc gặp tác dụng phụ trong quá trình điều trị phải dừng thuốc [1]. Sự hiểu biết đầy đủ hơn về cơ chế bệnh sinh và con đường IL23/IL17A là cơ sở cho sự ra đời của nhóm thuốc kháng IL 17A như secukinumab với cơ chế ngăn chặn IL-17A gắn với thụ thể của nó qua đó ức chế quá trình gây viêm và làm giảm tổn thương khớp [2]. Trên thế giới, các nghiên cứu đã cho thấy secukinumab có hiệu quả cao trong kiểm soát sự tiến triển của bệnh VCSĐK, làm giảm kết cục để lại các di chứng tại cột sống và khớp háng, song vẫn có một tỉ lệ nhất định các bệnh nhân không đáp ứng với thuốc. Tại Việt Nam, thuốc secukinumab đã được đưa vào điều trị VCSĐK từ năm 2016 và có một số nghiên cứu đã đánh giá hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh nhân VCSĐK. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu tìm hiểu chuyên sâu về các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng không đáp ứng với thuốc secukinumab trong điều trị các bệnh nhân VCSĐK. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm hai mục tiêu:

1. *Xác định tỉ lệ không đáp ứng với thuốc secukinumab trong điều trị bệnh nhân viêm cột sống dính khớp (VCSĐK).*

2. *Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc secukinumab ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu thực hiện trên 30 bệnh nhân VCSDK được điều trị với thuốc secukinumab tại Trung tâm Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2019 đến tháng 2/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định VCSDK theo tiêu chuẩn ACR-1984 và được điều trị bằng secukinumab (tối thiểu 6 tháng hoặc đến khi dừng thuốc do không đáp ứng) tại Trung tâm Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân tự ý bỏ điều trị không theo chỉ định của bác sĩ.

- Thời gian theo dõi không đủ 6 tháng.

- Bệnh nhân hồi cứu không có đủ các dữ liệu cho nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Nghiên cứu mô tả, tiến cứu kết hợp một phần hồi cứu.

2.3. Các chỉ số nghiên cứu:

- Thông tin chung của bệnh nhân: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, tuổi mắc bệnh trung bình, HLA B27, tiền sử điều trị thuốc kháng TNF- α trước đó, đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm ASDAS-CRP.

- Một số khái niệm [3] :

+ Không đáp ứng nguyên phát: Sau 3 tháng điều trị bằng thuốc secukinumab, bệnh nhân không đạt được điểm ASDAS-CRP $\leq 2,1$ (tương ứng với mức độ hoạt động nhẹ hoặc không hoạt động) hoặc hiệu số của chỉ số ASDAS-CRP $< 1,1$.

+ Không đáp ứng thứ phát: Sau khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân đã đạt được trạng thái bệnh không hoạt động hoặc hoạt động nhẹ (ASADAS-CRP $\leq 2,1$). Sau 1 thời gian điều trị, bệnh tái hoạt động trở lại (ASDAS-CRP $> 2,1$) hoặc hiệu số của chỉ số ASDAS-CRP $< 1,1$.

+ Tuân thủ: bệnh nhân đến điều trị đúng hẹn, nếu có giãn liều thuốc là theo chỉ định của bác sĩ.

+ Không tuân thủ: các lượt điều trị sai hẹn, bệnh nhân tự giãn liều không tuân theo chỉ định của bác sĩ.

Bệnh nhân sẽ được theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị qua mỗi lần điều trị từ thời điểm tháng 1 năm 2019 đến tháng 2 năm 2022 hoặc đến khi dừng thuốc do không đáp ứng.

2.4. Phương pháp phân tích thống kê

Thống kê mô tả, bao gồm giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, min - max, tần số, tỷ lệ phần trăm, mối tương quan cho các biến số nghiên cứu. Tất cả các số liệu thống kê được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

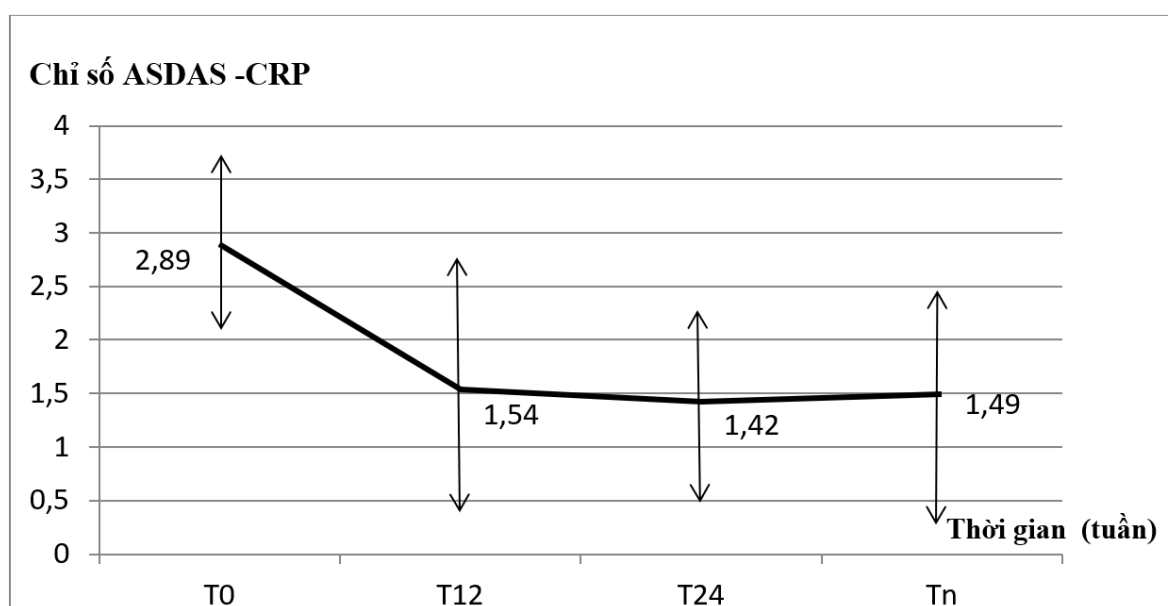
Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình		27,5 $\pm$ 8,8 (min :18; max: 47)	
Giới	Nam	26	86,7
	Nữ	4	13,3
Thời gian mắc bệnh (năm)		4,5 $\pm$ 4,5 (min: 0,75, max :20)	
Tuổi trung bình mắc bệnh (năm)		23,2 $\pm$ 7,9 (min: 10; max: 44)	

Mức độ hoạt động bệnh theo ASDAS-CRP	Không hoạt động	3	10
	Hoạt động thấp	2	6,7
	Hoạt động cao	23	76,7
	Hoạt động rất cao	2	6,7
Điều trị với thuốc kháng TNF α trước đó	Có	11	36,7
	Không	19	63,3
HLA B27	Dương tính	24	80
	Âm tính	6	20
CRP(mg/dL)	$\geq 0,5$	28	6,7
	$< 0,5$	2	93,3
	$\bar{X} \pm SD$	4,89 $\pm$ 4,12	

Nhận xét: Nghiên cứu gồm 30 bệnh nhân VCSDK trong đó chủ yếu là nam giới chiếm tỉ lệ 86,7%, tuổi trung bình là 27,5 $\pm$ 8,8. Phần lớn các bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh cao và rất cao ở thời điểm bắt đầu điều trị với secukinumab (chiếm tỉ lệ 83,4%), trong đó có 11/30 bệnh nhân đã thất bại với điều trị thuốc kháng TNF- α trước đó (chiếm tỉ lệ 36,7%). Chỉ số CRP trung bình khi bắt đầu điều trị là 4,89 $\pm$ 4.12 (mg/dL).

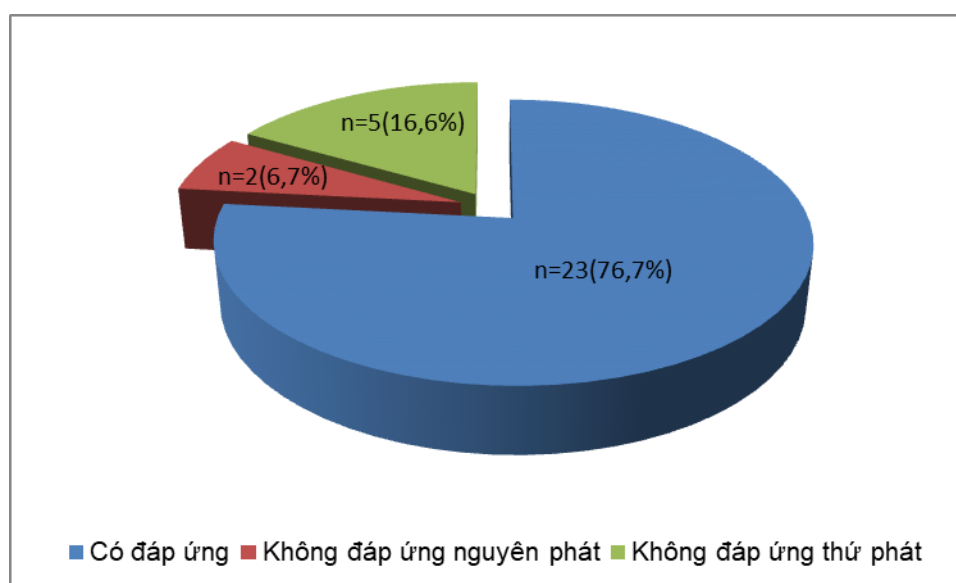
3.2. Đánh giá đặc điểm điều trị với thuốc secukinumab và tỉ lệ không đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.



Biểu đồ 1: Đánh giá hiệu quả điều trị của nhóm bệnh nhân qua chỉ số ASDAS-CRP

(Chú thích Tn : thời điểm kết thúc nghiên cứu; [$\longleftrightarrow$] : [$+SD, -SD$])

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có chỉ số ASDAS-CRP trung bình giảm từ 2,81 (bệnh hoạt động cao) xuống 1,51 sau 12 tuần điều trị với secukinumab (bệnh hoạt động thấp) và tiếp tục giảm trong quá trình điều trị có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% ($p < 0,05$).



Biểu đồ 2: Tỷ lệ không đáp ứng điều trị với thuốc secukinumab của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

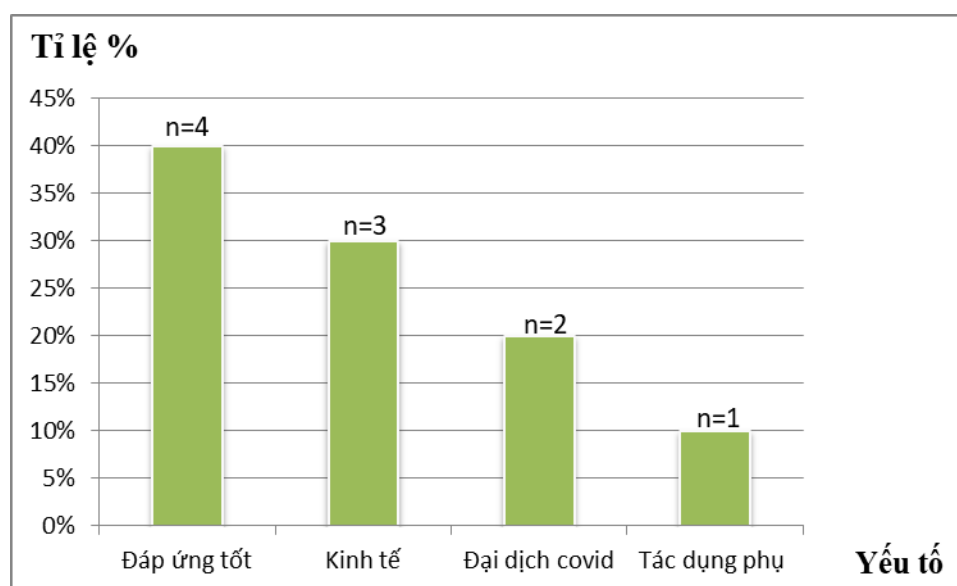
Nhận xét: Có 7/30 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị secukinumab (chiếm tỉ lệ 23,3%), trong đó có 5/30 (chiếm tỉ lệ 16,7%) bệnh nhân không đáp ứng thứ phát với thuốc.

3.3. Một số yếu tố liên quan với tình trạng không đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 2: Một số yếu tố liên quan với tình trạng không đáp ứng điều trị

Yếu tố liên quan		Đáp ứng (n =23)	Không đáp ứng (n=7)	p
HLA B27	Dương tính, n (%)	18 (78,3%)	5 (71,4%)	1
	Âm tính, n (%)	5 (21,7%)	2 (28,6%)	
Tuân thủ điều trị	Có, n (%)	18 (78,3%)	2 (28,6%)	0,02
	Không, n (%)	5 (21,7%)	5 (71,4%)	
Đã điều trị với thuốc kháng TNF- α trước đó	Có, n (%)	8 (33,3%)	3 (42,9%)	0,37
	Không, n (%)	16 (66,7%)	4 (57,1%)	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân với sự không đáp ứng với thuốc secukinumab ($p < 0,05$). Nhóm không tuân thủ điều trị có nguy cơ không đáp ứng thứ phát cao hơn nhóm tuân thủ điều trị.



Biểu đồ 3: Các nguyên nhân không tuân thủ điều trị

Nhận xét: Nguyên nhân bệnh nhân không tuân thủ điều trị hay gặp nhất là do bệnh nhân đáp ứng tốt nên tự ý giãn liều (4/10 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 40%).

IV. BÀN LUẬN

Trong số 30 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $27,5 \pm 8,8$ tuổi, với tuổi thấp nhất là 18 tuổi và tuổi cao nhất là 47 tuổi, trong đó chủ yếu là nam giới (chiếm tỉ lệ 87,6%). Thời gian mắc bệnh trung bình là $4,5 \pm 4,5$ năm. Tuổi trung bình mắc bệnh là $23,2 \pm 7,9$. Nghiên cứu đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo chỉ số ASDAS-CRP, chủ yếu bệnh nhân ở mức độ hoạt động bệnh cao (chiếm tỉ lệ 83,4%). Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Dương Thị Kim Hồng năm 2021 trước đó [4].

Chỉ số ASDAS-CRP trung bình ban đầu là $2,81 \pm 0,73$ và $1,49 \pm 1$ vào cuối giai đoạn quan sát. Chỉ số này giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ cho thấy hiệu quả của secukinumab qua thời gian. Nghiên cứu của Donato Rigante và cộng sự cũng cho kết quả có ý nghĩa thống kê chỉ số ASDAS-CRP giảm từ 3,21 xuống 1,67 sau 24 tuần điều trị

[5]. Như vậy, điều trị bằng secukinumab làm giảm chỉ số viêm, giảm mức độ hoạt động của bệnh nhân VCSDK.

Theo dõi 30 bệnh nhân được điều trị secukinumab có 6 bệnh nhân không đáp ứng (23,3%), trong đó có 2 bệnh nhân không đáp ứng nguyên phát (6,7%) 5 bệnh nhân không đáp ứng thứ phát (16,6%). Nghiên cứu của Dương Thị Kim Hồng trên 31 bệnh nhân điều trị bằng Secukinumab có tỉ lệ không đáp ứng nguyên phát là 17,1% theo BASDAI, 19,4% theo ASDAS-CRP[4]. Elena Cones đã tiến hành nghiên cứu quan sát mô tả trên 143 bệnh nhân điều trị secukinumab từ năm 2015 đến năm 2019 thu được kết quả có 26,8% không đáp ứng nguyên phát và 48,2% không đáp ứng thứ phát [6]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi còn thấp, thời gian theo dõi còn ngắn và do đây là nghiên cứu tiến cứu kết hợp hồi cứu nên chúng tôi đã loại các bệnh nhân không đủ dữ kiện theo dõi (ít nhất 6 tháng) và các bệnh

nhân tự ý bỏ điều trị do nguyên nhân khác không liên quan đến hiệu quả điều trị bệnh.

Khi phân tích các yếu tố liên quan, nghiên cứu cho kết quả có mối liên quan giữa tình trạng không đáp ứng với secukinumab và việc không tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Bệnh nhân không tuân thủ điều trị sẽ có nguy cơ không đáp ứng thứ phát cao hơn so với những bệnh nhân tuân thủ điều trị ($p < 0,05$). Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trong một thời gian ngắn với số lượng bệnh nhân nghiên cứu nhỏ nên cần có thêm các nghiên cứu trong thời gian dài hơn và số lượng bệnh nhân lớn hơn để có thêm đánh giá tổng quát, đầy đủ hơn về thực trạng không đáp ứng với thuốc secukinumab và đánh giá thêm nhiều yếu tố liên quan khác.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 30 bệnh nhân VCSDK được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ACR 1984 và được điều trị bằng secukinumab tại Trung tâm Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc secukinumab là 23,3%, trong đó có 6,7% không đáp ứng nguyên phát và 16,7% không đáp ứng thứ phát.

- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị sẽ có nguy cơ không đáp ứng thứ phát với thuốc cao hơn so với những bệnh nhân tuân thủ điều trị ($p < 0,05$).

- Nguyên nhân không tuân thủ thường gặp là do bệnh nhân đáp ứng điều trị tốt nên tự ý giảm liều chiếm tỷ lệ 40%, do ảnh hưởng của đại dịch covid chiếm tỷ lệ 30%, do điều kiện

kinh tế chiếm 20% và do tác dụng phụ chiếm tỷ lệ 10%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alazmi M, Sari I, Krishnan B, Inman RD, Haroon N.** Profiling Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2018;70(9):1393-1399.doi:10.1002/acr.23465
2. **Chyuan I-T, Chen J-Y.** Role of Interleukin-17 in the Pathogenesis and Targeted Therapies in Spondyloarthropathies. *Mediators Inflamm.* 2018;2018 doi:10.1155/2018/2403935
3. **Ankylosing Spondylitis (AS)** Symptoms, Tests, Prognosis & Causes.MedicineNet. Accessed May 29, 2021.
4. **Thư viện Đại Học Y Hà Nội** Accessed June 1, 2021. <http://thuvien.hmu.edu.vn/pages/cms/FullBookReader.aspx?Url=/pages/cms/TempDir/books/D5BAF019-50CA-4C9A-8BA6>
5. **Gentileschi S, Rigante D, Sota J, et al.** Long-Term Effectiveness of Secukinumab in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:6983272. doi:10.1155/2020/6983272
6. **Conesa-Nicolás E, García-Lagunar MH, Núñez-Bracamonte S, García-Simón MS, Mira-Sirvent MC.** Persistence of secukinumab in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 2020;45(1):16-21. doi:10.7399/fh.11465

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG KHÔNG ĐÁP ỨNG VỚI THUỐC KHÁNG TNF- α TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP

Nguyễn Duy Hiệp¹, Nguyễn Thị Như Hoa², Nguyễn Thị Phương Thủy^{1, 2}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: 1. Xác định tỉ lệ không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp. 2. Khảo sát một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu kết hợp một phần hồi cứu trên 79 bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn ACR 1984 sửa đổi (New York) và có chỉ định điều trị bằng thuốc kháng TNF- α theo tiêu chuẩn ASAS/EULAR 2006 tại Trung tâm Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng TNF- α trong nghiên cứu: infliximab 59,5% (47 bệnh nhân), golimumab 10,1% (8 bệnh nhân), adalimumab 30,4% (24 bệnh nhân); Tỷ lệ đáp ứng với điều trị: 63,3% (50/79 bệnh nhân) đáp ứng, 12,7% (10/79 bệnh nhân) không đáp ứng nguyên phát và 24,1% (19/79 bệnh nhân) không đáp ứng thứ phát. Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng thứ phát ở bệnh nhân được điều trị bằng infliximab cao hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng golimumab và adalimumab. Bệnh nhân có ASDAS – CRP ban đầu thấp là yếu tố dự báo không đáp ứng nguyên phát; bệnh nhân không tuân thủ điều trị là

yếu tố dự báo khả năng không đáp ứng thứ phát (cao gấp 3,8 lần khả năng không đáp ứng thứ phát của nhóm tuân thủ điều trị). **Kết luận:** Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α trong điều trị viêm cột sống dính khớp chiếm 36,7%, chủ yếu là không đáp ứng thứ phát. Bệnh nhân có ASDAS – CRP trước khi điều trị thấp là yếu tố dự báo không đáp ứng nguyên phát; bệnh nhân không tuân thủ điều trị là yếu tố dự báo khả năng không đáp ứng thứ phát.

Từ khóa: Viêm cột sống dính khớp, thuốc kháng TNF- α , không đáp ứng với thuốc .

SUMMARY

CURRENT STATUS OF NON RESPONSE TO TNF – A INHIBITORY AGENTS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS MANAGEMENT

Aims: To determine the prevalence of non - response to anti TNF – α agents and other factors related to the non – response to anti TNF – α agents in Ankylosing spondylitis patients. **Subjects and methods:** longitudinal, descriptive study in patients received TNF – α inhibitory agents in Ankylosing spondylitis at Bach Mai Hospital from March 2019 to March 2022. **Results:** In this study of 79 patients, we found 47 patients received remicade (59.5%), 8 patients received simponi (10.1%), 24 patients received humira (30.4%). There were a total of 79 (86,1% male, 26.8 $\pm$ 11,6 years of age) ankylosing spondylitis patients in the study, which included primary lack of response PLR (10; 12.7%), secondary lack of response SLR (19; 24.1%) and responders (50; 63.3%). In regression analysis,

¹ Trường đại học Y Hà Nội.

² Bệnh viện Bạch Mai.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Hiệp

Email: duyhiiep129@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 3.6.2022

Ngày duyệt bài: 5.6.2022

nonadherence were the independent predictors of SLR. We found that nonadherence patients have 3.8 times higher risk of SLR to anti TNF – α agents. In regression analysis, lower baseline ASDAS - CRP were the independent predictors of PLR. **Conclusions:** The prevalence of non – response to anti TNF – α agents is 36.7%, can be classified as primary (PLR) or secondary (SLR) lack of response. Patients should be carefully monitored with adherence, right indication and dose.

Keywords: response to TNF – α inhibitory agents, lack of response (PLR), secondary lack of response (SLR), Ankylosing spondylitis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) thường gặp ở nam giới trẻ tuổi với 80% bệnh nhân khởi phát bệnh trước 40 tuổi, bệnh chiếm tỉ lệ cao nhất trong nhóm bệnh viêm khớp cột sống thể trục. Biểu hiện lâm sàng bởi tình trạng viêm tiến triển mạn tính chủ yếu ở cột sống, khớp cùng chậu, khớp háng và có thể ở các khớp ngoại vi. Nếu không được điều trị sớm và kịp thời thì ngoài triệu chứng đau và hạn chế chức năng vận động của cột sống và các khớp ở ngoại vi, trên lâm sàng bệnh nhân nhanh chóng bị dính và biến dạng cột sống và các khớp ngoại biên, làm giảm khả năng lao động và chất lượng cuộc sống của người bệnh [1]. Theo khuyến cáo của Hiệp hội nghiên cứu quốc tế về nhóm bệnh viêm khớp cột sống (ASAS) và Hội thấp khớp học Châu Âu (EULAR) năm 2016 [2], thuốc kháng TNF- α được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh cao kéo dài mặc dù đã được điều trị trước đó với các thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAIDs). Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu khẳng định hiệu quả và tính an toàn của nhóm thuốc kháng TNF- α

trên bệnh nhân VCSDK[3]. Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng tốt với thuốc kháng TNF- α . Tình trạng đau và hạn chế vận động của các khớp thuộc hệ trục vẫn xảy ra ở một số bệnh nhân VCSDK được điều trị bằng liệu pháp kháng TNF- α [4]. Theo kết quả của một số nghiên cứu, tỉ lệ không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân VCSDK dao động trong khoảng 25- 42% [4,5,6].

Không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α bao gồm không đáp ứng nguyên phát và không đáp ứng thứ phát, có liên quan đến: dược lực học, dược động học của thuốc, kháng thể kháng thuốc và có thể liên quan đến một số đặc điểm của bệnh VCSDK như giới, tuổi, mức độ hoạt động bệnh và HLA B27... Không đáp ứng nguyên phát với thuốc kháng TNF- α khi bệnh nhân không có thuyên giảm các triệu chứng lâm sàng và mức độ hoạt động bệnh trong quá trình điều trị lần đầu tiên với thuốc kháng TNF- α . Không đáp ứng thứ phát với thuốc kháng TNF- α khi khởi đầu bệnh nhân có đáp ứng các tiêu chuẩn về đáp ứng với thuốc kháng TNF- α nhưng sau đó lại mất đáp ứng với thuốc[7]. Ở Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn của thuốc kháng TNF- α trong điều trị bệnh VCSDK. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá về tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân VCSDK. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm hai mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp.*

2. *Khảo sát một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định VCSDK theo tiêu chuẩn ACR 1984 sửa đổi (New York) và có chỉ định điều trị thuốc kháng TNF- α (infiximab, golimumab hoặc adalimumab) theo tiêu chuẩn ASAS/EULAR 2006.

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án và các chỉ tiêu nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không đủ thời gian theo dõi (ít nhất 6 tháng đối với bệnh nhân có đáp ứng với thuốc kháng TNF - α).

- Bệnh nhân dùng thuốc kháng TNF - α không phải do không đáp ứng với thuốc, mà do các nguyên nhân khác, ví dụ như dị ứng, tác dụng phụ, lý do kinh tế...

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, tiến cứu kết hợp với hồi cứu.

Cỡ mẫu: thuận tiện.

Các chỉ số nghiên cứu:

- Tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc sinh học: tuổi, giới, đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo điểm ASDAS- CRP.

- Tuân thủ điều trị: Tuân thủ theo lịch hẹn của bác sĩ, dẫn liều thuốc kháng TNF - α theo kế hoạch và được sự đồng ý của bác sĩ điều trị. Không tuân thủ điều trị: Các lượt điều trị sai hẹn, bệnh nhân tự giãn liều mà không tuân theo y lệnh của bác sĩ.

Quy trình nghiên cứu:

- Bệnh nhân được khám, theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị vào chu kỳ của các mũi tiêm tính từ thời điểm bắt đầu điều trị với thuốc kháng TNF- α đến 3/2022 hoặc đến khi dùng thuốc. Đánh giá đáp ứng điều trị với thuốc sinh học theo ASDAS – EULAR 2016 dựa trên ASDAS – CRP [2] :

+ Đáp ứng điều trị: Δ ASDAS-CRP ≥ 1.1 (hoặc giảm ít nhất 50% so với trị số ban đầu).

+ Không đáp ứng nguyên phát: Δ ASDAS-CRP < 1.1 (hoặc cải thiện ít hơn 50% so với trị số ban đầu) sau 12 tuần điều trị.

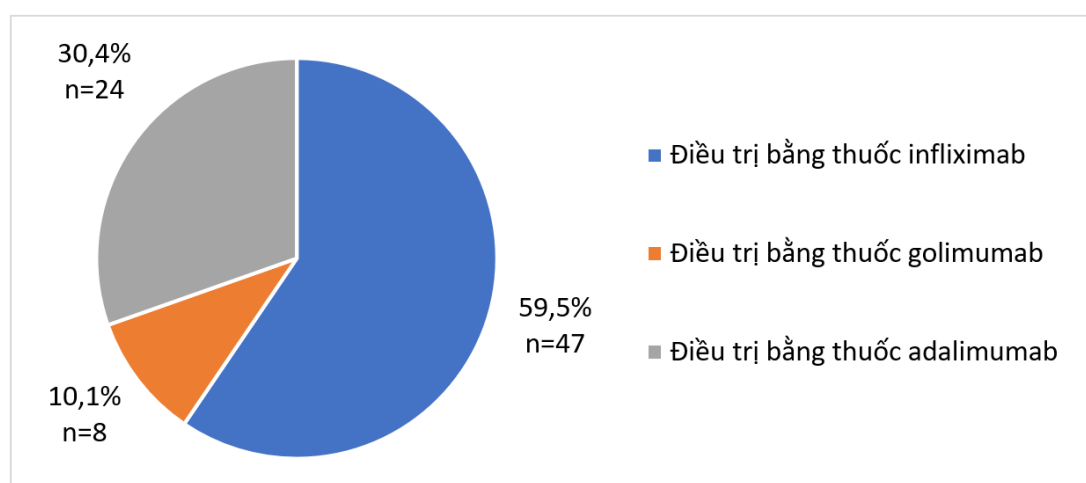
+ Không đáp ứng thứ phát: Những bệnh nhân có đáp ứng ban đầu khi điều trị với thuốc kháng TNF- α , nhưng bị tái phát sau đó khi đang tiếp tục duy trì điều trị với thuốc kháng TNF- α . Số liệu được thu thập và ghi chép vào mẫu bệnh án nghiên cứu, được tổng hợp và xử lý trên phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	n = 79 (bệnh nhân)
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	26,8 $\pm$ 11,6
Giới nam (n; %)	68 (86,1%)
Thời gian mắc bệnh (năm)	3,9 $\pm$ 5,9
ASDAS- CRP khi bắt đầu điều trị thuốc kháng TNF- α sinh học ($\bar{X} \pm SD$)	3,7 $\pm$ 0,4
Thời gian sử dụng thuốc kháng TNF- α (tháng) ($\bar{X} \pm SD$)	21,7 $\pm$ 16,7



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng thuốc kháng TNF- α của nhóm nghiên cứu

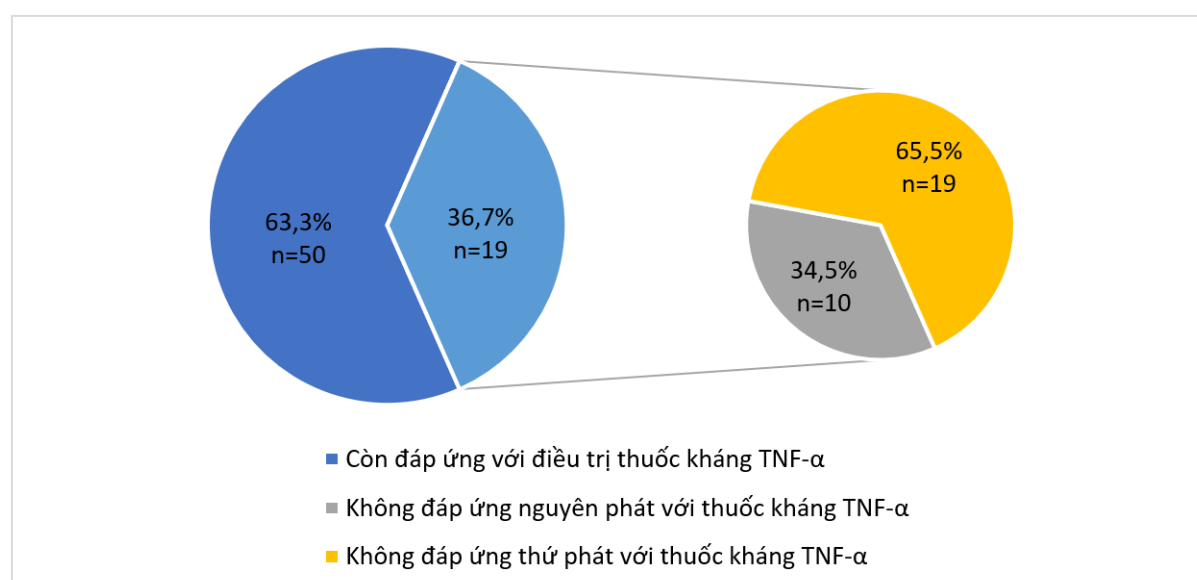
Nhận xét: Bệnh nhân được điều trị bằng infliximab chiếm tỷ lệ cao nhất trong 3 loại kháng TNF- α chiếm 59,5% (47/79 bệnh nhân).

3.2 Tình trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân VCSDK

Bảng 3.2: Δ ASDAS-CRP của bệnh nhân sau 12 tuần điều trị thuốc kháng TNF- α

Thời điểm 12 tuần điều trị		Δ ASDAS-CRP
Đánh giá đáp ứng với các thuốc kháng TNF- α	Không đáp ứng nguyên phát	$0,7 \pm 0,5$
	Đáp ứng ban đầu tại thời điểm 12 tuần điều trị	$1,9 \pm 0,9$

Nhận xét: Tại thời điểm 12 tuần điều trị, bệnh nhân không đáp ứng nguyên phát với các thuốc kháng TNF- α có Δ ASDAS-CRP $< 1,1$; bệnh nhân có đáp ứng ban đầu với các thuốc kháng TNF- α có Δ ASDAS-CRP $\geq 1,1$.



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với điều trị thuốc kháng TNF- α .

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α là 36,7%, chủ yếu là không đáp ứng thứ phát (65,5% số bệnh nhân không đáp ứng).

Bảng 3.3: So sánh tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng thứ phát khi dùng thuốc infliximab, golimumab, adalimumab.

	Số bệnh nhân	Thuốc kháng TNF- α được sử dụng			P
		Infliximab	Golimumab	Adalimumab	
Đánh giá đáp ứng với các thuốc kháng TNF- α	Còn đáp ứng (50)	25 (61,0%)	5 (83,3%)	20 (90,1%)	0,02
	Không đáp ứng thứ phát (19)	16 (39,0%)	1 (16,7%)	2 (9,1%)	

Nhận xét: Tỷ lệ không đáp ứng thứ phát ở bệnh nhân được điều trị bằng infliximab là 39% cao hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng golimumab, adalimumab sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy với $p < 0,05$.

3.3 Các yếu tố liên quan đến không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp.

Bảng 3.4: Yếu tố liên quan đến không đáp ứng thứ phát với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp (khi so sánh với bệnh nhân đáp ứng)

Yếu tố	Đáp ứng	Không đáp ứng thứ phát	Odds ratio (OR)	Khoảng tin cậy 95%	P
Không tuân thủ điều trị	8	8	3,8	1,17 – 12,47	0,03
Tuân thủ điều trị	42	11			

Nhận xét: Dựa trên phân tích hồi quy logistic, trong 69 bệnh nhân gồm đáp ứng và không đáp ứng thứ phát với thuốc kháng TNF- α , cho thấy khả năng không đáp ứng thứ phát của nhóm không tuân thủ điều trị cao gấp 3,8 lần khả năng không đáp ứng thứ phát của nhóm tuân thủ điều trị.

Bảng 3.5: Yếu tố liên quan đến không đáp ứng nguyên phát với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp (khi so sánh với bệnh nhân đáp ứng)

Yếu tố	Đáp ứng	Không đáp ứng nguyên phát	Odds ratio (OR)	Khoảng tin cậy 95%	P
ASDAS- CRP ($\bar{X} \pm SD$)	3,7 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,5	0,1	0,01 – 0,80	0,03

Nhận xét: Dựa trên phân tích hồi quy logistic, trong 60 bệnh nhân gồm đáp ứng và không đáp ứng nguyên phát với thuốc kháng TNF- α , cho thấy ASDAS- CRP là yếu tố tiên lượng đánh giá đáp ứng điều trị với thuốc kháng TNF- α .

IV. BÀN LUẬN

Trong tổng số 79 bệnh nhân VCSDK điều trị bằng thuốc kháng TNF- α , tuổi trung bình là $26,8 \pm 11,6$ (năm), chủ yếu là nam giới (86,1%), có 47 bệnh nhân (59,5%) dùng infliximab, 8 bệnh nhân (10,1%) dùng golimumab, 24 bệnh nhân (30,4%) dùng adalimumab. Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α trong điều trị viêm cột sống dính khớp chiếm 36,7%, bao gồm không đáp ứng nguyên phát và không đáp ứng thứ phát, chủ yếu là không đáp ứng thứ phát (65,5%), cũng gần tương tự như các nghiên cứu trên thế giới, như nghiên cứu của Atul Deodhar và cộng sự năm 2017[4], tổng hợp 21 nghiên cứu liên quan cho thấy sau 2 năm, tỷ lệ không đáp ứng với thuốc vào khoảng 25 – 42%; nghiên cứu của Mansour Alazmi năm 2018 [5], trong 249 bệnh nhân viêm khớp cột sống điều trị bằng thuốc kháng TNF- α , bệnh nhân không đáp ứng thứ phát chiếm 60% bệnh nhân không đáp ứng. Tỷ lệ không đáp ứng thứ phát ở nhóm sử dụng infliximab (39%) cao hơn so nhóm sử dụng golimumab và adalimumab. Trong nghiên cứu của Plasencia C và cộng sự năm 2012[8] về ảnh hưởng của tính sinh miễn dịch đến hiệu quả của việc điều trị infliximab lâu dài trên 94 bệnh nhân bệnh VCSDK, cho thấy kháng thể kháng infliximab được phát hiện ở 24 (25,5%) bệnh nhân, thường xảy ra sau 6 tháng điều trị bằng thuốc infliximab và liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc; nghiên cứu của Inesa Arstikyte và cộng sự năm 2015 về ảnh hưởng của tính sinh miễn dịch đến hiệu quả của điều trị lâu dài bằng thuốc kháng TNF- α (adalimumab, infliximab) ở 81 bệnh nhân

viêm khớp cột sống, bệnh nhân không đáp ứng với điều trị có nồng độ kháng adalimumab và kháng infliximab trong huyết thanh cao hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích hồi quy 69 bệnh nhân gồm đáp ứng và không đáp ứng thứ phát, cho thấy khả năng không đáp ứng thứ phát của nhóm không tuân thủ điều trị cao gấp 3,8 lần khả năng không đáp ứng thứ phát của nhóm tuân thủ điều trị. Qua đó ta có được mối liên hệ: liệu việc không tuân thủ điều trị làm tăng tỷ lệ không đáp ứng thứ phát có phải một phần thông qua cơ chế xuất hiện kháng thể kháng thuốc?

Khi phân tích hồi quy logistic trong 60 bệnh nhân gồm đáp ứng và không đáp ứng nguyên phát, cho thấy ASDAS- CRP là yếu tố tiên lượng đánh giá không đáp ứng nguyên phát với thuốc kháng TNF- α . Theo một nghiên cứu gộp (meta- analysis) của Jose Ramon Maneiro năm 2015[6], qua thống kê 20 bài báo cho thấy các bệnh nhân có nồng độ CRP ban đầu cao sẽ đáp ứng với điều trị thuốc kháng TNF- α tốt hơn so với những bệnh nhân có nồng độ CRP ban đầu thấp, kết quả này tương tự kết luận của chúng tôi khi sử dụng chỉ số ASDAS – CRP.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện tại Trung tâm Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian ngắn, số lượng bệnh nhân không lớn, và chưa thực hiện được một số chỉ số nghiên cứu như định lượng kháng thể kháng thuốc, nồng độ thuốc trong máu để có cái nhìn tổng quan, chính xác hơn về không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α ở bệnh nhân VCSDK. Hi vọng trong thời gian tới, sẽ có các nghiên cứu đa trung tâm với số

lượng bệnh nhân lớn hơn và trong thời gian dài hơn để đánh giá đúng thực trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α trong điều trị VCSDK ở nước ta.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 79 bệnh nhân được chẩn đoán Viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn ACR 1984 sửa đổi (New York) và được điều trị bằng thuốc kháng TNF- α tại Trung tâm Cơ Xương Khớp Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với thuốc kháng TNF- α : 36,7%, trong đó tỷ lệ không đáp ứng nguyên phát: 35,5% và không đáp ứng thứ phát: 65,5%.

- Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng thứ phát ở bệnh nhân điều trị infliximab: 39,0% (cao hơn so với golimumab và adalimumab).

- Bệnh nhân có ASDAS – CRP trước điều trị thấp là yếu tố dự báo không đáp ứng nguyên phát; bệnh nhân không tuân thủ điều trị là yếu tố dự báo khả năng không đáp ứng thứ phát gấp 3,8 lần bệnh nhân tuân thủ điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ulus Y, Akyol Y, Bilgici A, Kuru O. Association of work instability with fatigue and emotional status in patients with ankylosing spondylitis: comparison with healthy controls. Clin Rheumatol. 2019;38(4):1017-1024. doi:10.1007/s10067-018-4366-x
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017; 76(6):978-991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
3. Liu W, Wu Y hao, Zhang L, et al. Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:32768. doi:10.1038/srep32768
4. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(3): 343-350. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.04.005
5. Alazmi M, Sari I, Krishnan B, Inman RD, Haroon N. Profiling Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Axial Spondyloarthritis. Arthritis Care Res. 2018;70(9):1393-1399. doi:10.1002/acr.23465
6. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. RMD Open. 2015;1(1):e000017. doi:10.1136/rmdopen-2014-000017
7. Bendtzen K. Anti-TNF- α biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. Immunotherapy. 2012;4(11):1167-1179. doi:10.2217/imt.12.114
8. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. Ann Rheum Dis. 2012; 71(12):1955-1960. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200828

RỐI LOẠN LO ÂU Ở BỆNH NHÂN LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Vũ Thị Ngọc Thành^{1,2}, Lê Công Thiện^{1,3}, Phạm Hoài Thu^{1,4}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả thực trạng và một số yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn lo âu ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT) bằng bộ câu hỏi HAM-A. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 49 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lupus ban đỏ hệ thống theo tiêu chuẩn EULAR – ACR 2019, điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2021 đến tháng 5/2022 được sàng lọc rối loạn lo âu bằng bộ câu hỏi HAM-A. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân LBĐHT có rối loạn lo âu chiếm 35%, trong đó, lo âu mức độ vừa chiếm 19% và mức độ nặng chiếm 4%. Triệu chứng rối loạn lo âu hay gặp là triệu chứng tim mạch (83,7%), mất ngủ (81,6%) và tiết niệu – sinh dục (69,4%). Tuổi trung bình, chỉ số SLEDAI, nồng độ CRP ở nhóm có rối loạn lo âu cao hơn, trong khi đó, nồng độ bổ thể C3 ở nhóm có rối loạn lo âu thấp hơn so với nhóm không có rối loạn lo âu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tổng điểm rối loạn lo âu theo HAM-A và chỉ số SLEDAI có mối tương quan tuyến tính đồng biến mức độ trung bình với chỉ số Spearman $r = 0,525$ ($p < 0,001$). **Kết luận:** Tỷ lệ rối loạn lo âu ở bệnh nhân LBĐHT cao gây ảnh hưởng đến chất lượng

cuộc sống của bệnh nhân. Bác sĩ cần nhận thấy tầm quan trọng của việc đánh giá và điều trị rối loạn lo âu trong quản lý toàn diện bệnh nhân LBĐHT.

Từ khóa: Lupus ban đỏ hệ thống, rối loạn lo âu, HAM-A, SLEDAI.

SUMMARY

ANXIETY DISORDERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SOME RELATED FACTORS

Objectives: Describe the prevalence and factors affecting anxiety disorders in patients with systemic lupus erythematosus using the HAM-A questionnaire. **Subjects and methods:** A Cross-sectional study on 49 inpatients and outpatients with systemic lupus erythematosus according to EULAR - ACR 2019 criteria, in Bach Mai Hospital from September 2021 to May 2022. **Results:** The proportion of SLE patients with anxiety disorders reach 35%, of which mild anxiety accounted for 12%, moderate anxiety accounted for 19% and severe anxiety accounted for 4%. The most popular symptoms of anxiety disorders are cardiovascular symptoms (83.7%), insomnia (81.6%) and urinary-genital symptoms (69.4%). Mean age, SLEDAI index, and CRP in the group with anxiety disorders was higher, while the concentration of complement C3 in the group with anxiety disorders was lower than in the group without anxiety disorders ($p < 0.05$). The total anxiety disorder score according to HAM-A and the SLEDAI index has a strong positive linear correlation with the Spearman

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện E

³Bệnh viện Bạch Mai,

⁴Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoài Thu

Email: phamhoaitu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 4.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.6.2022

index = 0.525 ($p < 0.001$). **Conclusion:** Considering the high prevalence of anxiety symptoms in lupus patients and the effect on the quality of life, it is necessary to emphasize the importance of recognizing and optimizing depression treatment through a multidisciplinary approach in lupus patients.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Anxiety disorder, HAM-A, SLEDAI

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT) là một bệnh tự miễn mạn tính phổ biến nhất trong các bệnh hệ thống. Bệnh đặc trưng bởi các biểu hiện lâm sàng đa dạng từ phát ban trên da đến tổn thương nhiều hệ cơ quan do các kháng thể tự miễn trong cơ thể bao gồm: da, tim, thận, phổi, khớp, huyết học, tâm thần kinh,⁵... LBĐHT biểu hiện bởi các đợt tiến triển bệnh, lặp đi lặp lại những triệu chứng và dấu hiệu khác nhau gây ảnh hưởng nhiều đến tâm lý của người bệnh. Cùng với những triệu chứng của bệnh, căng thẳng trong cuộc sống như mất khả năng làm việc, giảm khả năng vận động và hạn chế các hoạt động xã hội cũng là một vấn đề lớn có thể gây ra các rối loạn lo âu ở bệnh nhân LBĐHT.⁴

Nghiên cứu của Ainila và cộng sự đã báo cáo rằng các rối loạn lo âu ở bệnh nhân LBĐHT phổ biến gấp đôi so với nhóm chứng.² Lo âu thường có tác động sâu sắc đến sức khỏe thể chất và tâm thần của bệnh nhân LBĐHT bao gồm tăng tỷ lệ mắc các bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim, ý định tự tử, giảm chất lượng cuộc sống và nguy cơ tử vong sớm cao hơn.⁷ Để đánh giá các rối loạn lo âu người ta đã sử dụng nhiều bộ câu hỏi khác nhau, trong đó bộ câu hỏi Hamilton lo âu (HAM-A) ra đời từ năm 1959, là một

trong những thang điểm đánh giá đầu tiên và được sử dụng rộng rãi trên thế giới để đo lường mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng lo âu. Thang điểm này đã được dịch ra tiếng Việt, chuẩn hoá và được áp dụng ở các bệnh viện chuyên khoa tâm thần ở Việt Nam. Ngoài ra, đây còn là một công cụ có giá trị dùng trong nghiên cứu, theo dõi điều trị bệnh nhân mắc rối loạn lo âu.⁷ Do đó, để góp phần phát hiện sớm rối loạn lo âu và hướng tới can thiệp điều trị kịp thời nhằm cải thiện sức khỏe chủ quan và chất lượng cuộc sống ở những bệnh nhân mắc LBĐHT, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: “*Mô tả thực trạng và một số yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn lo âu ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống bằng bộ câu hỏi HAM – A*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 49 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lupus ban đỏ hệ thống theo tiêu chuẩn EULAR – ACR 2019, điều trị nội trú và khám ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2021 đến tháng 5/2022, đồng ý tham gia nghiên cứu. Loại trừ những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tâm thần trước đó, bệnh ác tính, suy thận mạn, ...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang
- Công cụ nghiên cứu: Thang HAM-A bao gồm 14 nhóm câu hỏi cho các triệu chứng, trong đó các triệu chứng tâm thần từ câu 1 đến câu 6 và câu 14, các triệu chứng cơ thể từ câu 7 đến câu 13. Cách tính điểm: Bệnh nhân trả lời lần lượt từng câu hỏi bằng cách chọn điểm số tương ứng với mức độ

nặng của mỗi nhóm triệu chứng. Tổng điểm tối đa là 56 điểm, nếu tổng điểm ≥ 14 điểm là có rối loạn lo âu, với các mức độ lo âu nhẹ: 14-17 điểm, lo âu trung bình: 18-24 điểm, lo âu nặng: ≥ 25 điểm.

– **Quy trình nghiên cứu:**

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm tiêu chuẩn tiêu chuẩn loại trừ sẽ được đưa vào nghiên cứu. Mỗi đối tượng nghiên cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám và làm các xét nghiệm được thực hiện tại các khoa chuyên trách của bệnh viện Bạch Mai theo một mẫu

bệnh án thống nhất.

Bước 2: Đánh giá rối loạn lo âu bằng thang điểm HAM-A và phân loại mức độ rối loạn lo âu.

Bước 3: Nhận xét một số yếu tố liên quan đến rối loạn lo âu ở bệnh nhân LBDHT: tuổi, giới, tuổi khởi phát bệnh, thời gian mắc bệnh, mức độ hoạt động bệnh.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê Y sinh học IBM SPSS 20.0, với $p < 0,05$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

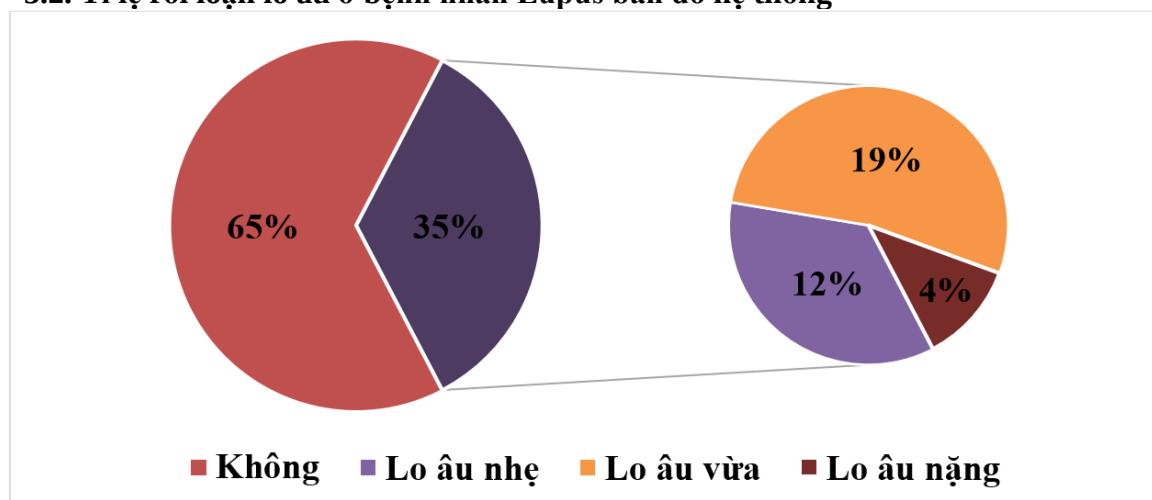
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=49BN)

Đặc điểm		$\bar{X} \pm SD$
Tuổi (năm)		44,27 $\pm$ 14,05
Tuổi khởi phát (năm)		36,98 $\pm$ 13,19
Thời gian mắc bệnh (năm)		6,88 $\pm$ 7,08
Chỉ số SLEDAI		7,16 $\pm$ 5,44
Chỉ số CRP máu (mg/dl)		2,78 $\pm$ 7,74
Nồng độ bổ thể C3 (g/l)		1,02 $\pm$ 0,32
Nồng độ bổ thể C4 (g/l)		0,23 $\pm$ 0,12
Giới	Nam, n (%)	2 (4,1%)
	Nữ, n (%)	47 (95,9%)
Kiểu hình Cushing	Có, n (%)	13 (26,53%)
	Không, n (%)	36 (73,47%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 43,3 tuổi, tuổi khởi phát bệnh trung bình là 37 tuổi. Thời gian mắc bệnh trung bình là 6,88 $\pm$ 7,08 (năm). Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là nữ giới (95,9%). Chỉ số SLEDAI trung bình khi nhập viện là 7,16 điểm (thấp nhất là 0 điểm, cao nhất là 19 điểm) với mức độ hoạt động bệnh là mức độ nhẹ và trung bình. Nồng độ CRP máu khi nhập viện trung bình là 2,82 mg/dl, nồng độ bổ thể C3, C4 lần lượt là 1,02 g/l và 0,23 g/l trong giới hạn bình thường. Tỷ lệ người bệnh có kiểu hình Cushing là 26,53%

3.2. Tỷ lệ rối loạn lo âu ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống



Biểu đồ 1. Tỷ lệ rối loạn lo âu ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống (n = 49BN)

Nhận xét: Trong số 49 bệnh nhân LBĐHT, 17 bệnh nhân có rối loạn lo âu (chiếm 35% tổng số bệnh nhân, trong đó, lo âu mức độ nhẹ chiếm 12%, mức độ vừa chiếm 19% và mức độ nặng chiếm 4%.

Bảng 2. Triệu chứng rối loạn lo âu ở bệnh nhân LBĐHT theo thang điểm HAM-A (n=49 BN)

Triệu chứng	n	Tỷ lệ (%)	Điểm cao nhất	$\bar{x} \pm SD$
1. Trạng thái lo âu	27	55,1	4	$0,98 \pm 1,09$
2. Căng thẳng	20	40,8	2	$0,61 \pm 0,81$
3. Sợ hãi	2	4,1	1	$0,04 \pm 0,20$
4. Mất ngủ	40	81,6	4	$1,57 \pm 1,08$
5. Trí tuệ	26	53,1	2	$0,73 \pm 0,78$
6. Trạng thái trầm cảm	14	28,6	2	$0,41 \pm 0,70$
7. Thực thể (cơ bắp)	26	53,1	3	$0,88 \pm 0,97$
8. Thực thể (giác quan)	31	63,3	3	$1,00 \pm 0,96$
9. Triệu chứng Tim mạch	41	83,7	3	$1,24 \pm 0,85$
10. Triệu chứng hô hấp	23	46,9	3	$0,69 \pm 0,85$
11. Triệu chứng tiêu hóa	16	32,7	2	$0,41 \pm 0,64$
12. Triệu chứng tiết niệu sinh dục	34	69,4	3	$0,96 \pm 0,82$
13. Triệu chứng hệ thần kinh tự trị	30	61,2	3	$0,92 \pm 0,93$
14. Thái độ lúc phỏng vấn	17	34,7	3	$0,53 \pm 0,84$

Nhận xét: Ở các bệnh nhân LBĐHT, triệu chứng rối loạn lo âu chiếm tỷ lệ cao nhất là triệu chứng tim mạch (với biểu hiện hồi hộp trống ngực) là chủ yếu (83,7%), mất ngủ (81,6%) sau đó đến nhóm triệu chứng về tiết niệu sinh dục (biểu hiện tiểu nhiều lần, mất

kinh là hay gặp nhất), triệu chứng thực thể (với biểu hiện co rúm, căng cứng cơ thường xuyên xảy ra), và thần kinh tự chủ (với triệu chứng hay gặp là đổ mồ hôi và đau căng đầu) chiếm tỉ lệ lần lượt là 69,4%; 63,3% và 61,2%.

Trạng thái lo âu (với biểu hiện thường xuyên lo lắng, dự đoán một cách sợ hãi) và

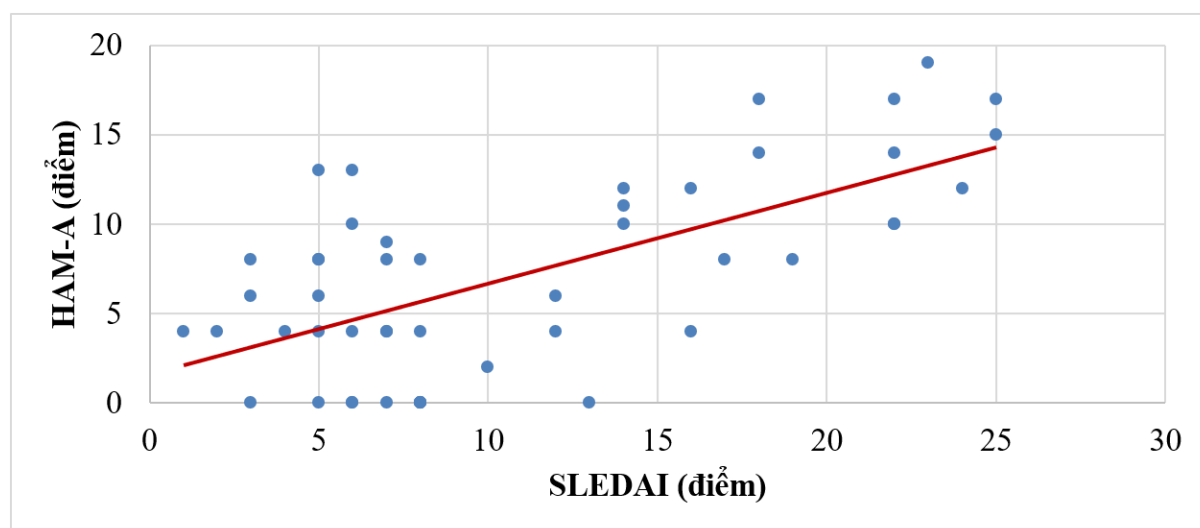
triệu chứng về trí tuệ (biểu hiện bằng trí nhớ kém) chiếm tỷ lệ lần lượt là 55,1% và 53,1%. Ngoài ra, các nhóm triệu chứng khác gặp với tỉ lệ dưới 50% các trường hợp.

3.3. Mối liên quan giữa rối loạn lo âu theo HAM-A với một số yếu tố ở bệnh nhân LBDHT

Bảng 3. Liên quan giữa rối loạn lo âu theo HAM-A với đặc điểm chung (n=49 BN)

Đặc điểm chung	Có rối loạn lo âu	Không rối loạn lo âu	P
Tuổi trung bình (năm)	38,41 ± 12,58	47,37 ± 13,96	0,028
Tuổi khởi phát bệnh trung bình (năm)	34,47 ± 12,33	38,31 ± 13,62	0,293
Thời gian mắc bệnh trung bình (năm)	4,35 ± 7,31	8,21 ± 6,69	0,069
Chỉ số SLEDAI (điểm)	12,35 ± 3,94	4,41 ± 3,91	0,000
Nồng độ CRP (mg/dl)	2,52 (5,39)	0,05 (0,12)	0,000
Nồng độ bổ thể C3 (g/l)	0,78 ± 0,23	1,14 ± 0,30	0,000
Nồng độ bổ thể C4 (g/l)	0,21 ± 0,15	0,24 ± 0,11	0,315
Kiểu hình Cushing, n (%)	4 (8,2%)	9 (18,4%)	0,504

Nhận xét: Từ bảng trên ta thấy, tuổi trung bình, chỉ số SLEDAI (điểm), nồng độ CRP ở nhóm có rối loạn lo âu cao hơn nhóm không có rối loạn lo âu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ bổ thể C3 ở nhóm có rối loạn lo âu thấp hơn nhóm không có rối loạn lo âu có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.



Biểu đồ 2. Liên quan giữa tổng điểm rối loạn lo âu theo HAM-A và chỉ số SLEDAI (n=49 BN)

Nhận xét: Tổng điểm rối loạn lo âu theo bảng điểm HAM-A và mức độ hoạt động bệnh theo chỉ số SLEDAI có mối tương quan tuyến tính đồng biến chặt chẽ với chỉ số Spearman $r = 0,525$ với $p < 0,001$

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm rối loạn lo âu theo HAM-A ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống

Rối loạn tâm thần ở LBĐHT đã được ghi nhận sớm nhất vào thế kỷ XIX bởi Hebra và Kaposi, và được chứng thực bởi Osler vào năm 1903. Một thế kỷ sau, Hội Thấp khớp học Mỹ (ACR) đã thiết lập các định nghĩa cho các hội chứng LBĐHT tâm thần kinh (NPSLE). Trong số các hội chứng này, rối loạn lo âu là một trong những biểu hiện phổ biến nhất, nhưng cũng là một thách thức lớn để xác định và nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 35% bệnh nhân LBĐHT có rối loạn lo âu với các mức độ nhẹ chiếm 12%, mức độ vừa chiếm 19% và mức độ nặng chiếm 4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với Zhang L và cộng sự (2017) tổng hợp từ 59 nghiên cứu liên quan đến 10828 bệnh nhân LBĐHT người lớn cho thấy tỷ lệ rối loạn lo âu trung bình là 37%, chiếm hơn 1/3 tổng số người bệnh trong nghiên cứu.⁵ Tuy nhiên tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Shakeri năm 2015, tiến hành nghiên cứu đánh giá rối loạn lo âu trên 160 bệnh nhân LBĐHT tại Iran cho kết quả tỷ lệ rối loạn lo âu là 81,2%.⁸ Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân LBĐHT có điều kiện chăm sóc y tế tốt hơn, được tư vấn và quản lý bệnh, tuân thủ điều trị tốt hơn so với tại Iran. Cho đến nay cơ chế

bệnh sinh của rối loạn lo âu ở LBĐHT vẫn chưa thực sự được làm sáng tỏ, tuy nhiên, ngày càng có thêm nhiều nghiên cứu về vấn đề này. LBĐHT là một bệnh mạn tính, diễn biến phức tạp, gây hậu quả nặng nề, vì vậy bệnh nhân LBĐHT rất dễ bị ảnh hưởng cả thể chất và tinh thần. Suy giảm các hoạt động giải trí và xã hội ở người bị LBĐHT đã được chứng minh là làm tăng đáng kể nguy cơ của các triệu chứng lo âu.⁷ Việc cùng tồn tại rối loạn lo âu và LBĐHT đã làm tăng thêm gánh nặng của bệnh đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe, với bác sĩ cơ xương khớp nói riêng, bác sĩ đa khoa nói chung. Do đó, phát hiện sớm rối loạn lo âu có thể là mục tiêu hữu ích cho các can thiệp nhằm cải thiện sức khỏe chủ quan và chất lượng cuộc sống ở những người bị LBĐHT.

Sự xuất hiện các triệu chứng rối loạn lo âu nếu không đánh giá tổng thể sẽ có thể bỏ qua chẩn đoán sớm rối loạn lo âu khi chỉ tập chung vào điều trị các triệu chứng theo từng chuyên khoa. Rối loạn lo âu ở bệnh nhân LBĐHT biểu hiện rất đa dạng, khi đánh giá theo thang điểm HAM-A, trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng rối loạn lo âu chiếm tỉ lệ cao nhất là triệu chứng tim mạch (với biểu hiện cơn hồi hộp, đánh trống ngực) là chủ yếu (83,7%), mất ngủ (81,6%) sau đó đến nhóm triệu chứng về tiết niệu sinh dục (biểu hiện tiểu nhiều lần, mất kinh là hay gặp nhất), triệu chứng thực thể (với biểu hiện co rúm, căng cứng cơ thường xuyên xảy ra) và triệu chứng thần kinh tự chủ (hay gặp là vã mồ hôi) chiếm tỉ lệ lần lượt là 69,4%; 63,3% và 61,2%. Trạng thái lo âu (với biểu hiện lo lắng, sợ hãi) và triệu chứng về trí tuệ (biểu hiện suy giảm trí nhớ) chiếm tỷ lệ lần lượt là

55,1% và 53,1%. Ngoài ra, các nhóm triệu chứng khác gặp với tỷ lệ dưới 50% các trường hợp. Mức độ của triệu chứng “mất ngủ” là nặng nhất với điểm trung bình là $1,57 \pm 1,08$ (Bảng 2). Đây là một triệu chứng đáng chú ý, có thể nhận biết sớm để gợi ý một rối loạn lo âu ở bệnh nhân LBDHT và có những can thiệp kịp thời để cải thiện kết quả điều trị và chất lượng cuộc sống của người bệnh.

4.2. Mối liên quan giữa rối loạn lo âu theo HAM-A với một số yếu tố ở bệnh nhân LBDHT

Tình trạng kinh tế xã hội thấp, giới tính, tuổi tác, chủng tộc, hạn chế các chức năng, tình trạng đau và các biểu hiện lâm sàng nặng đều có liên quan đến lo âu ở những bệnh nhân mắc LBDHT.² Theo nghiên cứu của chúng tôi: không có sự khác biệt về tuổi khởi phát bệnh trung bình và thời gian mắc bệnh giữa 2 nhóm có rối loạn lo âu và nhóm không có rối loạn lo âu với $p > 0,05$. Tuổi khởi phát bệnh trung bình ở nhóm có rối loạn lo âu là $34,47 \pm 12,33$ (tuổi), tương đương với nghiên cứu của tác giả Cao Thị Vịnh (2015) ở nhóm bệnh nhân LBDHT có rối loạn trầm cảm là $36,61 \pm 12,55$ (tuổi) và thường gặp nhất nhóm tuổi 20 – 40 tuổi.¹ Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm có rối loạn lo âu ($4,35 \pm 7,31$) nhỏ hơn nhóm không có rối loạn lo âu ($8,21 \pm 6,69$), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tuổi trung bình, chỉ số SLEDAI (điểm), nồng độ CRP ở nhóm có rối loạn lo âu cao hơn nhóm không có rối loạn lo âu, trong khi đó, nồng độ bổ thể C3 ở nhóm có rối loạn lo

âu thấp hơn nhóm không có rối loạn lo âu có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$. Theo nghiên cứu của Ru Bai và cộng sự năm 2016, tiến hành trên 176 bệnh nhân LBDHT đã được loại trừ các tổn thương tâm thần kinh nhằm đánh giá tỷ lệ trầm cảm và lo âu ở nhóm bệnh nhân này. Điểm HAM-A trung bình là 7 điểm, 57,4% người bệnh có biểu hiện lo âu trong đó 45,5% là lo âu nhẹ, 10,8% lo âu ở mức độ trung bình và 1,1% lo âu ở mức độ nặng. Lo âu có liên quan đến tuổi tác, tổn thương thận và mức độ tích lũy HCQ trong điều trị.⁴

Hơn nữa, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tổng điểm rối loạn lo âu theo HAM-A và chỉ số SLEDAI có mối tương quan tuyến tính đồng biến mức độ trung bình với chỉ số Spearman $r = 0,525$ (với $p < 0,001$) (Biểu đồ 2). Mức độ hoạt động bệnh càng cao thì mức độ rối loạn lo âu càng nặng. Kết quả này cũng được chỉ ra trong nghiên cứu của Andreea L và cộng sự 2019 trên 22 bệnh nhân LBDHT, mức độ hoạt động bệnh (SLEDAI) có mối tương quan tuyến tính đồng biến với tổng điểm HAM-A với $r = 0,481$; $p = 0,043$.³

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về rối loạn lo âu ở 49 bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống điều trị nội trú và khám ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ bệnh nhân LBDHT có rối loạn lo âu theo bảng điểm HAM-A là 35%, trong đó, lo âu mức độ vừa chiếm 19% và mức độ nặng chiếm 4%.

- Có mối tương quan thuận mức độ trung

bình giữa mức độ hoạt động bệnh (SLEDAI) với tổng điểm lo âu, mức độ hoạt động bệnh càng cao thì mức độ rối loạn lo âu càng nặng ($r = 0,525$, $p < 0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cao Thị Vịnh.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và điều trị rối loạn trầm cảm ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống: Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội; 2015.
2. **Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, et al.** The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. Aug 14 2001;57(3):496-500. doi:10.1212/wnl.57.3.496
3. **Andreea L, Raluca-elena S, Mihai VB, et al.** Cognitive Dysfunction, Depression and Anxiety in a Cohort of Systemic Lupus Erythematosus Patients. *REVCHIM(Bucharest)*. 2019;70(7):2584-2589.
4. **Bai R, Liu S, Zhao Y, et al.** Depressive and Anxiety Disorders in Systemic Lupus Erythematosus Patients without Major Neuropsychiatric Manifestations. *J Immunol Res*. 2016;2016:2829018-2829018. doi:10.1155/2016/2829018
5. **La Paglia GMC, Leone MC, Lepri G, et al.** One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*. Jul-Aug 2017;35(4):551-561.
6. **Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I.** The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *Journal of affective disorders*. 1988;14(1):61-68.
7. **Xie LF, Chen PL, Pan HF, et al.** Prevalence and correlates of suicidal ideation in SLE inpatients: the Chinese experience. *Rheumatology international*. Sep 2012;32(9):2707-14. doi:10.1007/s00296-011-2043-3.
8. **Zhang L, Fu T, Yin R, et al.** Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*. Feb 14 2017;17(1):70. doi:10.1186/s12888-017-1234-1.

KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM THẬN LUPUS VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Nguyễn Việt Khánh¹, Hoàng Văn Dũng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm thận lupus điều trị nội trú tại Trung Tâm Thận - Tiết niệu - Lọc Máu - Bệnh viện Bạch Mai và một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 32 bệnh nhân viêm thận lupus được điều trị nội trú từ tháng 08/2021 đến tháng 05/2022. Sử dụng thang điểm SF-36 để đánh giá chất lượng cuộc sống và thang điểm SLEDAI đánh giá mức độ hoạt động bệnh lupus. Kết quả cho thấy: Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm thận lupus ở mức trung bình và thấp. Điểm chất lượng cuộc sống trung bình là $50,22 \pm 14,35$. Có mối tương quan tuyến tính nghịch biến giữa chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF – 36 với mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm SLEDAI với r là -0,223. **Kết luận:** bệnh nhân viêm thận lupus bị ảnh hưởng nặng nề về sức khỏe thể chất và tinh thần với điểm thang điểm SF – 36 phản ánh chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ở mức trung bình và thấp.

SUMMARY

EVALUATION OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND FACTORS

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện đa khoa quốc tế Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Việt Khánh

Email: khanhkykhoa2509@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.5.2022

Ngày phản biện khoa học: 10.6.2022

Ngày duyệt bài: 12.6.2022

ASSOCIATED WITH IN LUPUS NEPHRITIS PATIENTS

Objective: To investigate characteristics of health – related quality of life and factors associated with in lupus nephritis patients at The Nephrology and Hemodialysis Department of Bach Mai hospital. **Subject and method:** data were retrieved from the medical records of 32 patients with lupus nephritis from April 2021 to May 2022 to investigate the health-related quality of life and the factors associated with in lupus nephritis patients. SF -36 scale was used to access the health – related quality of life and SLEDAI scale to evaluate the SLE activities. **Results:** Quality of life of lupus patients is moderate and low. The mean quality of life score is $50,22 \pm 14,35$. There is a negative linear correlation between the quality of life by SF – 36 score and the disease activity by SLEDAI score with $r = -0,223$. **Conclusion:** The lupus nephritis patients are severely affected in terms of physical and mental health. The SF – 36 scale reflects a health – related quality of life at poor and moderate level.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm thận lupus là bệnh lý tổn thương cầu thận do nguyên nhân miễn dịch, hay xảy ra ở bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống¹. Viêm thận lupus là bệnh lý mạn tính đòi hỏi thời gian điều trị kéo dài. Bệnh có nhiều đợt cấp, sử dụng nhiều thuốc ức chế miễn dịch có nhiều tác dụng phụ... ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá chất

lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm thận lupus và các yếu tố liên quan. Vì vậy, chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm thận lupus bằng bộ câu hỏi SF - 36 tại Trung tâm Thận – Tiết niệu - Lọc máu - Bệnh Viện Bạch Mai và tìm hiểu mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống và các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân nêu trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Thận - Tiết niệu - Lọc máu - Bệnh viện Bạch Mai

- Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân được chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống theo tiêu chuẩn ACR 1997 và chẩn đoán viêm thận lupus theo tiêu chuẩn Kdigo 2012, điều trị nội trú tại Trung tâm từ tháng 8/2021 – 5/2022

2. Phương pháp nghiên cứu:

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

- Chọn mẫu thuận tiện với $n = 32$ bệnh nhân.

- Các chỉ số nghiên cứu:

+ Đặc điểm nhân trắc học của người bệnh.

+ Đặc điểm bệnh viêm thận lupus, mức độ hoạt động bệnh: thang điểm SLEDAI.

+ Đặc điểm điều trị bệnh của bệnh nhân.

+ Đặc điểm chất lượng cuộc sống được tính theo thang điểm SF – 36.

- Phân tích số liệu: sử dụng phần mềm Microsoft Excel và SPSS để thực hiện các thuật toán thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu như sau: tỉ lệ nam:nữ là 1:3; tuổi trung bình là $39,81 \pm 13,55$; cân nặng trung bình $52,93 \pm 8,44$; chiều cao trung bình $156 \pm 7,25$, chỉ số BMI trung bình $20,57 \pm 2,28$.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh viêm thận lupus ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	$\bar{x}$	sd
Tuổi khởi phát bệnh trung bình (năm)	37,06	1,96
Thời gian mắc bệnh (tháng)	46,88	37,68
Số đợt cấp/năm	2,34	0,7
Điểm SLEDAI	10,34	2,91
Protein niệu	7,30	5,2
	n	%
Điều trị không đều/ Không điều trị	19	54
Phù	24	75
Thiếu niệu/ Vô niệu	22	68,8
Suy thận	17	53,1
Thiếu máu	16	50
Tăng huyết áp	16	50

- Thời gian mắc bệnh của đối tượng nghiên cứu kéo dài, trung bình là $46,88 \pm 37,68$ tháng

- Số đợt cấp trong năm trung bình là $2,34 \pm 0,7$ đợt

- Mức độ hoạt động bệnh theo SLEDAI từ trung bình đến mức độ nặng, điểm trung bình là $10,34 \pm 2,91$

- 54% bệnh nhân không điều trị/ điều trị không đều

- 53,1% bệnh nhân đã có suy thận

2. Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm thận lupus bằng thang điểm SF-36

Bảng 2: Điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bằng thang điểm SF – 36

Thang điểm SF - 36	$\bar{x} \pm sd$
Hoạt động thể lực	$46,96 \pm 13,43$
Chức năng vận động	$35,15 \pm 26,07$
Cảm giác đau của cơ thể	$83,90 \pm 18,16$
Hoạt động sức khỏe chung	$29,55 \pm 14,21$
Sức sống	$52,65 \pm 16,41$
Hoạt động xã hội	$53,9 \pm 22,32$
Cảm xúc	$41,66 \pm 29,32$
Sức khỏe tâm lý	$62,0 \pm 18,0$
Tổng điểm SF – 36	$50,22 \pm 14,35$

- Điểm trung bình SF – 36 là $50,22 \pm 14,35$

Bảng 3: Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân theo SF – 36

Điểm chất lượng cuộc sống theo SF - 36	n	%
30 (Thấp)	2	6,3
>30 – 80 (Trung bình)	30	93,7
>80 -100 (Cao)	0	0

- Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm thận lupus theo thang điểm SF – 36 ở mức trung bình (chiếm 93,7%) và thấp (chiếm 6,3%).

3. Mối tương quan giữa các mức độ chất lượng cuộc sống và một số yếu tố liên quan

Bảng 4: Mối tương quan giữa chất lượng cuộc sống và một số yếu tố ở bệnh nhân viêm thận lupus

		Chất lượng cuộc sống thấp	Chất lượng cuộc sống trung bình	p
Tuổi		$31,5 \pm 14,84$	$40,36 \pm 13,55$	< 0,05
Giới	Nam	50%	23.3%	> 0,05
	Nữ	50%	76,7%	
Thời gian mắc bệnh		$60 \pm 16,97$	$47,8 \pm 33,1$	>0,05

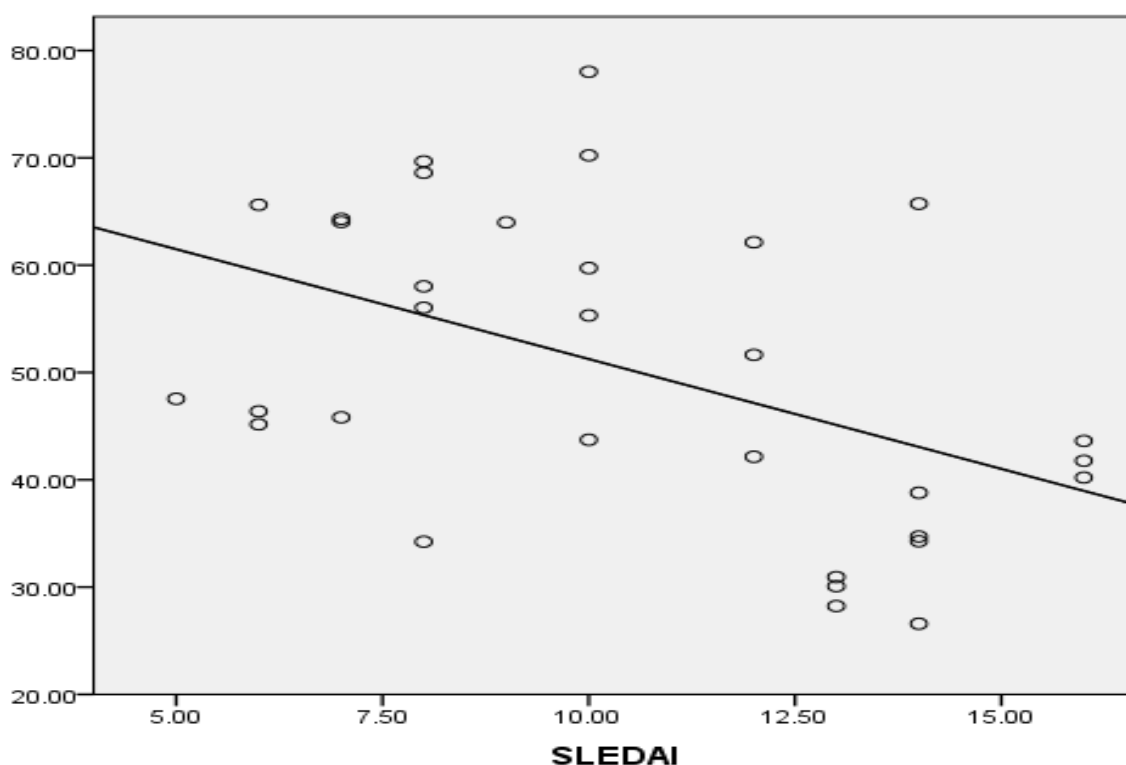
trung bình (tháng)			
Tuổi khởi phát bệnh trung bình (tháng)	26,5 ± 13,43	37,76 ± 13,92	>0,05
Điểm SLEDAI trung bình	13,5 ± 0,70	10,3 ± 3,32	<0,05

- Nhóm chất lượng cuộc sống thấp có tuổi thấp hơn so với nhóm chất lượng cuộc sống trung bình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Điểm trung bình SLEDAI của nhóm chất lượng cuộc sống thấp cao hơn mức điểm trung bình của nhóm chất lượng cuộc sống trung bình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ giới tính, thời gian mắc bệnh, tuổi khởi phát bệnh ở hai nhóm chất lượng cuộc sống thấp và trung bình.

4. Mối tương quan giữa các mức độ chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF – 36 và mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm SLEDAI



- Có mối tương quan nghịch tuyến tính giữa mức độ hoạt động bệnh lupus theo thang điểm SLEDAI và chất lượng cuộc sống của bên nhân chấm theo thang điểm SF – 36 ($r = -0,223$; $p < 0,006$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 32 bệnh nhân chẩn đoán và điều trị viêm thận lupus từ tháng 08/2021 đến tháng 05/2022, tuổi trung bình $39,81 \pm 13,55$ tuổi, tuổi khởi phát bệnh trung bình là $37,06 \pm 13,96$, tỷ lệ nam/ nữ là 1/3

4.2. Đặc điểm chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF – 36

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trong nghiên cứu đánh giá bằng thang điểm SF – 36 chủ yếu ở mức độ trung bình chiếm 93,7% (Bảng 3)

Nhóm chất lượng cuộc sống thấp có độ tuổi thấp hơn so với nhóm chất lượng cuộc sống trung bình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điểm trung bình SLEDAI của nhóm chất lượng cuộc sống thấp cao hơn mức điểm trung bình của nhóm chất lượng cuộc sống trung bình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ về giới tính, thời gian mắc bệnh, tuổi khởi phát bệnh ở hai nhóm chất lượng cuộc sống thấp và trung bình. So với nghiên cứu của tác giả M Jolly và cộng sự thì nghiên cứu của chúng tôi có sự giống nhau về độ tuổi trung bình của nhóm chất lượng cuộc sống và điểm trung bình SLEDAI của bệnh nhân nhóm chất lượng cuộc sống thấp so với nhóm chất lượng cuộc sống trung bình^{2,3}

Sức khỏe thể chất bao gồm: Hoạt động thể lực, chức năng vận động, mức độ đau, tình trạng sức khỏe tổng thể. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân viêm thận lupus có có điểm hoạt động thể lực trung bình và điểm cảm

giác đau cơ thể trung bình lần lượt là $46,96 \pm 13,43$ và $83,9 \pm 18,16$. Điểm hoạt động sức khỏe chung và điểm chức năng vận động lần lượt là $29,55 \pm 14,21$ và $35,15 \pm 26,07$ thấp hơn kết quả ở nghiên cứu của tác giả Zahi Touma với điểm chỉ số lần lượt là: $50,5 \pm 26,2$ và $64,0 \pm 27,4$ ⁴. Chúng tôi nhận thấy trong nghiên cứu này, bệnh nhân chủ yếu đang trong đợt cấp viêm thận lupus khiến cho các triệu chứng lâm sàng trầm trọng hơn. Điều này nói lên việc giảm mức độ hoạt động bệnh và kiểm soát tình trạng tiến triển bệnh sẽ giúp cải thiện hoạt động thể lực, chức năng vận động và hoạt động sức khỏe nói chung cho bệnh nhân qua đó cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm thận lupus.

Sức khỏe tinh thần bao gồm: sức sống, hoạt động xã hội, cảm xúc và sức khỏe tâm thần. Sức sống phản ánh thái độ của bệnh nhân với tình trạng bệnh tật, đánh giá khả năng đối mặt với những khó khăn của bệnh nhân. Điểm sức sống trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $52,65 \pm 16,41$. Hoạt động xã hội thể hiện duy trì mối quan hệ của bệnh nhân với những người xung quanh. Điểm hoạt động xã hội trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $53,9 \pm 22,32$ thấp hơn đa số các nghiên cứu khác⁶. Điều này được lý giải vì bệnh nhân viêm thận lupus trong đợt cấp các triệu chứng lâm sàng nặng nề, giảm khả năng hoạt động trao đổi xã hội của bệnh nhân. Đối với các yếu tố cảm xúc và tâm lý kết quả lần lượt là $41,66 \pm 29,32$ và 62 ± 18 , điểm số thấp hơn so với nghiên cứu của Zahi Touma với các chỉ số lần lượt là: $62,6 \pm 44,6$ và $53,1 \pm 45,2$ ⁴. Do đó can thiệp liên tục có thể giúp nâng cao

chức năng cảm xúc cho bệnh nhân, qua đó có thể cải thiện khả năng lao động và làm việc của bệnh nhân.

4.3. Mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống và mức độ hoạt động bệnh

Trong tổng số 32 bệnh nhân nghiên cứu, 93,7% có chất lượng cuộc sống trung bình và 6,3% có chất lượng cuộc sống thấp. Mối tương quan giữa chất lượng cuộc sống của bệnh nhân đo bằng thang điểm SF – 36 với mức độ hoạt động bệnh đo bằng thang điểm SLEDAI là nghịch biến, tuyến tính với $r = -0,223$. Kết quả này tương tự như các nghiên cứu khác trên thế giới về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm thận lupus^{3,5}. Điều này cho thấy mức độ hoạt động bệnh là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, bệnh hoạt động càng mạnh thì chất lượng cuộc sống càng thấp.

V. KẾT LUẬN

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trong nghiên cứu đánh giá bằng thang điểm SF – 36 chủ yếu ở mức độ trung bình. Nhóm chất lượng cuộc sống thấp có độ tuổi thấp hơn so với nhóm chất lượng cuộc sống trung bình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điểm trung bình SLEDAI của nhóm chất lượng cuộc sống thấp cao hơn mức điểm trung bình của nhóm chất lượng cuộc sống trung bình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Có mối tương quan nghịch tuyến tính giữa mức độ hoạt động bệnh lupus theo thang điểm SLEDAI và chất lượng cuộc

sống của bên nhân chấm theo thang điểm SF – 36. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ về giới tính, thời gian mắc bệnh, tuổi khởi phát bệnh ở hai nhóm chất lượng cuộc sống thấp và trung bình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1999;10(2):413-424. doi:10.1681/ASN.V102413
2. Almedhed K, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus and its association with disease and work disability. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):58-62. doi:10.3109/03009740903124408
3. Jolly M, Toloza S, Goker B, et al. Disease-specific quality of life in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27(2):257-264. doi:10.1177/0961203317717082
4. Touma Z, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Is There an Advantage Over SF-36 with a Quality of Life Measure That Is Specific to Systemic Lupus Erythematosus? *J Rheumatol*. 2011;38(9):1898-1905. doi:10.3899/jrheum.110007
5. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*. 2016;55(2):252-262. doi:10.1093/rheumatology/kev311
6. John G Hanly, et al. Outcome of Lupus Nephritis and Impact on Health Related Quality of Life: Results from an International, Prospective, Inception Cohort Study

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH HỌC CỦA BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT KHÁM TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA HUYỆN MỘC CHÂU

Trần Thị Phương Thủy¹, Nguyễn Thị Phương Thủy^{1,2}, Nguyễn Thị Nga²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học của bệnh nhân thoái hóa khớp (THK) gối nguyên phát đến khám tại Bệnh viện đa khoa huyện Mộc Châu.

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 114 bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện đa khoa Huyện Mộc Châu từ tháng 10/2021 đến tháng 3/2022, thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối của Hội thấp khớp học Mỹ ACR- 1991.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang.

Kết quả: Bệnh nhân THK gối có độ tuổi trung bình là $60,4 \pm 14,4$ tuổi, thường gặp ở nữ giới, tỉ lệ THK nam/nữ $\sim 1/2$. Bệnh nhân béo phì chiếm 43%. BMI trung bình là $24,1 \pm 3,1$. 49.1% bệnh nhân có THK gối 2 bên. Những người thường xuyên phải thực hiện các động tác leo dốc, mang vác nặng, đứng nhiều hay đi nhiều có thể làm tăng nguy cơ THK gối. Đa số bệnh nhân đến khám vì dấu hiệu đau tại khớp gối với điểm VAS trung bình là $4,1 \pm 1,8$ và THK gối chủ yếu ở mức độ II (43.5%). Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là đau khớp gối khi lên và xuống cầu thang (93%). Dấu hiệu thường gặp khi thăm khám bệnh nhân THK gối là dấu hiệu lạo xạo khớp (91.8%). Tổn thương hay gặp nhất trên XQ

là gai xương, trong đó, gai xương bánh chè chiếm tỉ lệ cao nhất (61,2%) và có 45,9% bệnh nhân bị hẹp khe đùi chày trong. Tỉ lệ lệch trục khớp thấp nhất, trong đó chủ yếu là trục lệch trong (45.9%). Tổn thương thường thấy nhất trên siêu âm là tràn dịch khớp gối (44,1%), trong đó đa số là tràn dịch mức độ ít.

Kết luận: THK gối thường gặp ở người cao tuổi, nhất là các đối tượng nữ, béo phì, người có hoạt động thể lực phải sử dụng khớp gối nhiều. Đa số các bệnh nhân nhập viện vì đau khớp (93%) với mức độ tổn thương khớp trên XQ chủ yếu ở giai đoạn II theo phân loại của Kellgren và Lawrence (43.5%). Việc phát hiện và chẩn đoán thoái hóa khớp gối trên lâm sàng không khó khăn do bệnh nhân có nhiều biểu hiện lâm sàng điển hình như đau khớp, lực cực khi di chuyển, hạn chế vận động khớp. Do đó, cần có nhiều chương trình truyền thông và khám tầm soát để phát hiện sớm thoái hóa khớp gối trong cộng đồng.

Từ khóa: Thoái hóa khớp gối, đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES, IMAGES OF PATIENTS WITH PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS EXAMINED AT MOC CHAU DISTRICT GENERAL HOSPITAL

Objectives: To describe clinical and laboratory characteristics of patients with primary knee osteoarthritis.

Subjects of the study: 114 Patients who visited the medical examination department of

¹Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Bạch Mai.

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Phương Thủy
Email: Phuongthuy027@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 3.6.2022

Ngày duyệt bài: 5.6.2022

Moc Chau District General Hospital from October 2021 to March 2022, satisfied standard of American College of Rheumatology 1991.

Methods: Prospective, cross-sectional study.

Results: The mean age of the patients is 60.4 ± 14.4 . Common in women, the ratio of male/female is $\sim 1/2$. Patients with obesity accounted for 43%. Average BMI was 24.1 ± 3.1 . 49.1% of patients with osteoarthritis of knee on both sides. People who often perform steep climbs, carry heavy loads, stand a lot or walk a lot increase the risk of osteoarthritis of knee. The majority of patients came to the clinic because of pain in the knee joint with an average VAS score of 4.1 ± 1.8 and knee OA mainly at level II (43.5%). The most common clinical symptoms were pain when going up and down stairs (93%), Common signs when examining patients with knee OA is a of joint crunch (91.8%). The most common symptom on X-ray film is osteophyte, in which, the most common site of osteophyte growth is the elbow - cap (61.2%). There are 45.9% patients with narrowing of the medial femur – tibia. Lowest rate of misalignment, in which mainly internal axis deviation (45.9%) The most commonly seen lesion on ultrasound of the knee joint is the knee effusion (44.1%), in which the majority is effusion of small degree.

Conclusion: Knee OA is common in the elderly, especially female, obese, and physically active people who have to use the knee a lot. The majority of patients hospitalized for joint pain (93%) with the degree of joint damage on X-ray mainly at stage II according to Kellgren and Lawrence classification (43.5%). Detecting and diagnosing knee osteoarthritis clinically is not difficult because the patient has many typical clinical manifestations such as joint pain, lumps when moving, limited joint movement. Therefore, there should be many communication programs and screening tests to detect knee osteoarthritis early in the community.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp (THK) gỏi là tình trạng thoái triển của khớp, xảy ra chủ yếu ở người nhiều tuổi và đặc trưng bởi tình trạng loét ở sụn khớp, quá sản tổ chức xương ở bờ khớp tạo thành các gai xương, tình trạng xơ xương dưới sụn và các biến đổi về hóa sinh cũng như hình thái của màng hoạt dịch và bao khớp. THK là nguyên nhân gây tàn tật đứng hàng thứ tư trên thế giới[1]. Bệnh gặp ở hầu hết mọi quốc gia, chủng tộc và vùng địa lí. Tỷ lệ THK khoảng 0,5 đến 1% dân số và 10% người trên 60 tuổi. Tỷ lệ THK trong cộng đồng ở Việt Nam dựa trên điều tra tại một số quần thể dân cư phía Bắc năm 2002 là 5,7% ở nông thôn và 4,1% ở thành thị[4]. Tỷ lệ mắc THK gỏi đang tăng một phần là do sự gia tăng của các yếu tố nguy cơ, bao gồm béo phì, lười vận động và chấn thương khớp. So với người cùng tuổi và giới tính, bệnh nhân THK phải chịu các chi phí liên quan đến y tế cao hơn và các chi phí khác do năng suất lao động bị giảm sút. Chẩn đoán THK gỏi khá đơn giản, thường chỉ dựa vào các triệu chứng lâm sàng và chụp XQ khớp gỏi thường quy. Là căn bệnh diễn tiến âm thầm nên nhiều người thường chủ quan bỏ qua, đến khi bệnh tiến triển nặng việc điều trị sẽ không đạt được hiệu quả như mong muốn, để lại nhiều di chứng, thậm chí tàn phế suốt đời.

Mộc Châu là một huyện miền núi nằm phía Tây Bắc với dân số khoảng hơn 115.000 người, phân bố chủ yếu ở vùng nông thôn. Người dân sinh sống chủ yếu bằng nghề nông và lâm nghiệp. Tập quán sinh hoạt, lao động, di chuyển chủ yếu bằng hình thức đi bộ, phải leo trèo và mang vác nặng nhiều, do đó khớp gỏi thường xuyên phải chịu tải trọng

lớn và hoạt động nhiều hơn. Người dân chưa có thói quen và sự quan tâm đúng mức về việc khám sức khỏe định kỳ cũng như phát hiện và điều trị THK gối sớm. Hàng năm, số bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện đa khoa Mộc Châu vì bệnh lý THK gối nhiều. Ở Mộc Châu hiện nay, chưa có thống kê cụ thể nào về thực trạng bệnh THK gối trong cộng đồng. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học của bệnh nhân THK gối nguyên phát đến khám tại Bệnh viện đa khoa huyện Mộc Châu.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2. Đối tượng nghiên cứu

– Gồm 114 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối nguyên phát theo ACR 1991 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

– Tiêu chuẩn loại trừ:

Thoái hóa khớp gối thứ phát:

- + Sau chấn thương.
- + Bệnh lý tổn thương cấu trúc khớp gối bẩm sinh.
- + Bệnh lý xương, sụn tại khớp gối.
- + Các tổn thương cấu trúc bao khớp, dây chằng dẫn đến tổn thương thoái hóa khớp gối.

+ Thoái hóa khớp gối do một số bệnh lý khác: bệnh khớp do vi sinh thể, viêm khớp nhiễm khuẩn, do chuyển hóa, Hemophilia, bệnh nội tiết...

3. Cỡ mẫu nghiên cứu:

Mẫu toàn bộ.
– Phân tích và xử lý số liệu: Số liệu được thu thập, xử lý và phân tích trên chương trình SPSS 20.0

4. Các biến số nghiên cứu :

– Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, thời gian bị bệnh, nghề nghiệp, các bệnh kèm theo (đái tháo đường, tăng huyết áp, béo phì, gút...)

– Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu: Đặc điểm của đau khớp gối và thời gian xuất hiện đau (khi đi bộ, lao động nặng, lên xuống cầu thang, khi nghỉ ngơi). Số khớp đau. Đánh giá mức độ đau khớp theo thang điểm VAS và đánh giá chức năng vận động của khớp gối theo thang điểm WOMAC. Phát hiện dấu hiệu phá vỡ khớp, dấu hiệu bào gỗ, lạo xạo khi thăm khám, lệch trục, hạn chế chức năng vận động của khớp gối, đánh giá phần mềm quanh khớp, teo cơ, biến dạng khớp.

– Các hoạt động thể lực của bệnh nhân: công việc làm phải đi bộ nhiều ($\geq 3h/ngày$); trọng lượng mang vác nặng ($\geq 50Kg/lần$, ít nhất 2 lần/tuần); có thường xuyên phải leo dốc, leo núi ($>1h/ngày$), đứng nhiều ($>2h/ngày$), quỳ gối ($>1h/ngày$), ngồi xổm ($>1h/ngày$).

– Cận lâm sàng:

+ Chụp Xquang khớp gối 2 bên, đánh giá mức độ tổn thương trên Xquang theo hệ thống phân loại Kellgren và Lawrence.

+ Siêu âm khớp gối: Đánh giá mức độ tràn dịch, viêm màng hoạt dịch, kén Baker.

– Dữ liệu thu thập: Mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu đều được hỏi bệnh, thăm khám và làm các cận lâm sàng liên quan theo một mẫu bệnh án có sẵn để chẩn đoán xác định THK gối nguyên phát và loại trừ các trường hợp THK thứ phát sau chấn thương hoặc các bệnh xương khớp khác.

II. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Trong số 114 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 56 bệnh nhân THK gối cả 2 bên (49.1%) và 58 bệnh nhân THK gối 1 bên, tổng số khớp gối thoái hóa là 170 khớp. Bệnh gặp chủ yếu ở nữ giới (chiếm tỷ lệ 64,9%). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân

nghiên cứu là $60,4 \pm 14,4$ tuổi. Trong nghiên cứu, dân tộc Kinh chiếm đa số (51,8%) và người bệnh chủ yếu sống ở vùng nông thôn (60,5%), trong đó có các xã thuộc vùng sâu vùng xa, vùng dân tộc thiểu số, đặc biệt khó khăn và vùng biên giới Việt - Lào.

Bảng 3.1: Triệu chứng cơ năng của các bệnh nhân THK gối

Triệu chứng cơ năng		n = 114	
		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Đau khi đi bộ trên đường bằng		45	39,5
Đau khi lên xuống cầu thang		106	93
Đau khi đứng lâu		71	62,3
Đau khi nghỉ ngơi		33	19,4
Phá rí khớp		103	90,4
Mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS	Đau ít (VAS: 1-3)	53	46,5
	Đau vừa (VAS :4-6)	50	43,9
	Đau nhiều (VAS:7-10)	11	9,6
	$\bar{X} \pm SD$	$4,1 \pm 1,8$	

Nhận xét: - Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là đau khớp gối khi lên và xuống cầu thang (93%) và dấu hiệu phá rí khớp gối cũng chiếm 1 tỷ lệ cao (90,4%).

- Bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu có mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS ở mức đau ít và đau vừa.

Bảng 3.2: Triệu chứng thực thể của các khớp gối bị thoái hóa

Triệu chứng thực thể		n = 170	
		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Bập bênh xương bánh chè		6	3,5
Bào gổ		105	61,8
Lạo xạo khớp khi thăm khám		156	91,8
Hạn chế vận động		65	38,2
Lệch trục		83	48,8
Mức độ hạn chế vận động khớp gối theo thang điểm WOMAC	Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	
	WOMAC đau	$5,5 \pm 3,7$	
	WOMAC cứng khớp	$3 \pm 1,9$	
	WOMAC vận động	$19,4 \pm 13,7$	
	Tổng	$28,9 \pm 1,9$	

Nhận xét:

- Các triệu chứng thực thể thường gặp khi thăm khám bệnh nhân THK gối là dấu hiệu lạo xạo khớp gối (91,8%) và dấu hiệu bào gổ (61,8%).

- Mức độ hạn chế vận động khớp gối tính theo điểm WOMAC trung bình là $28,9 \pm 1,9$.

Bảng 3.3: Các bệnh lý kèm theo và hoạt động thể lực thường gặp ở bệnh nhân THK gối

Bệnh kèm theo		n = 114	
		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Tăng huyết áp		34	29,8
Đái tháo đường		32	28,1
Bệnh khác		55	48,2
BMI	<18.5 (Gầy)	1	0,9
	18.5 - 22.9 (Bình Thường)	46	40,3
	23 - 24.9 (Thừa cân)	18	15,8
	>25 (Béo phì)	49	43,0
	BMI trung bình	$24,1 \pm 3,1$	
Hoạt động thể lực	Đi bộ nhiều	49	43
	Đứng nhiều	55	48,2
	Mang vác nhiều	59	51,8
	Leo dốc nhiều	68	59,6

Nhận xét: Tỷ lệ người bệnh THK gối trong nghiên cứu bị thừa cân và béo phì khá cao (43%). Các hoạt động thể lực hàng ngày thường gặp nhất là leo dốc nhiều (chiếm tỷ lệ 59,6%).

2.2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu**Bảng 3.4: Đặc điểm thoái hóa khớp gối trên Xquang**

Đặc điểm		n = 170	
		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Phân loại THK gối theo Kellgren và Lawrence.	Độ I	29	17,1
	Độ II	74	43,5
	Độ III	53	31,2
	Độ IV	14	8,2
Gai xương	Xương đùi	81	47,6
	Xương chày	91	53,5
	Xương bánh chè	104	61,2
Lệch trục	Trục lệch ngoài	5	2,9
	Trục lệch trong	78	45,9
Hẹp khe khớp	Đùi chày trong	78	45,9

	Đùi chày ngoài	35	20,6
	Đùi chày trong	45	26,5
	Đặc xương dưới sụn	87	51,2

Nhận xét: Trên phim XQ khớp gối, dấu hiệu thường gặp nhất là gai xương, trong đó, gai xương bánh chè chiếm tỉ lệ cao nhất (61,2%) và 45,9% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có hẹp khe đùi chày trong. THK gối độ II chiếm tỷ lệ cao nhất (43,5%).

Bảng 3.5: Đặc điểm của thoái hóa khớp gối trên siêu âm

Đặc điểm		n = 170	
		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Tràn dịch khớp	Ít (<5mm)	36	48
	Trung bình(5-10mm)	24	32
	Nhiều(>10mm)	15	20
	Tổng	75	44,1
Kén Baker		9	5,3
Viêm màng hoạt dịch		6	3,5

Nhận xét: Dấu hiệu tràn dịch khớp gối trên siêu âm gặp ở 44,1% số bệnh nhân nghiên cứu, trong đó chủ yếu là tràn dịch mức độ ít.

IV. BÀN LUẬN

4.2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Trong tổng số 114 bệnh nhân THK gối tham gia nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy: tuổi trung bình của bệnh nhân THK gối là $60,4 \pm 14,4$ năm, trong đó bệnh nhân cao tuổi nhất là 95 tuổi và ít tuổi nhất là 29 tuổi. Tuổi không chỉ là yếu tố nguy cơ gây mắc THK gối mà còn là yếu tố nguy cơ làm THK gối tiến triển. Bệnh nhân có độ tuổi càng cao, mức độ thoái hóa khớp gối càng nặng. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là nữ giới với tỉ lệ mắc bệnh của nữ/nam là 2:1. Theo kết quả của nhiều nghiên cứu, phụ nữ có nguy cơ bị THK gối cao hơn so với nam giới, đặc biệt là sau tuổi mãn kinh. Ở phụ nữ sau mãn kinh, sự thiếu hụt nội tiết tố estrogen có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của THK gối. Một số nghiên cứu

cho thấy, phụ nữ được bổ sung hormon estrogen sau mãn kinh có thể làm giảm nguy cơ mắc THK gối và ngăn ngừa sự tiến triển nặng lên của bệnh[9]. Mối liên quan giữa béo phì và THK gối đã được công nhận từ lâu. Ngoài việc gia tăng tải trọng cơ sinh học trên khớp gối, béo phì được cho là góp phần gây ra viêm hệ thống thông qua việc tiết ra các cytokine có nguồn gốc từ mô mỡ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, chỉ số BMI trung bình của nhóm bệnh nhân là $24,1 \pm 3,1$, trong đó, bệnh nhân béo phì chiếm 43%. Sự thay đổi cân nặng ảnh hưởng đáng kể đến nguy cơ phát triển bệnh THK gối. Nghiên cứu của Framingham về THK gối ở phụ nữ cho kết quả, nếu giảm chỉ số khối cơ thể từ 5,1 kg trở lên trong 10 năm trước khi khám hiện tại thì tỷ lệ phát triển thành THK gối cũng giảm trên 50%[6]. Cần

có các biện pháp tuyên truyền, giáo dục sức khỏe hướng tới nhóm người có yếu tố nguy cơ cao mắc THK gối, giúp họ có nhận thức cơ bản về bệnh, đồng thời có thói quen khám sức khỏe định kì, nhằm phát hiện sớm và điều trị kịp thời, hạn chế các biến chứng của bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân THK gối có hoạt động thể lực thường xuyên nhất là các động tác leo dốc nhiều, mang vác nhiều, đứng nhiều hay đi bộ nhiều. Theo thống kê đến 2020, Mộc Châu có 67,2% tổng số dân làm nghề nông và lâm nghiệp. Mặt bằng chung về kinh tế và dân trí còn tương đối thấp, nhất là ở các xã vùng sâu vùng xa, biên giới nên việc áp dụng khoa học kỹ thuật trong lao động còn hạn chế, người dân làm việc chủ yếu bằng hình thức thủ công, ít có máy móc hỗ trợ. Ngoài ra, do địa hình ở Mộc Châu chủ yếu là đồi núi phức tạp, độ dốc lớn, kết cấu hạ tầng giao thông còn chưa hoàn thiện, nhiều nơi còn chưa có đường xe máy, việc đi lại còn nhiều khó khăn, nên người dân ở đây lao động, sinh hoạt, di chuyển chủ yếu bằng hình thức đi bộ, phải leo trèo nhiều, vận chuyển đồ đạc bằng cách mang vác, do đó khớp gối thường xuyên phải chịu tải trọng lớn và hoạt động nhiều hơn. Trong nghiên cứu của Shigeyuki Muraki và cộng sự về mối quan hệ giữa hoạt động nghề nghiệp và thoái hóa khớp gối cũng cho thấy, người có công việc đòi hỏi phải đứng trên 2 giờ/ngày, đi bộ trên 3 km/ngày, leo núi trên 1 giờ/ngày và nâng tạ trên 10 kg ít nhất một lần/tuần có tỉ lệ mắc THK gối cao hơn đáng kể ở cả 2 giới[8]. Do vậy, để hạn chế nguy cơ THK gối, cần quan tâm tới các biện pháp tuyên truyền, dự

phòng, giúp người dân thay đổi các thói quen sinh hoạt và vận động làm hạn chế các hoạt động phải leo trèo, quỳ, nâng hoặc mang vác nặng cũng như các yếu tố nguy cơ khác gây THK gối.

Đau khớp gối là triệu chứng cơ năng đầu tiên và quan trọng nhất của bệnh THK gối và là nguyên nhân thúc đẩy bệnh nhân đi khám bệnh. Trong nghiên cứu, 93% số bệnh nhân thấy xuất hiện dấu hiệu đau khớp gối khi đi lên và xuống cầu thang và 90,4% bệnh nhân có dấu hiệu cứng khớp gối vào buổi sáng kéo dài dưới 30 phút. Khi điểm VAS và WOMAC trong đánh giá chức năng vận động của khớp gối càng cao chứng tỏ tổn thương khớp gối càng nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS trung bình là $4,1 \pm 1,8$ và điểm WOMAC trung bình là $27,9 \pm 1,9$. Kết quả này thấp hơn so với 1 số nghiên cứu của các tác giả trong nước như nghiên cứu của tác giả Bùi Hải Bình cho kết quả điểm VAS trung bình là $6,8 \pm 0,85$ và điểm WOMAC trung bình là $36,8 \pm 11,2$ [2]. Nguyên nhân có thể do nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện ở nhóm bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện đa khoa huyện Mộc Châu, là 1 bệnh viện tuyến huyện, không phải cơ sở điều trị chuyên khoa, do đó tỉ lệ bệnh nhân THK gối ở giai đoạn nặng cũng ít gặp hơn. Các dấu hiệu thường gặp khi thăm khám bệnh nhân THK gối là đau khi cử động khớp gối, lạo xạo khớp gối, dấu hiệu bào gỗ, lệch trục và hạn chế vận động khớp. Nắm được các triệu chứng cơ bản và thường gặp trong bệnh THK gối, giúp người bệnh có thể có các biện pháp dự phòng và phát hiện bệnh sớm, đồng

thời đến khám và điều trị tại các cơ sở y tế chuyên khoa ngay khi có dấu hiệu THK gối. Nhằm hạn chế sự tiến triển của bệnh. Ở những bệnh nhân THK gối giai đoạn muộn, dính khớp và hạn chế chức năng vận động khớp gây ra những khó khăn trong sinh hoạt. Đây cũng chính là nguyên nhân chủ yếu làm giảm sút chất lượng cuộc sống và ảnh hưởng đến các hoạt động sinh hoạt thường ngày của người bệnh. Vì vậy phát hiện bệnh, điều trị sớm và quản lý tốt các bệnh nhân THK gối sẽ hạn chế được các biến chứng này giúp giảm bớt gánh nặng cho gia đình và xã hội.

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Chụp XQ khớp gối là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng và được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định THK gối. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: tổn thương hay gặp nhất là gai xương, trong đó, gai xương bánh chè chiếm tỉ lệ 61,2%, gai xương chày chiếm 53,5%, gai xương đùi chiếm 47,6%. Trong THK gối, gai xương là dấu hiệu đặc trưng nhất của bệnh, còn hẹp khe khớp để đánh giá mức độ tiến triển của bệnh. Trong nghiên cứu, dấu hiệu hẹp khe khớp chủ yếu gặp ở khe đùi chày trong (45,9%). Do tình trạng trục khớp gối bị thay đổi (vẹo trong hoặc vẹo ngoài) làm tăng lực tỷ đè lên sụn khớp gối ở khoang đùi chày khiến cho khớp gối bị thoái hóa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trục lệch trong là chủ yếu, chiếm 45,9%. Trong khi trục lệch ngoài chỉ chiếm 2,9%. Tương tự các nghiên cứu của 1 số tác giả trong nước, tỉ lệ lệch trục chi vẹo trong (chân vòng kiềng) gặp khá cao ở người Việt Nam. Cụ thể,

nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Phương (2015) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân THK gối có lệch trục khớp chiếm 72,3%, trong đó chủ yếu là trục vẹo trong chiếm 64,6% còn trục vẹo ngoài chỉ chiếm 7,7%[5]. Hay nghiên cứu của Nguyễn Thị Ái (2008) và Đặng Hồng Hoa (1997) cũng cho có kết quả lần lượt, trục chi vẹo trong chiếm 37,1%, và 38,1%, còn trục vẹo ngoài chiếm 6,9%, và 2,4%[1], [3].

Siêu âm khớp gối là phương pháp thăm dò không xâm lấn có độ nhạy và độ tin cậy cao trong chẩn đoán viêm màng hoạt dịch, tràn dịch khớp gối và phát hiện kén khoeo. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 44,1% số khớp thoái hóa có dấu hiệu tràn dịch khớp trên siêu âm, trong đó tràn dịch mức độ ít chiếm tỉ lệ nhiều nhất là 48%. Viêm màng hoạt dịch thường xuất hiện ở bệnh nhân THK gối giai đoạn muộn. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có THK gối ở giai đoạn II nên tỷ lệ viêm màng hoạt dịch khớp trong THK gối ít gặp (3,5%).

III. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng THK gối nguyên phát của 114 bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện đa khoa huyện Mộc Châu, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

Về đặc điểm lâm sàng: Thoái hóa khớp gối có tỉ lệ nữ nhiều hơn nam, lứa tuổi hay gặp là trên 60 tuổi. Những người béo phì, người thường xuyên phải thực hiện các động tác leo dốc, mang vác nặng, đứng nhiều hay đi nhiều có thể làm tăng nguy cơ THK gối. Bệnh nhân chủ yếu THK gối độ II với triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là đau khớp gối khi lên và xuống cầu thang. Điểm VAS

trung bình là $4,1 \pm 1,8$. Dấu hiệu thường gặp nhất khi thăm khám bệnh nhân THK gối là dấu hiệu lạo xạo khớp.

Về đặc điểm hình ảnh học: Trên phim XQ, dấu hiệu thường gặp nhất là gai xương, trong đó, gai xương bánh chè chiếm tỉ lệ cao nhất. 45,9% bệnh nhân bị hẹp khe đùi chày trong. Tỉ lệ lệch trục khớp thấp nhất, trong đó chủ yếu là trục lệch trong. Tổn thương thường thấy nhất trên siêu âm khớp là tràn dịch khớp gối, trong đó tràn dịch mức độ ít chiếm đa số. Tỉ lệ viêm màng hoạt dịch khớp gối rất ít, chiếm 3,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ái.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thoái hoá khớp gối. Luận văn tốt nghiệp Thạc sỹ Y khoa Trường Đại học Y Hà Nội, 2008.
2. **Bùi Hải Bình.** Nghiên cứu điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân. Luận án tiến sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội, 2016.
3. **Đặng Hồng Hoa.** Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh hư khớp gối. Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 1997
4. **Nguyễn Văn Hùng.** Thoái hóa khớp. Bệnh học nội khoa tập 2. NXB Y học; 2020:201 - 208.
5. **Nguyễn Thị Thanh Phượng.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, siêu âm và cộng hưởng từ khớp gối ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối, Luận văn tiến sỹ y học. Đại học Y Hà Nội, 2015
6. **Felson D. T., Zhang Y.** Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Annals of internal medicine.* Apr 1 1992;116(7):535-9.
7. **Fransen M., Bridgett L., Brooks P.** The epidemiology of osteoarthritis in Asia. *International journal of rheumatic diseases.* May 2011;14(2):113-21
8. **Muraki Shigeyuki, Akune Toru.** Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in elderly patients of population-based cohorts: A large-scale population-based study. *Arthritis Care & Research.* 2009;61(6):779-786.
9. **Nevitt M. C., Cummings S. R.** Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Archives of internal medicine.* Oct 14 1996;156(18): 2073

KẾT QUẢ CỦA ACID HYALURONIC (REGENFLEX BIO-PLUS) TIÊM NỘI KHỚP TRONG ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Đoàn Thị Len^{1,2}, Trần Thị Như Quỳnh¹,
Nguyễn Thị Ngọc Lan^{2,3}, Phạm Hoài Thu^{2,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của acid hyaluronic (Regenflex Bio-Plus) tiêm nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối (THKG) nguyên phát ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) typ 2. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp, có đối chứng, theo dõi dọc trên 96 bệnh nhân có ĐTĐ typ 2 được chẩn đoán THKG nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991, phân loại XQ giai đoạn II, III theo Kellgren và Lawrence, ĐTĐ typ2 theo tiêu chuẩn ADA 2020, chia thành 2 nhóm: nhóm có tiêm acid hyaluronic (HA) gồm 46 bệnh nhân (68 khớp) được tiêm 1 ống Regenflex Bio-Plus vào khớp gối tổn thương, nhóm không tiêm HA gồm 50 bệnh nhân (80 khớp) chỉ dùng Celecoxib 200 mg và Piascledin 300 mg. **Kết quả:** Tất cả các thông số theo dõi (điểm VAS, WOMAC, và biên độ vận động gấp gối) của nhóm được tiêm HA đã được cải thiện ngay từ tuần thứ 4 và tiếp tục kéo dài cho đến tuần 12 tốt hơn so với nhóm không được tiêm HA có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điểm VAS trung bình giảm từ $5,9 \pm 1,5$ xuống $2,5 \pm 1,2$ sau 4 tuần và đạt $2,1 \pm 1,1$ sau 12 tuần. Điểm WOMAC

được cải thiện trên tất cả các thông số (đau, cứng khớp, vận động). Điểm WOMAC chung giảm từ 52 ± 12 (T0) xuống $27,8 \pm 8,1$ (T8) và duy trì tới 12 tuần sau tiêm với $p < 0,01$. 100% bệnh nhân cải thiện biên độ gấp khớp gối. Giá trị đường máu, HbA1C ở nhóm được tiêm HA có giảm trong 3 tháng theo dõi song không có ý nghĩa thống kê và không khác biệt so với nhóm không được tiêm ($p > 0,05$). Không gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, chủ yếu là đau sau tiêm chiếm 11,8% kéo dài trong 12-24 giờ. **Kết luận:** Liệu pháp tiêm acid hyaluronic nội khớp gối có cải thiện triệu chứng và chức năng vận động khớp gối ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối có bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Từ khóa: Thoái hóa khớp gối nguyên phát, đái tháo đường typ 2, acid hyaluronic, regenflex bio-plus

SUMMARY

INTRA-ARTICULAR INJECTION OF HYALURONIC ACID (REGENFLEX BIO-PLUS) IN THE TREATMENT OF PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Objectives: To evaluate the results and side effects of hyaluronic acid (Regenflex Bio-Plus) intra-articular injection in the treatment of primary knee osteoarthritis in patients with type 2 diabetes. **Subjects and methods:** A prospective, interventional, longitudinal, controlled study was performed on 96 patients diagnosed with primary

¹Bệnh viện Nội Tiết Trung Ương,

²Trường Đại học Y Hà Nội,

³Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoài Thu

Email: phamhoaitu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 6.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.6.2022

knee osteoarthritis, radiographic stages of II, III, and type 2 diabetes according to the 1991 ACR criteria, Kellgren and Lawrence classification, ADA 2020 criteria, respectively. They were divided into 2 groups: the intervention group consisted of 46 patients (68 joints) intra-articularly injected with 1 tube of Regenflex Bio-Plus and the control one consisted of 50 patients (80 joints) prescribed with Celecoxib 200 mg and Piascledin 300 mg. **Results:** All parameters (VAS score, WOMAC, and knee flexion range of motion) of the intervention group improved from week 4, maintained until week 12 and they were better than that of the control group with statistical significance ($p < 0.01$). The mean VAS score decreased from 5.9 ± 1.5 to 2.5 ± 1.2 after 4 weeks and reached 2.1 ± 1.1 after 12 weeks. WOMAC scores improved in all components (pain, stiffness, mobility). Overall WOMAC score declined from 52 ± 12 (T0) to 27.8 ± 8.1 (T8) and maintained up to 12 weeks after injection ($p < 0.01$). 100% of patients improved knee flexion range of motion. Blood glucose, HbA1C levels in the intervention group diminished during 3 months of follow-up, but the difference was not statistical significance compared with the control group ($p > 0.05$). There were no serious adverse effects, mainly post-injection pain accounting for 11.8% and it lasted for 12-24 hours. **Conclusion:** Intra-articular hyaluronic acid injection therapy improved symptoms and knee range of motion in knee osteoarthritis patients with type 2 diabetes.

Keywords: Primary knee osteoarthritis, type 2 diabetes, hyaluronic acid, Regenflex bio-plus

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp là bệnh lý tổn thương của toàn bộ các thành phần của khớp, trong đó tổn thương chính là ở sụn khớp. Theo tổ chức y tế thế giới, thoái hóa khớp chiếm 10-15% dân số trên 40 tuổi². Giữa thoái hóa

khớp và ĐTĐ typ 2 có chung một số yếu tố nguy cơ như tuổi tác, béo phì³. Tỷ lệ THKG ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 là 52% (gấp 3 lần so với nhóm bệnh nhân không có ĐTĐ⁴). Đường máu tăng cao dẫn đến thoái hóa sụn, tổn thương xương dưới sụn làm nặng thêm tình trạng THKG. Quá trình này làm cho các triệu chứng THKG trở nên nặng hơn, làm giảm hoạt động thể chất, stress tâm lý dẫn đến việc kiểm soát đường máu khó khăn hơn tạo ra 1 vòng xoắn bệnh lý. Điều trị THKG bao gồm các phương pháp không dùng thuốc, thuốc NSAIDs, tiêm nội khớp corticosteroid và acid hyaluronic (HA). Các thuốc NSAIDs có nhiều tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như viêm loét dạ dày, tá tràng, tổn thương gan, thận và tim mạch. Trong khi đó ĐTĐ typ 2 làm tăng nguy cơ mắc bệnh thận mạn, bệnh lý tim mạch. Do vậy, sử dụng NSAIDs trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 cần cân nhắc đến lợi ích và nguy cơ. Corticosteroid tiêm nội có gây tăng đường máu nên cần thận trọng ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Ngoài ra, nếu lạm dụng corticosteroid kéo dài có thể dẫn đến ức chế tổng hợp protein polysaccharid trong sụn khớp, sẽ làm trầm trọng thêm tổn thương sụn khớp.

Acid hyaluronic được tổng hợp bởi tế bào màng hoạt dịch và giải phóng vào dịch khớp, các phân tử HA có khả năng liên kết với nhau, di chuyển, trượt lên nhau tạo nên tính đàn hồi và độ nhớt của dịch khớp. Trong THKG có sự giảm đáng kể nồng độ và trọng lượng phân tử của HA dẫn đến đau và hạn chế vận động khớp. Vì vậy, bổ sung HA vào khớp gối sẽ kích thích HA nội sinh làm tăng tổng hợp của tế bào sụn, đảm bảo tái tạo dịch

khớp sinh lý, giúp giảm đau và cải thiện chức năng vận động cho khớp⁵. Thuốc ít gây tác dụng không mong muốn và không làm tăng đường máu. Tuy nhiên, bệnh nhân ĐTĐ có nguy cơ nhiễm khuẩn khi sử dụng các biện pháp xâm lấn. Vậy tiêm HA nội khớp có cải thiện được triệu chứng THK ở BN ĐTĐ và có an toàn trên đối tượng này không? Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của tiêm HA trên bệnh nhân THKG có đái tháo đường. Nghiên cứu được thực hiện nhằm 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả của acid hyaluronic (Regenflex Bio Plus) tiêm nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2*

2. *Nhận xét các tác dụng không mong muốn của liệu pháp trên.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: 96 bệnh nhân (BN) điều trị tại BV Nội tiết Trung ương (khoa Nội chung và khoa Điều trị Ban ngày) từ tháng 8/2021- T7/2022

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN được chẩn đoán ĐTĐ typ 2 theo tiêu chuẩn hội Nội tiết Mỹ ADA 2020 có THK gối nguyên phát theo tiêu chuẩn của hội thấp khớp học Mỹ ACR 1991; giai đoạn II, III theo phân loại của Kellgren- Lawrence, điểm VAS ≥ 4 , siêu âm khớp gối không có dịch hoặc tràn dịch mức độ ít ($< 3\text{mm}$), đường máu $< 10\text{ mmol/l}$

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có chống chỉ định tiêm nội khớp gối (nhiễm khuẩn tại khớp, nhiễm khuẩn da, mô mềm quanh khớp), rối loạn đông chảy máu. Đã tiêm corticosteroid trong 1 tháng hoặc tiêm nội khớp bằng acid hyaluronic, huyết tương tươi giàu tiểu cầu trong 6 tháng.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Tiến cứu, can thiệp, theo dõi dọc, có nhóm chứng

- **Chọn mẫu:** áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \times p(1-p)}{p \cdot \epsilon^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu nghiên cứu, α : mức ý nghĩa thống kê=0,05 (ứng với độ tin cậy 95%), $Z_{(1-\alpha/2)}$: giá trị tới hạn phụ thuộc vào độ tin cậy (=1,96), p: tỷ lệ THK gối ở BN ĐTĐ typ 2 (ước tính=0,52), ϵ : giá trị tương đối (thường chọn 0,1 $\rightarrow$ 0,4 (lấy giá trị 0,2)). Tính ra cỡ mẫu tối thiểu= 88.

BN được chia thành 2 nhóm

+ Nhóm có tiêm HA: 46 BN (68 khớp) được tiêm 1 khớp 1 mũi Regenflex bio-plus, kèm theo uống Celecoxib 200 mg/ngày, tối đa 15 ngày/ đợt, Piascledin 300 mg/ngày duy trì tháng

+ Nhóm không tiêm HA: 50 BN (80 khớp) chỉ uống Celecoxib 200 mg/ ngày, tối đa 15 ngày/ đợt, Piascledin 300 mg/ngày duy trì tháng

- Đánh giá kết quả điều trị theo thang điểm VAS, WOMAC, số đo góc gấp khớp gối, đường máu tại các thời điểm T0 (trước điều trị), T4, T8, T12 (sau 4, 8, 12 tuần). Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận và xử trí ở bất kì thời điểm nào khi theo dõi

2.3 Xử lý số liệu: phần mềm thống kê SPSS 20.0, sử dụng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

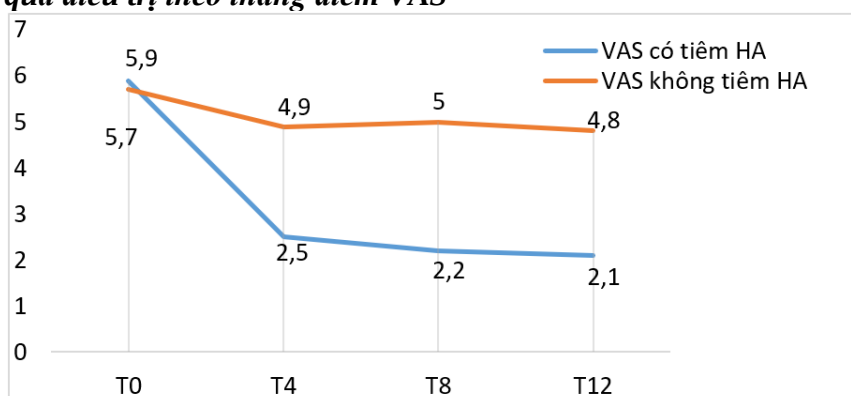
Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm có tiêm HA (n=46 BN)	Nhóm không tiêm HA (n=50BN)	Tổng	p
Nhóm tuổi	< 60	8(17,4%)	12(24%)	20(20,8%)	0,426
	≥ 60	38(82,6%)	38(76%)	76(79,2%)	
Nghề nghiệp	Lao động chân tay	16 (34,8%)	21 (42%)	37 (38,5%)	0,763
	Lao động trí óc	13 (28,3%)	13 (26%)	26 (27,1)	
	Hưu trí	17 (36,9%)	16 (32%)	33 (34,4%)	
Giới tính	Nam	22 (47,8%)	16 (32%)	38 (39,6%)	0,113
	Nữ	24 (52,2%)	34 (68%)	58 (60,4%)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về các chỉ số nhân trắc, nghề nghiệp, thời gian mắc bệnh, giai đoạn bệnh giữa 2 nhóm nghiên cứu với $p > 0,05$

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả điều trị theo thang điểm VAS

**Biểu đồ 1: Thay đổi điểm VAS của 2 nhóm nghiên cứu ở các thời điểm nghiên cứu**

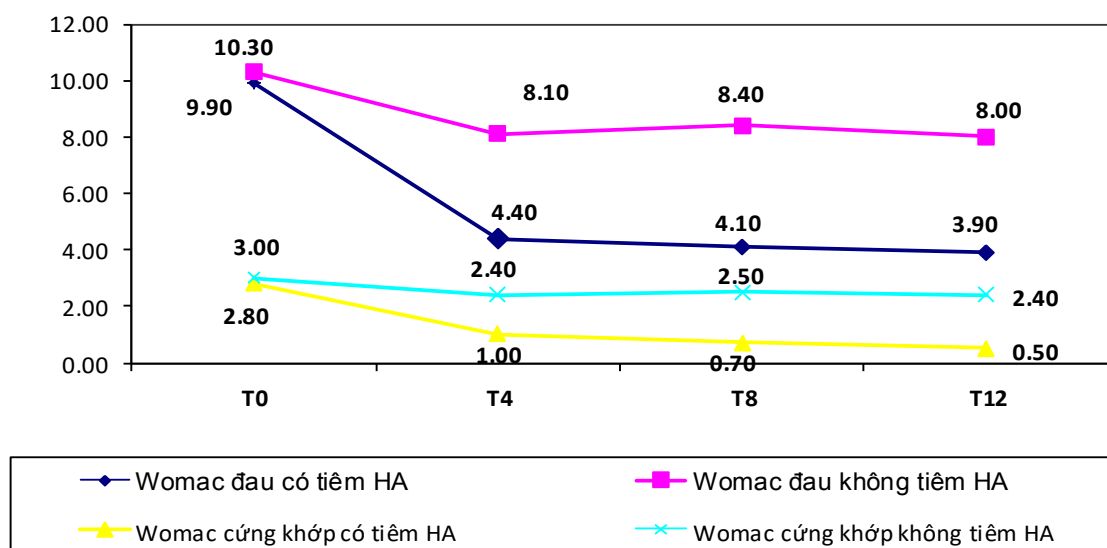
Nhận xét: Điểm đau VAS trung bình của 2 nhóm giảm ngay từ tuần thứ 4 và duy trì đến tuần thứ 12. Nhóm có tiêm HA cải thiện rõ rệt so với nhóm không được tiêm HA với $p < 0,05$.

Bảng 2: Tỷ lệ cải thiện mức độ đau theo thang điểm VAS (n=148 khớp)

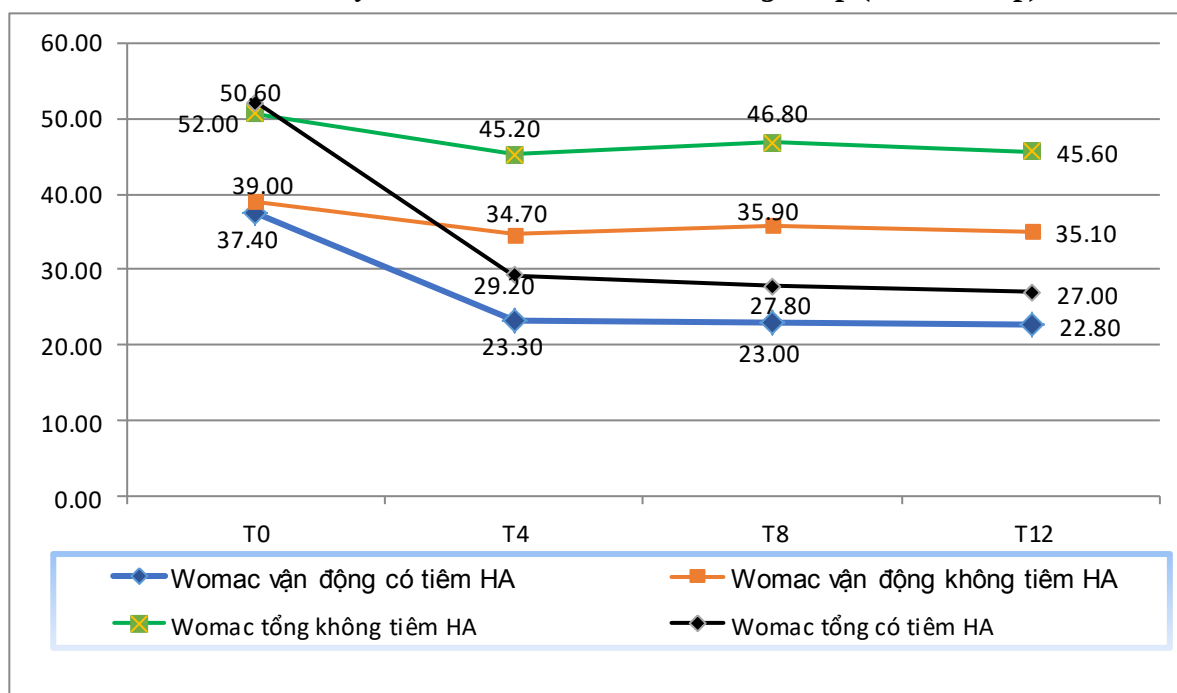
Mức độ đau		T0	T4	T8	T12
Nhóm không tiêm HA n=80	Không đau	0	0	0	0
	Nhẹ	0	12 (15%)	8 (10%)	8 (10%)
	Trung bình	58 (72,5%)	57 (71,2%)	55 (68,8%)	65 (81,3%)
	Nặng	22 (27,5%)	11 (13,8%)	17 (21,2%)	7 (8,7%)
Nhóm có tiêm HA n=68	Không đau	0	4 (5,8%)	8 (11,8%)	7 (10,3%)
	Nhẹ	0	49 (71,2%)	53 (77,9%)	55 (80,9%)
	Trung bình	47 (69,1%)	15 (22,1%)	7 (10,3%)	6 (8,8%)
	Nặng	21 (30,9%)	0	0	0

Nhận xét: Mức độ đau của 2 nhóm cải thiện từ tuần thứ 4 và kéo dài đến tuần 12. Ở nhóm được tiêm HA có sự cải thiện mức độ đau rõ rệt so với nhóm không được tiêm với $p < 0,05$. Nhóm tiêm HA chủ yếu là đau mức độ nhẹ và không đau tăng từ 77% ở tuần thứ 4 lên đến 91,2% ở tuần 12

3.2.2. Kết quả điều trị theo thang điểm WOMAC



Biểu đồ 2: Thay đổi chỉ số WOMAC đau, cứng khớp (n=148 khớp)



Biểu đồ 3: Thay đổi chỉ số WOMAC vận động, chung (n=148 khớp)

Nhận xét: Điểm WOMAC đau, cứng khớp, vận động, chung của 2 nhóm giảm ngay từ tuần thứ 4 và duy trì đến tuần 12. Nhóm có tiêm HA cải thiện rõ rệt so với nhóm không tiêm HA ở tất cả các thông số theo dõi với $p < 0,05$.

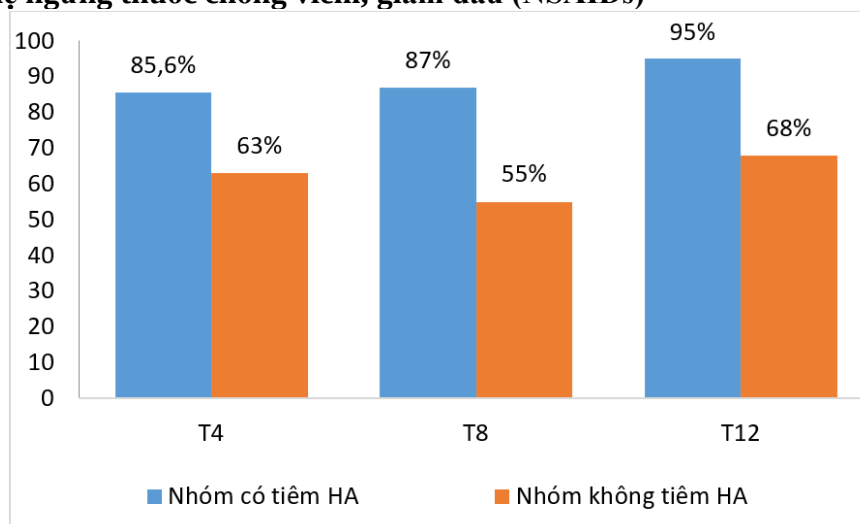
3.2.3. Kết quả cải thiện biên độ gấp gối

Bảng 3: Kết quả cải thiện tầm vận động góc gấp khớp gối (n=148 khớp)

Mức độ cải thiện	T4		T8		T12	
	Nhóm có tiêm HA (n=68 khớp)	Nhóm không tiêm HA (n=80 khớp)	Nhóm có tiêm HA (n=68 khớp)	Nhóm không tiêm HA (n=80 khớp)	Nhóm có tiêm HA (n=68 khớp)	Nhóm không tiêm HA (n=80 khớp)
Không cải thiện	0	14 (17,5%)	0	15 (18,8%)	0	20 (40%)
Cải thiện <20 độ	15 (22%)	54 (67,5%)	16 (23,6%)	53 (66,2%)	14 (20,5%)	18 (36%)
Cải thiện ≥20 độ	53 (78%)	12 (15%)	52 (76,4%)	12 (15%)	54 (79,5%)	12 (24%)
p	<0,05		<0,05		<0,05	

Nhận xét: 100% BN nhóm tiêm HA có cải thiện tầm vận động góc gấp khớp gối ở ngay tuần thứ 4 và duy trì đến tuần 12

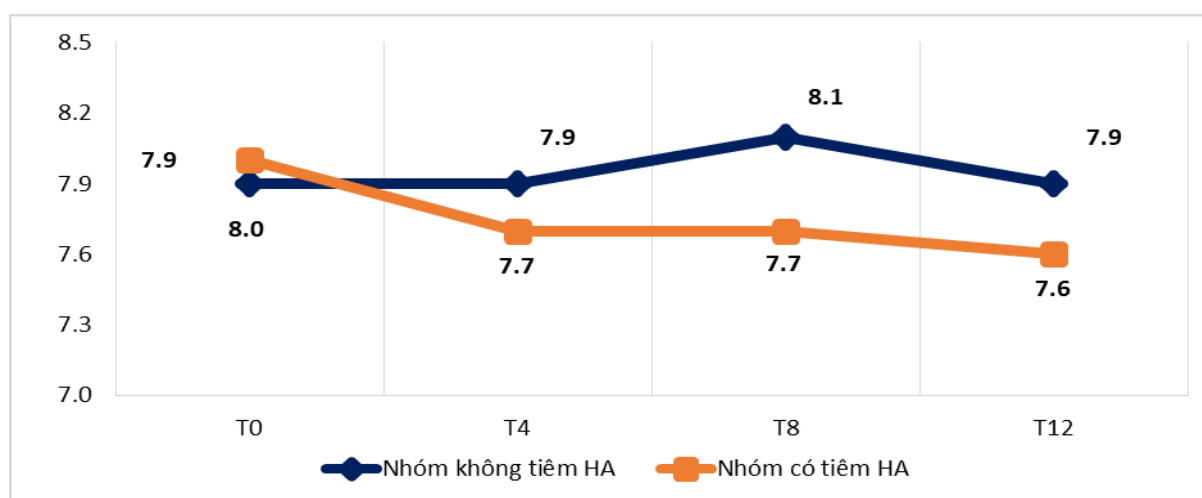
3.2.4 Tỷ lệ ngừng thuốc chống viêm, giảm đau (NSAIDs)



Biểu đồ 4: Tỷ lệ ngừng thuốc chống viêm, giảm đau (n=96 BN)

Nhận xét: Tỷ lệ ngừng thuốc chống viêm giảm đau ở nhóm có tiêm HA tăng dần qua các thời điểm theo dõi và cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không tiêm HA với $p < 0,05$

3.2.5. Thay đổi đường máu lúc đói



Biểu đồ 5: Thay đổi chỉ số đường máu lúc đói tại các thời điểm can thiệp (N=96)

Nhận xét: Chỉ số đường máu lúc đói của nhóm tiêm HA có xu hướng giảm từ 8 mmol/l (T0) xuống 7,6 mmol/l (T12), trong khi ở nhóm không tiêm HA đường máu có xu hướng tăng lên từ 7,9 mmol/l (T0) đến 8,1mmol/l (T8) tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$

3.3. Tác dụng không mong muốn của tiêm Regenflex Bio-Plus

Bảng 4: Tác dụng không mong muốn khi tiêm Regenflex bio- Plus (n=68 khớp)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ
Đau sau tiêm (kéo dài 12-24h)	8	11,8%
Nhiễm khuẩn khớp	0	0%
Tràn dịch khớp gối tăng	4	5,8%
Đau đầu, chóng mặt	0	0%
Phản vệ	0	0%

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn chủ yếu của tiêm nội khớp gối Regenflex Bio - Plus là phản ứng đau sau tiêm chiếm 11,8% (8 khớp) và thường tự khỏi. Không gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như phản vệ, nhiễm khuẩn, tràn máu khớp gối

IV. BÀN LUẬN

4.1 Kết quả nghiên cứu

Trong điều trị THKG, bổ sung HA có tác dụng bôi trơn, đàn hồi, giảm ma sát và kích thích tăng sinh tế bào sụn do đó tiêm HA nội khớp được chứng minh có tác dụng giảm đau, phục hồi sụn khớp và cải thiện vận động khớp gối. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau khi tiêm Regenflex Bio-Plus có 100% bệnh nhân cải thiện mức độ đau cũng như khả năng vận động khớp. Ở nhóm can thiệp điểm đau VAS trung bình ở thời điểm T0 là

$5,9 \pm 1,5$ ở giảm xuống $2,1 \pm 1,1$ ở thời điểm T12 ($p<0,05$). Trước nghiên cứu có 100% bệnh nhân có mức độ đau từ trung bình đến nặng thì ở các thời điểm T4, T8, T12 đã không còn bệnh nhân đau mức độ nặng, chủ yếu là đau mức độ nhẹ và không đau chiếm từ 79,9 đến 89,9%. Có 84% bệnh nhân nhóm can thiệp cải thiện điểm VAS $\geq 50\%$. Kết quả này cũng tương tự so với các nghiên cứu về của các tác giả trong và ngoài nước về đánh giá hiệu quả của HA tiêm nội khớp gối. Năm 2019 tác giả Phạm Thị Bích Ngọc

nguyên cứu hiệu quả khi tiêm 1 mũi Regenflex Bio-Plus cho 38 bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát giai đoạn II, III (bệnh nhân không có dải tháo đường) thu được kết quả sau 12 tuần có 86,5% bệnh nhân cải thiện VAS $\geq 50\%$, không có bệnh nhân đau mức độ nặng¹. Năm 2013, J. Heisel và Kipshoven nghiên cứu trên 1147 bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn I-IV được tiêm 3 mũi acid hyaluronic kết hợp với sorbitol (GO-ON matrix) cho thấy sau 6 tháng có 56,5% giảm mức độ đau từ $(2,61 \pm 0,80)$ xuống $(1,07 \pm 0,86)$, tỉ lệ bệnh nhân đau nặng giảm từ 56,2% xuống 5,9%⁷.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng thang điểm WOMAC để đánh giá hiệu quả điều trị, điểm càng cao chứng tỏ tổn thương khớp gối càng nặng. Ở nhóm có tiêm HA điểm WOMAC giảm ở tất cả các tiêu chí và duy trì hiệu quả điều trị theo thời gian từ T4 đến T12. Cụ thể, WOMAC đau giảm từ $9,9 \pm 2,5$ tại thời điểm T0 xuống $4,4 \pm 1,8$ tại T4, tiếp tục giảm $3,9 \pm 1,6$ tại T12, sự cải thiện có ý nghĩa với $p < 0,05$. WOMAC cứng khớp giảm từ $3,04 \pm 0,3$ xuống $0,5 \pm 0,2$, WOMAC vận động giảm từ $39,2 \pm 8,5$ xuống $22,8 \pm 6,8$, WOMAC chung giảm từ 52 ± 10 xuống còn $27 \pm 8,4$ ($p < 0,05$). Có 100% bệnh nhân cải thiện WOMAC chung, tỷ lệ cải thiện WOMAC chung $\geq 50\%$ tại thời điểm T12 chiếm 67,7%. Tỷ lệ cải thiện WOMAC của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Bích Ngọc: Điểm WOMAC chung giảm từ $38,68 \pm 8,5$ xuống $11,6 \pm 6,0$ sau 12 tuần điều trị, tỷ lệ cải thiện WOMAC chung $\geq 50\%$ lên đến 86,6%¹. Điều này có thể do điểm WOMAC trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, ngoài ra, bệnh nhân trong nghiên cứu là bệnh nhân THKG có dải tháo đường nên mức độ tổn thương khớp gối nặng hơn. Năm

2016 tác giả M. Bausani nghiên cứu trên 15 bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn III, IV được tiêm Synolis VA 2ml kết quả sau 26 tuần theo dõi điểm WOMAC đau giảm từ 13,6 xuống 7,6, WOMAC cứng khớp giảm từ 6,3 xuống 3,2⁶. Điều này chứng tỏ tiêm HA nội khớp gối vẫn có hiệu quả tốt trên nhóm đối tượng THKG mức độ nặng III-IV, tuy nhiên cỡ mẫu nghiên cứu của tác giả còn ít nên cần có những nghiên cứu lớn hơn.

Kết quả cải thiện tầm vận động góc gấp khớp gối cũng là tiêu chí đánh giá hiệu quả điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi tại nhóm có tiêm HA ở các thời điểm theo dõi có đến 79,5% bệnh nhân cải thiện tầm vận động mức độ nhiều (≥ 20 độ) và khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi tương đương so với nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Bích Ngọc tỷ lệ cải thiện tầm vận động khớp ≥ 20 độ là 80,6%¹. Khi BN cải thiện triệu chứng đau, cứng khớp, vận động thì nhu cầu sử dụng thuốc giảm đau sẽ giảm. Nhóm BN được tiêm HA có tỷ lệ ngừng thuốc chống viêm giảm đau tăng dần từ 85,6% ở tuần thứ 4 lên 95% ở tuần thứ 12. Việc ngừng thuốc chống viêm giảm đau sẽ giúp làm giảm các tác dụng phụ không mong muốn của thuốc đặc biệt trên nhóm BN có nguy cơ cao như ĐTĐ typ 2.

Sự thay đổi về chỉ số đường máu lúc đói có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu. Ở nhóm được tiêm HA đường máu lúc đói có xu hướng giảm từ 8 mmol xuống 7,6 mmol, còn ở nhóm không tiêm đường máu không thay đổi. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Giải thích cho sự khác biệt này có thể do việc sử dụng HA tiêm nội khớp giúp giảm đau, cải thiện chức năng vận động, cải thiện tâm lý, giúp bệnh nhân tăng cường các hoạt động thể chất tốt hơn sẽ góp phần làm giảm đường máu.

4.2 Đánh giá tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn của tiêm Regenflex Bio-Plus tiêm nội khớp chủ yếu là tác dụng đau sau tiêm chiếm 11,8% kéo dài từ 12h-24h và thường tự hết, có 4 trường hợp siêu âm có dịch khớp gối tăng chiếm 5,8% tuy nhiên mức độ dịch ở mức nhẹ và trung bình, không có tràn dịch số lượng nhiều. Không có trường hợp nhiễm khuẩn khớp, phản vệ hay dị ứng nào được ghi nhận. Năm 2016 tác giả Banuruu phân tích từ 74 nghiên cứu với 13.032 bệnh nhân THK gối sử dụng 18 chế phẩm HA kết luận tác dụng không mong muốn chủ yếu là đau sau tiêm mức độ nhẹ chiếm 8,3%, có 0,2% bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn tràn dịch khớp gối tăng lên sau tiêm thuốc⁸. Có sự khác biệt về kết quả trên là do cỡ mẫu của nghiên cứu trên lớn kết hợp với việc sử dụng nhiều loại HA khác nhau. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi tương đương với tác giả Phạm Thị Bích Ngọc khi nghiên cứu trên cùng loại HA (Regenflex Bio-Plus) nhưng trên nhóm bệnh nhân không có ĐTĐ với tỷ lệ bệnh nhân đau sau tiêm là 13,2%, tỷ lệ tràn dịch khớp gối tăng lên sau tiêm là 5,2%¹.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu bước đầu cho thấy sau 3 tháng điều trị, tiêm HA nội khớp gối có hiệu quả trên tất cả các thông số đánh giá: điểm VAS trung bình giảm từ $5,9 \pm 1,5$ xuống $2,1 \pm 1,1$. Điểm WOMAC tổng giảm từ 52 ± 12 xuống $27,8 \pm 8,1$ ($p < 0,05$). Tỷ lệ cải thiện tầm vận động góc gấp khớp gối > 20 độ chiếm 79,5%, không gây tăng đường máu so với nhóm chứng. Liệu pháp khá an toàn, chủ yếu là đau sau tiêm và ở mức độ nhẹ, tự hết. Không gặp trường hợp nào nhiễm khuẩn hoặc chảy máu tại khớp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Thị Bích Ngọc, Trần Thị Tô Châu.** Đánh giá tác dụng điều trị của liệu pháp tiêm nội khớp bằng acid hyaluronic (Regenflex Bio-Plus) trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát Tạp Chí Y học Việt Nam, 2019, 506 (2).
2. **Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H.** Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine* 2020;29-30. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100587
3. **Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J.** Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1 (1). doi:10.1136/rmdopen-2015-000077
4. **Veronese N, Cooper C, Reginster J-Y, et al.** Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49 (1):9-19. Doi:10.1016/j.semarthrit.2019.01.005
5. **Lee PB, Kim YC, Lim YJ, et al.** Comparison between high and low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patients: open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Int Med Res*. 2006;34 (1):77-87. doi:10.1177/147323000603400110
6. **Bausani M.** Assessing the efficacy of a viscosupplement combining hyaluronic acid and sorbitol (Synolis-VA) in patients with high grades knee osteoarthritis for whom corticotherapy is contraindicated. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21:S270
7. **Heisel J, Kipshoven C.** Safety and Efficacy Findings from a Non-interventional Study of a New Hyaluronic Acid/Sorbitol Formulation (GO-ON® Matrix) for Intra-articular Injection to Relieve Pain and Disability in Osteoarthritis Patients. *Drug Res*. 2013;63 (09):445-449
8. **R.R Bannuru, M. Osani, EF Vaysbort** safety profile of hyaluronic acid product for knee osteoarthritis a systematic review and network meta analysis osteoarthritis and cartilage 2016, 24 (12).

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM GÂN CƠ NHỊ ĐẦU CÁNH TAY BẰNG PHƯƠNG PHÁP SIÊU ÂM TRỊ LIỆU KẾT HỢP ĐIỆN XUNG QUA DA (TENS)

Nguyễn Thị Bích Nguyệt^{1,3}, Bùi Hải Bình², Nguyễn Thị Ngọc Lan¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị viêm gân cơ nhị đầu cánh tay bằng phương pháp siêu âm trị liệu kết hợp với điện xung qua da (TENS).

Phương pháp: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng, theo dõi dọc. Đối tượng gồm 58 bệnh nhân viêm gân cơ nhị đầu cánh tay. Đánh giá kết quả trên 29 người bệnh được điều trị bằng phương pháp siêu âm trị liệu kết hợp điện xung qua da; so với 29 người bệnh dùng phác đồ chuẩn (thuốc NSAIDs và giãn cơ) trong 15 ngày. Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Vật lý trị liệu - Phục hồi chức năng và khoa Cơ xương khớp - Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Giang từ tháng 1 năm 2021 đến 5/2022. **Kết quả:** Sau 15 ngày điều trị, ở cả 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, điểm VAS, EFA, SPADI cải thiện có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước khi điều trị với $p < 0,05$, không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$). **Kết luận:** Liệu trình siêu âm trị liệu kết hợp điện xung qua da (TENS) điều trị viêm đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay có tác dụng giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp vai tương tự như phác đồ sử dụng thuốc NSAIDs và giãn cơ.

Từ khóa: viêm gân cơ nhị đầu cánh tay, siêu âm trị liệu, TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation).

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT OF BICEPS TENDONITIS BY THERAPEUTIC ULTRASOUND COMBINED WITH TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION

Objectives: To evaluate the results of treatment of biceps tendonitis by therapeutic ultrasound combined with transcutaneous electrical pulses (TENS). **Methods:** A case control study, longitudinal follow-up. Subjects included 58 patients with biceps tendonitis. Evaluation of results on 29 patients treated by ultrasound therapy combined with transcutaneous electrical nerve stimulation; compared with 29 patients receiving standard regimens (NSAIDs and muscle relaxants) for 15 days. The study was carried out at the Department of Physiotherapy - Rehabilitation and the Department of Musculoskeletal - Bac Giang General Hospital from January 2021 to May 2022. **Results:** After 15 days of treatment, in both the case and control groups, the scores of VAS, EFA, and SPADI improved statistically significantly compared with the time before treatment with $p < 0.05$, there was no difference. difference between the two groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** The therapeutic ultrasound combined with transcutaneous electrical impulses (TENS) for

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Bạch Mai,

³Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Bích Nguyệt
Email: tieubichnguyet@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 6.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.6.2022

treatment of biceps tendonitis has the same effect on pain relief and improvement of shoulder mobility as the regimen used NSAIDs and muscle relaxants.

Keywords: biceps tendonitis, therapeutic ultrasound, TENS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gân cơ nhị đầu cánh tay là một nguyên nhân gây đau vai thường gặp và được xếp vào nhóm bệnh lý viêm quanh khớp vai. Bệnh thường được biểu hiện bởi tình trạng đau và hạn chế vận động khớp vai, tái phát nhiều lần, dẫn đến giảm năng suất lao động, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và là gánh nặng kinh tế cho bệnh nhân và xã hội. Điều trị bước đầu gồm các phương pháp dùng thuốc (NSAIDs; corticoid tiêm tại chỗ...) và vật lý trị liệu và phục hồi chức năng. Điện xung và siêu âm trị liệu là đã được chứng minh là có tác dụng kiểm soát cơn đau, tăng tuần hoàn giúp gân tổn thương mau lành, phục hồi tầm vận động của khớp. Do vậy, cải thiện được chất lượng cuộc sống. Hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng của sự phối hợp hai phương pháp này. Nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: “Đánh giá kết quả điều trị viêm gân cơ nhị đầu cánh tay bằng phương pháp siêu âm trị liệu kết hợp với điện xung qua da (TENS)”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 58 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gân cơ nhị đầu cánh tay đơn độc theo tiêu chuẩn chẩn đoán của M.C. Boissier 1993[3] với triệu chứng đau tại mặt trước của khớp vai, lan xuống cánh tay, hạn chế hoặc không các động tác chủ động khớp vai, test Palm-up dương tính. Và có khẳng định viêm gân

trên siêu âm: gân nhị đầu dày lên, giảm âm, có thể có dịch ở bao gân.

Các bệnh nhân được điều trị nội hoặc ngoại trú tại khoa Phục hồi chức năng và khoa Cơ xương khớp - Bệnh viện đa khoa tỉnh Bắc Giang từ tháng 1 năm 2021 đến tháng 5 năm 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng, theo dõi dọc.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ.

- Quy trình nghiên cứu

+ Bước 1: Tất cả các bệnh nhân được hỏi bệnh và khám lâm sàng toàn diện cho bệnh nhân; siêu âm khớp vai đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu. Chia bệnh nhân vào 2 nhóm, đảm bảo tính tương đồng về tuổi và mức độ đau theo thang điểm VAS.

+ Bước 2: Điều trị đối với từng nhóm theo các phác đồ dưới đây

- Nhóm nghiên cứu: Hàng ngày, điều trị bằng các phương pháp theo thứ tự: siêu âm trị liệu 15 phút, điện xung 10 phút, liệu trình điều trị 15 ngày

- Nhóm chứng: điều trị bằng thuốc meloxicam (Mobic) 7,5 mg x 2 viên / ngày (7 ngày) và eperison (Myonal) 50 mg x 2 viên/ ngày (trong 15 ngày).

+ Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị theo VAS, EFA (Elbow Function Assessment, đánh giá chức năng khớp khuỷu qua đó gián tiếp đánh giá chức năng gân cơ nhị đầu cánh tay), SPADI (Shoulder Pain and Disability Index, chỉ số đau và giảm chức năng khớp vai), các tác dụng không mong muốn của liệu pháp: bỏng, điện giật,... ở hai thời điểm D0 (ngày đầu tiên điều trị) và D15 (ngày thứ 15 điều trị)

+ Bước 4: Nhận xét và xử trí về tác dụng không mong muốn trước và sau điều trị 15 ngày.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê Y sinh học IBM SPSS 20.0, với $p < 0,05$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 4. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nhóm Đặc điểm	Nhóm nghiên cứu (n = 29)				Nhóm chứng (n = 29)				p
	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	SD	
Tuổi	41	76	60,62	10,44	29	84	60,14	13,03	0,877
Thời gian mắc bệnh (ngày)	15	150	48,45	31,94	20	180	80,69	46,57	0,003

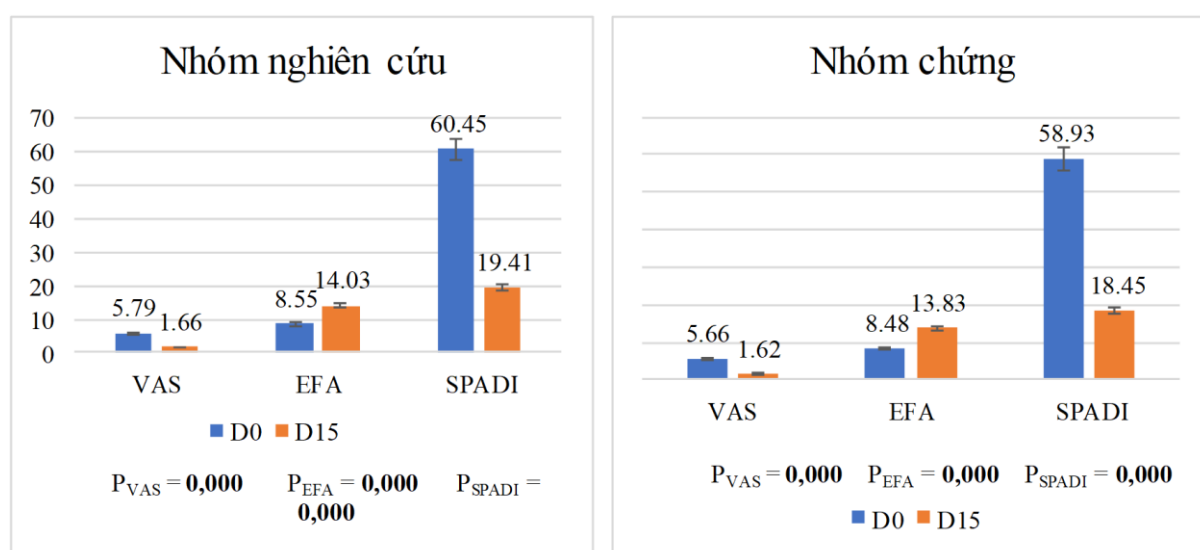
Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu ngắn hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2. Kết quả điều trị điều trị bệnh viêm gân cơ nhị đầu cánh tay bằng phương pháp siêu âm trị liệu kết hợp điện xung qua da

Bảng 5. Đánh giá kết quả điều trị theo VAS, EFA, SPADI so sánh hai nhóm

Nhóm Chỉ số		Nhóm nghiên cứu (n = 29)				Nhóm chứng (n = 29)				p
		Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	SD	
D0	Điểm VAS	5	7	5,79	0,77	5	7	5,66	0,67	0,471
	Điểm EFA	7	10	8,55	0,91	7	9	8,48	0,63	0,739
	SPADI	40	80	60,45	9,46	40	80	59,93	9,11	0,515
D15	Điểm VAS	0	3	1,66	0,86	1	3	1,62	0,62	0,861
	Điểm EFA	12	16	14,03	1,05	12	15	13,83	0,85	0,413
	SPADI	10	31	19,41	6,63	10	30	18,45	5,13	0,537

Nhận xét: Cả hai nhóm, sau 15 ngày điều trị, đều đạt kết quả giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp vai qua các thang điểm VAS, EFA, SPADI ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p > 0,05$.



Biểu đồ 2. Đánh giá kết quả điều trị theo VAS, EFA, SPADI so sánh thời điểm D0 và D15

Nhận xét: Cả hai nhóm, sau 15 ngày điều trị, đều đạt kết quả giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp vai qua các thang điểm VAS, EFA, SPADI ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

Bảng 6. Kết quả siêu âm gân dài cơ nhị đầu cánh tay trước và sau điều trị (D0, D15)

Hình ảnh siêu âm	D0				D15				p
	Nhóm chứng		Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		Nhóm nghiên cứu		
	n=29	tỷ lệ (%)	n=29	tỷ lệ (%)	n=29	tỷ lệ (%)	n=29	tỷ lệ (%)	
Bình thường	0	0	0	0	7	24,10%	8	27,60%	> 0,05
Gân dày, giảm âm	3	10,34%	6	20,69%	22	75,90%	21	72,40%	
Dịch quanh gân đơn thuần	4	13,80%	3	10,34%	0	0	0	0	
Gân dày, giảm âm, dịch quanh gân	22	75,86%	20	69,97%	0	0	0	0	

Nhận xét: Cả hai nhóm, sau 15 ngày điều trị đều có sự thay đổi về hình ảnh tổn thương trên siêu âm, trước điều trị hình ảnh tổn thương trên siêu âm chủ yếu là gân dày, giảm âm, dịch quanh gân. Sau 15 ngày điều trị, hình ảnh tổn thương trên siêu âm chủ yếu là gân dày, giảm âm; không thấy hình ảnh dịch quanh gân trên siêu âm. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 29 bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu được điều trị bằng phương pháp siêu âm trị liệu sau đó điện xung, với liệu trình điều trị 15 ngày có tuổi trung bình là $60,62 \pm 10,44$ (tuổi) và 29 bệnh nhân thuộc nhóm chứng được điều trị bằng thuốc chống viêm kết hợp giãn cơ có tuổi trung bình là $60,14 \pm 13,03$ (tuổi). Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu

và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Về kết quả điều trị, trong mỗi nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều có sự cải thiện rõ rệt về điểm đau VAS, điểm EFA và chức năng vận động khớp qua điểm SPADI so với trước điều trị, tuy nhiên, khi so sánh hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng tại mỗi thời điểm D0 và D15, điểm VAS, EFA, SPADI ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p > 0,05$. Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể thấy, điểm đau VAS ở nhóm nghiên cứu tại thời điểm D0 trung bình là $5,79 \pm 0,77$ (điểm) giảm xuống còn $1,66 \pm 0,86$ (điểm), giảm trung bình 4,33 điểm trong khi ở nhóm chứng giảm 4,04 điểm, và từ mức độ đau trung bình sau điều trị, các bệnh nhân ở cả hai nhóm được đánh giá điểm VAS còn mức độ đau nhẹ. Mặc dù ở cả hai nhóm đều cải thiện tốt, nhưng nhóm nghiên cứu sử dụng phương pháp điều trị không dùng thuốc sẽ giảm nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn do dùng thuốc chống viêm giảm đau không steroid như nhóm chứng. Kết quả này tương đồng với Nguyễn Thị Nga và cộng sự năm 2006 nghiên cứu với 60 bệnh nhân viêm quanh khớp vai thể đơn thuần chia vào hai nhóm: nhóm dùng thuốc kết hợp vật lý trị liệu – phục hồi chức năng (hồng ngoại, siêu âm trị liệu kết hợp phục hồi chức năng) và nhóm dùng thuốc đơn thuần. Sau 2 tuần điều trị, tác giả đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS và tầm vận động khớp vai theo McGill và ngoài ra nhận thấy hiệu quả đạt được ở nhóm dùng thuốc kết hợp vật lý trị liệu – phục hồi chức năng cao hơn nhóm chỉ dùng thuốc đơn thuần với kết quả lần lượt là 90% so với 84,85%[2]. Theo tác giả Nguyễn Hữu Huyền và Lê Thị Kiều Hoa năm 2011

nghiên cứu hiệu quả điều trị 60 bệnh nhân viêm quanh khớp vai tại khoa Vật lý trị liệu – Phục hồi chức năng Bệnh viện 103 bằng vật lý trị liệu (parafin + điện xung) kết hợp tập vận động nhận thấy 100% bệnh nhân giảm đau [1].

Khi đánh giá chức năng khớp sau 15 ngày điều trị theo chỉ số đau và giảm chức năng khớp vai SPADI, chúng tôi nhận thấy, tại thời điểm sau điều trị 15 ngày, cả 2 phương pháp đều cải thiện chức năng của vai và sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), và sự cải thiện này giữa 2 nhóm không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Kết quả này tương đồng với Matthew J Trang và cộng sự năm 2016 nghiên cứu tổng quan hệ thống về các phương pháp trị liệu bằng điện đối với bệnh lý chóp xoay ví dụ như siêu âm trị liệu, laser trị liệu, điện xung qua da, trong đó có sử dụng điện xung qua da dùng trong nghiên cứu của chúng tôi. Theo đó, các phương pháp điều trị bằng điện nêu trên đều có tác dụng giảm đau và phục hồi chức năng khớp vai [6]. Gunay Ucurum năm 2018 đã thực hiện nghiên cứu so sánh giữa các phương pháp điện trị liệu khác nhau và vận động trị liệu trong hội chứng chèn ép vai. Kết quả siêu âm trị liệu, dòng điện giao thoa và TENS cùng với vận động trị liệu trong điều trị hội chứng chèn ép vai đã có những cải thiện tương tự về mức độ đau, chức năng và chất lượng cuộc sống [4].

Sau 15 ngày điều trị, chúng tôi cũng quan sát thấy rằng hình ảnh tổn thương siêu âm của hai nhóm đều có sự thay đổi, tại thời điểm D0 trước khi điều trị hình ảnh tổn thương trên siêu âm chủ yếu là gân dày, giảm âm, dịch quanh gân, sau 15 ngày điều trị (D15) hình ảnh tổn thương trên siêu âm chủ yếu là gân dày, giảm âm; hình ảnh dịch quanh gân trên siêu âm đã không quan sát

thấy, sự thay đổi hình ảnh tổn thương trên siêu âm giữa hai nhóm không có sự khác biệt ($p>0,05$). Kết quả này tương đồng với Francesco Oliva và cộng sự năm 2011 đã thực hiện nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị ngắn hạn của hai phương pháp trị liệu điện xung qua da và vi sóng trong điều trị viêm gân cơ nhị đầu cánh tay. Kết quả cho thấy hình ảnh dịch quanh gân trên siêu âm quan sát thấy tại thời điểm T0 trước điều trị, không quan sát thấy trên siêu âm tại thời điểm T1 ngay khi kết thúc đợt điều trị [5].

Bên cạnh phương pháp điều trị dùng thuốc, điện xung và siêu âm trị liệu là phương pháp có tác dụng kiểm soát cơn đau, tăng tuần hoàn giúp gân tổn thương mau lành, chuẩn bị cho vận động trị liệu, cải thiện chất lượng cuộc sống, phục hồi tầm vận động của khớp một cách hiệu quả. Phương pháp điện xung qua da hầu như không có biến chứng, không gây cảm giác khó chịu, thiết bị rẻ tiền, các thông số kỹ thuật thay đổi được, độ dốc xung nhanh kết hợp hiện tượng đảo chiều tránh hiện tượng quen cũng như tổn thương da ở vị trí điện cực khi dùng dòng điện một chiều; kết hợp với siêu âm làm giảm cơn đau một phần do tác dụng nhiệt sinh ra, một phần khác là do tác dụng trực tiếp lên đầu dây thần kinh của siêu âm. Sự giảm đau có thể có khi sử dụng dòng xung siêu âm với cường độ thấp mà hiệu quả sinh nhiệt là không đáng kể. Với các ưu điểm và tác dụng của điện xung qua da khi kết hợp với siêu âm trong điều trị viêm gân nhị đầu xương cánh tay nói riêng và trong phục hồi chức năng nói chung, trong những năm gần đây, xu hướng kết hợp phương pháp điều trị này được các nhà lâm sàng trong nước và trên thế giới quan tâm do thực hiện đơn giản, an toàn.

Kết quả nghiên cứu này, dù mới trên một

nhóm nhỏ bệnh nhân đã cho thấy liệu trình 15 ngày siêu âm trị liệu kết hợp điện xung qua da điều trị viêm đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay có tác dụng giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp vai tương tự như phác đồ sử dụng thuốc NSAIDs 7 ngày và 15 ngày thuốc giãn cơ.

V. KẾT LUẬN

Liệu trình 15 ngày siêu âm trị liệu kết hợp điện xung qua da điều trị viêm đầu dài gân cơ nhị đầu cánh tay có tác dụng giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp vai tương tự như phác đồ chuẩn sử dụng thuốc NSAIDs và thuốc giãn cơ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Thị Kiều Hoa, Nguyễn Hữu Huyền.** Nghiên cứu hiệu quả điều trị viêm quanh khớp vai bằng vật lý trị liệu kết hợp tập vận động. Published online 2011.
2. **Nguyễn Thị Nga.** Đánh giá hiệu quả điều trị viêm quanh khớp vai thể đơn thuần bằng thuốc chống viêm nonsteroid kết hợp vật lý trị liệu - phục hồi chức năng. Published online 2006.
3. **Boissier MC.** Painful shoulder. Diagnostic orientation. Rev Prat. 1993;43(6):751-754.
4. **Gunay Ucurum S, Kaya DO, Kayali Y, Askin A, Tekindal MA.** Comparison of different electrotherapy methods and exercise therapy in shoulder impingement syndrome: A prospective randomized controlled trial. Acta Orthop Traumatol Turc. 2018;52(4):249-255. doi:10.1016/j.aott.2018.03.005
5. **Oliva F, Via AG, Rossi S.** Short-term effectiveness of bi-phase oscillatory waves versus hyperthermia for isolated long head biceps tendinopathy. Muscles Ligaments Tendons J. 2011;1(3):112-117.
6. **Page MJ, Green S, Mrocki MA, et al.** Electrotherapy modalities for rotator cuff disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;(6). doi:10.1002/14651858.CD012225

KẾT QUẢ VẬN ĐỘNG TRỊ LIỆU KẾT HỢP TIÊM NONG KHỚP VAI TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÔNG CỨNG KHỚP VAI

Nguyễn Thị Hồng Anh^{1,3}, Trần Thị Tô Châu²

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Đánh giá kết quả vận động trị liệu kết hợp tiêm nong khớp vai trong điều trị đông cứng khớp vai. 2. So sánh kết quả của nhóm tập vận động trị liệu dưới hướng dẫn của kỹ thuật viên và nhóm tự tập tại nhà.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, tiền cứu, theo dõi dọc 50 bệnh nhân đông cứng khớp vai. Bệnh nhân tiêm nong khớp vai tại Bệnh viện Bạch Mai, Đại Học Y Hà Nội và tập vận động trị liệu sau tiêm nong. Nhóm tập có hướng dẫn của kỹ thuật viên tại bệnh viện 1 tuần và tự tập ở nhà 3 tuần (22 bệnh nhân). Nhóm tự tập hoàn toàn tại nhà 4 tuần (28 bệnh nhân). Thời gian từ 10/2021 đến 5/2022. Theo dõi 3 thời điểm: trước tiêm (T0), sau 10 ngày (T2), sau 30 ngày (T4). Chỉ tiêu đánh giá trong nghiên cứu: điểm VAS (Visual Analogue Scale), tầm vận động khớp vai, điểm SPADI (Shoulder Pain and Disability Index).

Kết quả: Sau 30 ngày điều trị, cả 2 nhóm tập có hướng dẫn và nhóm tự tập, mức độ hẹp bao khớp, điểm VAS, điểm SPADI, tầm vận động khớp vai cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,05$). Nhóm nghiên cứu đạt kết quả tốt hơn ($p < 0,05$).

Kết luận: Vận động trị liệu kết hợp tiêm nong khớp vai trong điều trị đông cứng khớp vai có tác dụng giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp vai. Tập vận động trị liệu dưới giám sát của kỹ thuật viên giúp cải thiện sớm và hiệu quả hơn tự tập tại nhà.

Từ khóa: Đông cứng khớp vai, tiêm nong khớp vai, tập vận động.

SUMMARY

THE RESULTS OF HYDRODILATATION INJECTION COMBINED WITH PHYSICAL THERAPY FOR FROZEN SHOULDER

Objectives: 1. To evaluate the results of hydrodilatation injection combined with physical therapy for frozen shoulder. 2. To compare the results of treatment between the technician-guided and self-guided groups.

Subjects and methods: There is a prospective interventional study on 50 frozen shoulder patients who received shoulder dilatation injection and physical therapy after injection at Bach Mai Hospital, Hanoi Medical University Hospital. In the study group, patients practiced with a technician's supervision at the hospital for 1 week and practiced at home for 3 weeks (22 patients); In the control group, patients completely self-exercise at home for 4 weeks (28 patients). The period was from October 2021 to May 2022. Follow-up 3 times: before injection (T0), after 10 days (T2), after 30 days (T4). Evaluation criteria in the study: VAS score (Visual Analogue Scale), shoulder range of

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Bạch Mai,

³Bệnh viện Đa khoa huyện Quốc Oai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng Anh
Email: bshonganh9691@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 6.6.2022

Ngày duyệt bài: 9.6.2022

motion, SPADI score (Shoulder Pain and Disability Index).

Results: After 30 days, both groups had the improvement in VAS score, SPADI score, shoulder range of motion, the degree of joint space narrowing. The difference is statistically significant at $p < 0,05$.

Conclusion: Hydrodilatation injection combined with physical therapy was an effective at reducing pain and improving function of shoulder pain. Practising with technician's supervision helped improve sooner and more effectively than exercising at home.

Keywords: Frozen shoulder, dilatation injection, physical therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế Giới định nghĩa: “Đông cứng khớp vai là do viêm dính gây co thắt bao khớp”. Bệnh biểu hiện bằng đau toàn bộ khớp, kèm theo cứng khớp gây hạn chế vận động cả chủ động và thụ động làm ảnh hưởng nhiều tới chất lượng cuộc sống, sinh hoạt và khả năng lao động của người bệnh. Khoảng 40% bệnh nhân đông cứng khớp vai có triệu chứng dai dẳng và hạn chế hoạt động kéo dài hơn ba năm và 15% để lại di chứng [2]. Có nhiều phương pháp điều trị đông cứng khớp vai: nội khoa, tiêm nong khớp vai, vật lý trị liệu, phục hồi chức năng, phẫu thuật bóc tách bao khớp [1],[3]. Phương pháp tiêm nong khớp vai là một thủ thuật tiêm vào ổ khớp một lượng dịch để bóc tách và gỡ dính bao khớp. Gam và cộng sự năm 1998 đã thực hiện tiêm nong khớp vai bằng hỗn dịch corticoid và lidocain dưới hướng dẫn của siêu âm ở 12 bệnh nhân đông cứng khớp vai [4]. Dưới tác dụng cơ học của khối, lượng hỗn dịch đưa vào ổ khớp và tác dụng chống viêm corticoid, khoang khớp được bóc tách rộng khả năng vận động khớp vai đã

được cải thiện. Tuy nhiên đông cứng khớp vai là co thắt bao khớp nên nguy cơ dính trở lại vì vậy tập vận động trị liệu có vai trò quan trọng. Theo Marre J.P và cộng sự năm 2002 [5] tiêm nong bằng corticoid kết hợp vận động cho hiệu quả cao trong điều trị đông cứng khớp vai. Vận động trị liệu kết hợp tiêm nong khớp vai trong điều trị đông cứng khớp vai có tác dụng giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp vai. Tuy nhiên, tình trạng ở Việt Nam thường tập, tự phát, không có hướng dẫn và chưa có đề tài nào nghiên cứu về hiệu quả vận động trị liệu kết hợp tiêm nong khớp vai. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả vận động trị liệu kết hợp tiêm nong khớp vai trong điều trị đông cứng khớp vai.*

2. *So sánh kết quả của nhóm tập vận động trị liệu dưới hướng dẫn của kỹ thuật viên và nhóm tự tập tại nhà.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu tiến hành trên 50 bệnh nhân đông cứng khớp vai được điều trị tiêm nong khớp vai tại Bệnh viện Bạch Mai, Đại Học Y Hà Nội và tập vận động trị liệu sau tiêm. Thời gian từ tháng 10 năm 2021 đến tháng 05 năm 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.

- Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của tác giả M.Calis 2006 [3]: chủ yếu dựa vào lâm sàng, siêu âm khớp vai và xquang khớp vai để loại trừ các bệnh lý khớp vai khác.

+ Lâm sàng: đau khớp vai > 6 tuần kèm theo hạn chế tầm vận động cả chủ động và thụ động khớp vai hơn 30 độ ít nhất 2 trong số các động tác: nâng vai ra trước lên trên, dang vai sang bên lên trên, xoay ngoài so với bên kia.

+ Xquang khớp vai: không có các tổn thương kết hợp.

+ Siêu âm khớp vai: không có các tổn thương kết hợp như tổn thương phần mềm quanh khớp, gân, đai xoay và dây chằng quanh khớp.

- Bệnh nhân tuân thủ được quy trình, các bài tập.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại bệnh nhân khỏi nghiên cứu.

- Bệnh nhân không tuân thủ được các bài tập.

- Bệnh nhân có chống chỉ định với corticoid: nhiễm khuẩn, lao, suy tim nặng, rối loạn đông máu, đái tháo đường, tăng huyết áp không kiểm soát được.

- Bệnh nhân có tiền sử chấn thương gây gãy xương hoặc đã phẫu thuật khớp vai, gãy xương và trật khớp chưa lành, hoặc gãy chỏm xương cánh tay để lại can xương lệch, khớp giả.

- Bệnh nhân dị ứng với các thành phần của thuốc, đang dùng thuốc chống đông.

- Tiêm corticoid vào khớp vai cách 3 tháng trở lại đây.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, tiền cứu, theo dõi dọc.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

- Quy trình nghiên cứu:

+ Bước 1: tất cả các bệnh nhân được hỏi bệnh, khám lâm sàng toàn diện. Siêu âm khớp vai và chụp xquang khớp vai đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu. Chia bệnh nhân vào 2 nhóm, đảm bảo tính tương đồng về tuổi, mức độ đau theo thang điểm VAS và tầm vận động khớp.

+ Bước 2: Điều trị đối với từng nhóm theo các phác đồ dưới đây:

✓ Nhóm tập có hướng dẫn: bệnh nhân đến điều trị được tiêm nông khớp vai và tập vận động trị liệu ngay sau tiêm. Bệnh nhân được tập tại phòng vận động, kỹ thuật viên phục hồi chức năng hướng dẫn tập 1 tuần và cung cấp bài tập tại nhà tập tiếp 3 tuần.

✓ Nhóm tự tập: bệnh nhân đến điều trị được tiêm nông khớp vai. Bệnh nhân được cung cấp bài tập vận động (qua hình ảnh) về nhà tự tập trong 4 tuần.

+ Bước 3: đánh giá và so sánh kết quả điều trị ở 2 nhóm theo các thang điểm VAS, tầm vận động khớp vai và SPADI vào các thời điểm. Trước khi tiêm (T0), sau tập vận động 10 ngày (T2), sau tập vận động 30 ngày (T4).

- Quy trình tiêm nông khớp vai: theo quy trình cải tiến khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai. Bệnh nhân được gây tê da và tổ chức dưới da bằng Lidocain 2%. Sau đó tiêm nông khớp vai theo thứ tự các thuốc: 2 ml Lidocain 2%, 1ml Depo-medrol 40mg (Methylprednisolone acetate) và dung dịch nước muối sinh lý 0,9% khoảng 10 ml đến 20 ml. Bệnh nhân được tiêm 2 mũi. Mũi 1 vào thời điểm T0, mũi 2 sau mũi 1 là 10 ngày vào thời điểm T2.

- Quy trình tập vận động trị liệu: gồm các bài tập thụ động (tập dạng, tập khép, tập xoay), chủ động, tập với dụng cụ.

3. Xử lý số liệu.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê Y sinh học IBM SPSS 20.0, với $p < 0,05$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng

Bảng 7. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm tập có hướng dẫn (n = 22)	Nhóm tự tập (n = 28)	P
Tuổi		58,41 ± 9,29	58,89 ± 8,36	0,847
Giới	Nam	8 (36,4%)	13 (46,4%)	0,569
	Nữ	14 (63,6%)	15 (53,6%)	

Nhận xét: Tuổi trung bình, tỉ lệ giới tính ở hai nhóm bệnh nhân khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Kết quả điều trị đông cứng khớp vai bằng vận động trị liệu kết hợp tiêm nông khớp vai.

Bảng 2: Lượng dịch nước muối sinh lý trung bình

Đặc điểm		Nhóm tập có hướng dẫn (n = 22)	Nhóm tự tập (n = 28)	P
Lượng dung dịch nước muối sinh lý (ml)	Mũi 1 (V1)	15,45 ± 1,30	15,18 ± 1,16	0,431
	Mũi 2 (V2)	22,73 ± 1,72	18,36 ± 1,03	0,000
	Hiệu số V2 - V1	7,27 ± 0,82	3,17 ± 0,66	
	p ₂₋₁	0,000	0,000	

Nhận xét: Thể tích thuốc tiêm lần 2 của nhóm tập có hướng dẫn lớn hơn nhóm tự tập có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3: Đánh giá kết quả điều trị điểm VAS, tầm vận động khớp, điểm SPADI

Đặc điểm		Nhóm tập có hướng dẫn (n = 22)	Nhóm tự tập (n = 28)	p
VAS	T0	5,27 ± 1,08	5,32 ± 1,06	0,874
	T2	2,86 ± 0,89	3,39 ± 0,99	0,056
	T4	1,09 ± 0,53	1,86 ± 0,65	0,000
	Hiệu số T2 - T0	2,4 ± 0,59	1,92 ± 0,46	0,003
	Hiệu số T4 - T0	4,1 ± 0,85	3,46 ± 0,69	0,002
	p ₂₋₀	< 0,05	< 0,05	
	p ₄₋₀	< 0,05	< 0,05	
Gấp	T0	101,14 ± 19,76	100,54 ± 18,17	0,912
	T2	133,18 ± 16,15	123,93 ± 15,05	0,042
	T4	162,27 ± 10,55	140,86 ± 27,71	0,001
	Hiệu số T2 - T0	32,04 ± 5,09	23,39 ± 9,13	0,001

	Hiệu số T4 - T0	61,13 ± 14,05	40,32 ± 26,62	0,002
	p2-0	< 0,05	< 0,05	
	p4-0	< 0,05	< 0,05	
Dạng	T0	95,45 ± 19,34	94,64 ± 17,32	0,878
	T2	128,64 ± 17,81	120,00 ± 14,91	0,068
	T4	159,32 ± 12,66	148,04 ± 10,31	0,001
	Hiệu số T2 - T0	33,18 ± 8,9	25,35 ± 8,15	0,002
	Hiệu số T4 - T0	63,86 ± 10,79	53,39 ± 10,45	0,001
	p2-0	< 0,05	< 0,05	
	p4-0	< 0,05	< 0,05	
Xoay ngoài	T0	26,55 ± 8,58	27,46 ± 7,97	0,973
	T2	49,68 ± 6,78	40,54 ± 8,25	0,024
	T4	65,00 ± 5,77	55,96 ± 4,16	0,000
	Hiệu số T2 - T0	23,13 ± 4,06	13,07 ± 3,149	0,000
	Hiệu số T4 - T0	39,00 ± 5,09	27,50 ± 6,30	0,000
	p2-0	< 0,05	< 0,05	
	p4-0	< 0,05	< 0,05	
SPADI đau	T0	66,45 ± 12,71	65,93 ± 12,09	0,678
	T2	42,73 ± 8,29	48,79 ± 8,63	0,042
	T4	29,91 ± 5,08	33,00 ± 6,17	0,000
	Hiệu số T0 - T2	24,72 ± 4,71	17,14 ± 4,55	0,009
	Hiệu số T0 - T4	37,54 ± 8,8	32,92 ± 6,80	0,004
	p0-2	< 0,05	< 0,05	
	p0-4	< 0,05	< 0,05	
SPADI vận động	T0	77,90 ± 12,02	78,93 ± 12,32	0,768
	T2	44,36 ± 8,75	46,58 ± 9,41	0,112
	T4	25,34 ± 6,13	35,26 ± 6,90	0,000
	Hiệu số T0 - T2	33,53 ± 4,38	32,34 ± 4,57	0,016
	Hiệu số T0 - T4	52,55 ± 7,71	43,66 ± 6,77	0,002
	p0-2	< 0,05	< 0,05	
	p0-4	< 0,05	< 0,05	
SPADI toàn phần	T0	76,57 ± 11,22	77,77 ± 11,25	0,709
	T2	45,97 ± 7,67	47,41 ± 8,35	0,054
	T4	25,41 ± 5,25	35,39 ± 6,07	0,000
	Hiệu số T0 - T2	31,60 ± 4,15	30,26 ± 4,08	0,007

	Hiệu số T0 - T4	51,16 ± 7,5	42,38 ± 6,10	0,001
	p0-2	< 0,05	< 0,05	
	p0-4	< 0,05	< 0,05	

Nhận xét: Điểm VAS, SPADI đau, SPADI toàn phần ở thời điểm T2, T4 đều thấp hơn so với thời điểm T0 ở cả hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tầm hoạt động khớp (gấp, dạng, xoay ngoài) ở thời điểm T2, T4 đều lớn hơn so với thời điểm T0 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tại thời điểm T2, điểm VAS, SPADI vận động, SPADI toàn phần ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tầm vận động khớp (gấp, xoay ngoài) ở nhóm tập có hướng dẫn cao hơn nhóm tự tập có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tại thời điểm T4, VAS, SPADI đau, SPADI vận động, SPADI toàn phần ở nhóm tập có hướng dẫn thấp hơn nhóm tự tập và tầm vận động khớp ở nhóm tập có hướng dẫn cao hơn nhóm tự tập có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 50 đối tượng được chia thành 2 nhóm. Nhóm tập có hướng dẫn 22 bệnh nhân, với tuổi trung bình là $58,41 \pm 9,29$ tuổi. Nữ có 14 bệnh nhân chiếm 63,6%, nam 8 bệnh nhân chiếm 36,4%. Nhóm tự tập 28 bệnh nhân với tuổi trung bình là $58,89 \pm 8,36$ tuổi. Nữ có 15 bệnh nhân chiếm 53,6%, nam 13 bệnh nhân chiếm 46,6%. Tuổi trung bình, tỷ lệ giới tính của 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4.2. Kết quả điều trị đông cứng khớp vai bằng vận động kết hợp tiêm nông khớp vai

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về mức độ đau và tầm vận động khớp vai qua tất các chỉ số nghiên cứu sau điều trị ở cả 2 nhóm ($p < 0,05$). Nhóm tập có hướng dẫn đạt kết quả tốt hơn ($p < 0,05$). Lượng dung dịch nước muối sinh lý trung bình tiêm mũi 1 tại thời điểm T0 nhóm tập có hướng dẫn là $15,45 \pm 1,3$ ml, nhóm tự tập là $15,18 \pm 1,16$ ml. Mức độ hẹp của bao khớp ở 2 nhóm tại thời điểm T0 không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Tại thời điểm tiêm mũi 2, lượng dung dịch nước muối sinh lý của nhóm tập có hướng dẫn tăng $7,27 \pm 0,82$ ml. Nhóm tự tập tăng $3,17 \pm 0,66$ ml. Lượng dịch tiêm được nhiều hơn chứng tỏ bao khớp được mở rộng hơn. Mức độ hẹp bao khớp ở nhóm tập có hướng dẫn cải thiện rõ rệt hơn nhóm tự tập. Sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p = 0,000$).

Khi đánh giá sau 10 ngày điều trị tại thời điểm T2: điểm VAS, SPADI vận động, SPADI toàn phần ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, ở nhóm tập có hướng dẫn, góc vận động của động tác gấp: $133,18 \pm 16,15$ độ, xoay ngoài $85 \pm 5,77$ độ cải thiện hơn nhóm tự tập lần lượt là gấp: $123,93 \pm 15,05$ độ, xoay ngoài $76,96 \pm 4,16$ độ. Sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Sau 30 ngày điều trị tại thời điểm T4, tất cả các chỉ số đánh giá điểm đau VAS, điểm SPADI, tầm vận khớp ở 2 nhóm đều cải

thiện rõ rệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm tập có hướng dẫn cải thiện cao hơn nhóm tự tập có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Cụ thể như sau: nhóm tập có hướng dẫn VAS giảm $4,1 \pm 0,85$ điểm so với nhóm tự tập VAS giảm $3,46 \pm 0,69$. Trước và sau điều trị góc vận động các động tác của nhóm tập có hướng dẫn lần lượt là: gấp tăng $61,13 \pm 14,05$ độ, dạng tăng $63,86 \pm 10,79$ độ, xoay ngoài tăng $39,00 \pm 5,09$ độ. Ở nhóm tự tập góc vận động các động tác: gấp tăng $40,32 \pm 26,62$ độ, dạng tăng $53,39 \pm 10,45$ độ, xoay ngoài tăng $27,5 \pm 6,3$ độ.

Trước và sau điều trị thang điểm SPADI nhóm tập có hướng dẫn là: SPADI đau giảm $37,54 \pm 8,8$ điểm, SPADI vận động giảm $52,55 \pm 7,71$ điểm, SPADI toàn phần giảm $25,41 \pm 5,25$ điểm. Nhóm tự tập lần lượt là SPADI đau giảm $32,92 \pm 6,8$ điểm, SPADI vận động giảm $43,66 \pm 6,77$ điểm, SPADI toàn phần giảm $35,39 \pm 6,07$ điểm. Sự cải thiện các chỉ số trên của nhóm tập có hướng dẫn so với nhóm tự tập đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Marre JP [5], trong 93 bệnh nhân được tiêm nong khớp vai, thì nhóm bệnh nhân tiêm nong bằng corticoid kết hợp tập vận động đạt kết quả tốt hơn nhóm bệnh nhân tiêm nong bằng corticoid đơn thuần. Trong nghiên cứu này cho thấy tập vận động dưới hướng dẫn của kỹ thuật viên có hiệu quả hơn tự tập tại nhà.

V. KẾT LUẬN

Vận động trị liệu kết hợp tiêm nong khớp vai trong điều trị đông cứng khớp vai có kết quả cải thiện tầm vận động khớp, điểm VAS, điểm SPADI. Và tập vận động trị liệu dưới giám sát của kỹ thuật viên giúp cải thiện sớm và hiệu quả hơn tại nhà.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ngọc Lan.** " Bệnh lý phần mềm quanh khớp". Bệnh Học Cơ Xương Khớp Nội Khoa. 2009;tr 163-175.
2. **Ai J, Dong Y, Tian Q, et al.** Tuina for periarthritis of shoulder: A systematic review protocol. *Medicine* (Baltimore). 2020;99(11):e19332.
3. **Calis M, Demir H, Ulker S, et al.** Is intraarticular sodium hyaluronate injection an alternative treatment in patients with adhesive capsulitis? *Rheumatol Int.* 2006;26(6):536-540.
4. **Gam AN, Schydlowsky P, Rossel I, et al.** Treatment of "frozen shoulder" with distension and glucocorticoid compared with glucocorticoid alone. A randomised controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(6):425-430.
5. **Marre JP.** Capsulite Restrictive: Infiltration Intra-Articulaire, Rééducation Combinée Des ? 2002.
6. **Lewis J.** Frozen shoulder contracture syndrome - Aetiology, diagnosis and management. *Man Ther.* 2015;20(1):2-9.

KẾT QUẢ TIÊM CORTICOSTEROID KHỚP LIÊN MẮU DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA CỘT SỐNG THẮT LƯNG

Bùi Hoàng Anh¹, Vũ Thị Thanh Hoa¹, Nguyễn Ngọc Châu¹,
Nguyễn Minh Sơn², Phạm Minh Chi³, Phạm Tuấn Anh³, Lê Thu Hà¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả tiêm corticosteroid khớp liên mấu (KLM) cột sống thắt lưng (CSTL) dưới hướng dẫn siêu âm điều trị đau mạn tính do thoái hóa KLM CSTL và các tai biến, biến chứng trong và sau can thiệp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp theo dõi dọc trong thời gian 1 tháng ở 42 bệnh nhân đau mạn tính CSTL do thoái hóa KLM CSTL tại Bệnh viện TWQĐ 108 từ 12/2021 đến 04/2022. Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu được thăm khám, chụp CLVT, tiêm mỗi KLM thoái hóa có triệu chứng lâm sàng (tối đa không quá 3 khớp) dưới hướng dẫn của siêu âm với 20 mg Depomedrol và 0,5 ml Lidocain 1% cho mỗi khớp. Chỉ tiêu dùng trong nghiên cứu: đánh giá đau bằng thang điểm Visual Analogue Scale (VAS), đánh giá vận động cột sống thắt lưng bằng chỉ số Oswestry low back pain (OLBP). Các thời điểm nghiên cứu T₀ trước can thiệp, T₁ sau can thiệp 30 phút, T₂ sau can thiệp 2 tuần, T₃ sau can thiệp 1 tháng. Xử lý số liệu bằng SPSS 2.0, so sánh là có ý nghĩa thống kê khi p<0,05.

Kết quả: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 61,04 ± 14,39 tuổi; tỷ lệ nữ/nam 3,67; BMI trung bình 23,04 ± 3,02 kg/m². Điểm VAS giảm có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm T₀, T₁, T₂, T₃ lần lượt là 7,75 ± 0,80 ; 3,96 ± 1,12 ; 1,47 ± 1,52 ; 1,29 ± 2,04. Chỉ số OLBP giảm có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm T₀, T₂, T₃ lần lượt là 44,13 ± 13,88%; 11,93 ± 11,88%; 10,62 ± 14,42%. Không ghi nhận được tai biến và biến chứng.

Kết luận: Kỹ thuật tiêm KLM CSTL dưới hướng dẫn của siêu âm trong điều trị đau mạn tính do thoái hóa KLM CSTL là một kỹ thuật an toàn, có hiệu quả giảm đau và cải thiện vận động cột sống.

Từ khóa: thoái hóa khớp liên mấu, cột sống thắt lưng, tiêm corticosteroid dưới hướng dẫn siêu âm

SUMMARY

RESULTS OF CORTICOSTEROID INJECTION OF LUMBAR ZYGAPOPHYSEAL JOINTS UNDER SONOGRAPHY IN SPONDYLOSIS PATIENTS

Aims To evaluate results of corticosteroid injection of lumbar zygapophyseal joints (Z-joints) under sonography in chronic low back pain (LBP) with facetogenic origin.

Methods Prospective, interventional study during 1 month in 42 chronic LBP patients with facetogenic origin at Hospital 108 from 12/2021 to 04/2022. Inclusive patients were examined, scanned, and performed Z-joints corticosteroid

¹Khoa Nội Cơ Xương Khớp

²Trung tâm Khám bệnh đa khoa và điều trị theo yêu cầu

³Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh; Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

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

Ngày nhận bài: 7.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.6.2022

Ngày duyệt bài: 15.6.2022

injection (20 mg Depomedrol; 0,5 mg Lidocain 1% for each joint). Evaluation of VAS; OLBP and complications. Times of study (intervention): T₀ (before); T₁ (after 30 mins); T₂ (after 2 weeks); T₃ (after 1 month). Statistical analysis: SPSS 2.0, $p < 0,05$ (statistical significance).

Results. Average age of patients was $61,04 \pm 14,39$ years old; female/male ratio was 3,67. Average BMI was $23,04 \pm 3,02$ kg/m². VAS reduced significantly as T₀ $7,75 \pm 0,80$; T₁ $3,96 \pm 1,12$; T₂ $1,47 \pm 1,52$; T₃ $1,29 \pm 2,04$. OLBP reduced significantly at T₀, T₂, T₃ with $44,13 \pm 13,88\%$; $11,93 \pm 11,88\%$; $10,62 \pm 14,42\%$ respectively. There was no complication.

Conclusions. Z-joints corticosteroid injection under sonography in spondylosis treatment is safe and effective in pain relief and lumbar motion improvement.

Keywords: Zygapophyseal joints, spondylosis, corticosteroid injection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa CSTL là một nhóm bệnh lý thường gặp trên lâm sàng với tỷ lệ dao động từ 40-80% [1]. Trong các nguyên nhân gây đau CSTL, nhóm nguyên nhân thoái hóa là thường gặp nhất [2]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy đau CSTL mạn tính do thoái hóa CSTL có 40-75% nguồn gốc từ KLM. Đau mạn tính do căn nguyên KLM (facetogenic pain) được đề cập nhiều trong các y văn từ những năm 1980, với nhiều nghiên cứu được thực hiện trong chẩn đoán và điều trị [3], [4].

Siêu âm ngày càng trở nên chiếm ưu thế trong các kỹ thuật can thiệp, đặc biệt là can thiệp vùng cột sống do tính thuận tiện, thời gian ngắn, ít độc hại, và có thể lặp lại nhiều lần. Tuy vậy ở Việt Nam số lượng các nghiên cứu đề cập tới can thiệp KLM CSTL dưới hướng dẫn của siêu âm còn hạn chế.

Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

“Đánh giá kết quả tiêm corticosteroid khớp liên mấu cột sống thắt lưng dưới hướng dẫn của siêu âm điều trị đau mạn tính do thoái hóa khớp liên mấu cột sống thắt lưng và các tai biến, biến chứng trong và sau can thiệp”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

42 bệnh nhân được chẩn đoán đau CSTL mạn tính do thoái hóa KLM CSTL.

2.2. Tiêu chuẩn chọn lựa

- Bệnh nhân được chẩn đoán đau CSTL mạn tính do thoái hóa KLM CSTL theo tiêu chuẩn Gomez Vega 2019.

- Đã được điều trị nội khoa đủ 3 tháng (NSAIDs, giãn cơ, giảm đau thần kinh, vật lý trị liệu) nhưng không đáp ứng (điểm VAS không giảm 50% hoặc tăng lên sau điều trị).

- Chống chỉ định điều trị nội khoa: dị ứng thuốc uống, tác dụng không mong muốn, ...

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đau CSTL không phải nguyên nhân do thoái hóa hoặc do thoái hóa nhưng không phải căn nguyên KLM.

- Đã phẫu thuật CSTL trước đó hoặc đã can thiệp CSTL trước đó 3 tháng.

- Không thể thực hiện được kỹ thuật: không thể nằm sấp được trong thời gian tối thiểu 10 phút, dị ứng thuốc tiêm (Depomedrol, Lidocain ...).

- Bệnh nhân có rối loạn về tâm thần, không trả lời được bộ câu hỏi nghiên cứu.

- Bệnh nhân có bệnh lý nền nặng: Suy tim NYHA 3-4, suy hô hấp, shock nhiễm khuẩn..

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.4. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp, theo dõi dọc 1 tháng từ 12/2021 đến 04/2022.

2.5. Các tiêu chuẩn trong nghiên cứu

2.5.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đau CSTL mạn tính do thoái hóa KLM CSTL

Chẩn đoán đau CSTL mạn tính do thoái hóa KLM CSTL theo Gomez Vega JC và cộng sự năm 2019 [5].

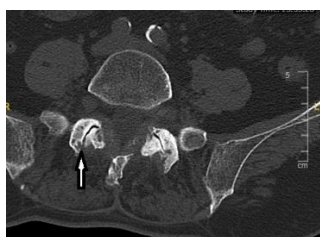
+ Triệu chứng cơ năng: 1. Đau một bên hoặc hai bên cột sống, 2. Đau cải thiện khi nghỉ, 3. Không có biểu hiện của hội chứng rễ hoặc chỉ là hội chứng giả rễ.

+ Triệu chứng thực thể: 1. Dấu hiệu Kemp dương tính, 2. Đau nhiều khi ấn vào vị trí xuất chiếu của KLM, 3. Nghiệm pháp căng kéo KLM dương tính.

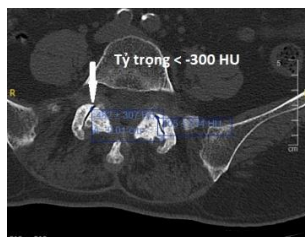
- Thời gian kéo dài > 3 tháng.
- Các triệu chứng lâm sàng phù hợp với hình ảnh tổn thương trên cắt lớp vi tính theo tiêu chuẩn Pathria.

2.5.2. Phân loại cắt lớp vi tính thoái hóa KLM theo Pathria [6]

- Độ 0: Bình thường.
- Độ 1: Thoái hóa nhẹ, gai xương kích thước nhỏ, phì đại nhẹ tại vị trí mấu khớp.
- Độ 2: Thoái hóa trung bình, gai xương kích thước trung bình, phì đại trung bình.
- Độ 3: Thoái hóa nặng, gai xương kích thước lớn, phì đại mấu khớp mức độ nặng, bào mòn xương dưới sụn, nang xương dưới sụn và hiệu ứng chân không.



Hình 1: Bào mòn xương



Hình 2: Hiệu ứng chân không



Hình 3: Nang xương

2.6. Kỹ thuật tiêm KLM dưới hướng dẫn của siêu âm theo Samer N.Narouze [7]

- Bước 1: Sát khuẩn, trải băng, bọc đầu dò cong 3-8 MHz, chuẩn bị dụng cụ

- Bước 2: Đầu dò đặt theo đường trục giữa cột sống xác định các gai sau thân đốt sống thắt lưng. Tịnh tiến đầu dò sang hai bên tìm

hàng KLM (Hình 4)

- Bước 3: Xác định vị trí KLM cần can thiệp. Xoay theo mặt phẳng axial (Hình 5)

- Bước 4: Tịnh tiến kim 22G theo phương pháp đồng mặt phẳng. Khi tiếp cận khớp, đưa thuốc vào bao khớp.

- Bước 5: Rút kim, chấm máu, băng urgo



Hình 4 : Mặt cắt dọc KLM



Hình 5 : KLM/Siêu âm KLM



Hình 6 : Kim tiếp cận KLM

2.7. Các chỉ tiêu đánh giá trong nghiên cứu

2.7.1. Đánh giá đau dựa vào thang điểm Visual Analogue Scale (VAS)

Bệnh nhân tự lượng giá mức độ đau trên một thước đo có đánh số từ 0-10 cm tương ứng từ không đau cho tới đau không thể chịu nổi.

2.7.2. Đánh giá vận động cột sống bằng chỉ số Oswestry low back pain (OLBP)

Chỉ số được tính dựa trên bộ 10 câu hỏi, mỗi câu hỏi được tính từ 0-5 điểm. Chỉ số được tính bằng tỷ lệ giữa số điểm của bệnh nhân trên tổng điểm tối đa của số câu hỏi bệnh nhân trả lời với giá trị %.

Phân độ:

0-20%	Hạn chế vận động mức độ ít
21%-40%	Hạn chế vận động mức độ vừa
41-60%	Hạn chế vận động mức độ nặng
61%-80%	Tàn tật
81%-100%	Nằm liệt tại giường

2.7.4. Tai biến, biến chứng

- Dị ứng thuốc: biểu hiện lâm sàng của shock phản vệ. Xử trí theo phác đồ xử trí shock phản vệ của Bộ Y tế.

- Chảy máu: do quá trình can thiệp gây tổn thương mạch máu. Xử trí: theo dõi huyết động, đau, sau can thiệp 30 phút. Nếu có bất thường siêu âm đánh giá. Thuốc cầm máu transamine. Theo dõi sát kích thước khối máu tụ trên siêu âm (nếu có).

- Tiêm vào rễ thần kinh hoặc lỗ ghép: biểu hiện tê bì dọc theo rễ thần kinh chi phối. Xử trí: theo dõi trong 3 giờ sau can thiệp, nếu

chức phận thần kinh hồi phục dần thì đánh giá lại sau 1 tuần.

- Nhiễm khuẩn: lâm sàng: sưng đau nóng đỏ tại chỗ tiêm, toàn thân có thể có hội chứng nhiễm trùng, siêu âm đánh giá có thể thấy ổ mủ. Xử trí: kháng sinh, theo dõi sát ổ mủ, khi khu trú cần nhắc chọc hút hoặc chích rạch.

2.8. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được chấm điểm VAS, OLBP và đánh giá tổn thương thoái hóa KLM trên CLVT (Thời điểm T₀). Hình ảnh cắt lớp vi tính được phân tích trên hệ thống phần mềm PACS (picture archiving and communication system) của hãng Hologic, Universal Viewer Zero Footprint Client, phiên bản 6.0 SP 11.2.2.

- Tiến hành test chẩn đoán: Kỹ thuật tiêm như mục 2.6, sau khi tiếp cận khớp, tiêm hỗn hợp thuốc gồm 0,5 ml Lidocain 1% và 0,5 ml nước cất cho mỗi khớp, vào tối đa 3 vị trí khớp có triệu chứng rõ nhất trên lâm sàng phù hợp với kết quả CLVT. Nếu sau tiêm đau CSTL giảm 50% so với trước tiêm, và tác dụng kéo dài khoảng 2-3 tiếng thì ghi nhận test dương tính [3].

- Tiến hành kỹ thuật tiêm corticosteroid KLM dưới hướng dẫn của siêu âm vào các vị trí khớp đã xác định khi test chẩn đoán sau tối thiểu 24 tiếng kể từ khi test. Mỗi khớp được tiêm 20 mg Depomedrol và 0,5 ml Lidocain 1%. Đánh giá lại điểm VAS, biến chứng sớm (chảy máu, dị ứng thuốc, ...) sau 30 phút (Thời điểm T₁).

- Khám lại bệnh nhân sau 2 tuần (Thời điểm T₂) và 4 tuần (Thời điểm T₃) đánh giá điểm VAS, OLBP và các biến chứng.

2.9. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Khoa Nội Cơ xương khớp và Trung tâm Khám bệnh đa khoa và điều trị theo yêu cầu – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Thời gian từ tháng 12/2021 đến tháng 04/2020.

2.10. Xử lý số liệu. Phần mềm SPSS phiên bản 2.0. Các biến định lượng được

biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng phần trăm (%). Kiểm định Paired simple Ttest với các biến phân bố chuẩn và Wilcoxon signed-rank test với các biến không chuẩn, khác biệt được cho là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Giá trị
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$) (tuổi)		61,04 $\pm$ 14,39
Tỷ lệ Nữ/Nam		33/9 = 3,67
BMI ($\bar{X} \pm SD$) (kg/m ²)		23,04 $\pm$ 3,02
Vị trí KLM đau / lâm sàng	L ₁₂ (n,%)	0/420 = 0%
	L ₂₃ (n,%)	0/420 = 0%
	L ₃₄ (n,%)	4/420 = 0,95%
	L ₄₅ (n,%)	70/420 = 16,67%
	L _{5S1} (n,%)	62/420 = 14,76%

3.2. Kết quả tiêm corticosteroid KLM dưới hướng dẫn của siêu âm

Bảng 2: Thay đổi điểm VAS tại các thời điểm nghiên cứu

VAS	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
$\bar{X} \pm SD$	7,75 $\pm$ 0,80	3,96 $\pm$ 1,12	1,47 $\pm$ 1,52	1,29 $\pm$ 2,04
T ₀		3,79 $\pm$ 1,11 $p_{01} < 0,05$	3,83 $p_{02} < 0,05$	3,73 $p_{03} < 0,05$
T ₁			3,67 $p_{12} < 0,05$	3,23 $p_{13} < 0,05$
T ₂				1,07 $p_{23} \geq 0,05$

Bảng 3: Thay đổi chỉ số OLBP tại các thời điểm nghiên cứu

OLBP	T ₀	T ₂	T ₃
$\bar{X} \pm SD$ (%)	44,13 $\pm$ 13,88	11,93 $\pm$ 11,88	10,62 $\pm$ 14,42
T ₀		3 $p_{02} < 0,05$	3,73 $p_{03} < 0,05$
T ₂			0,43 $p_{23} \geq 0,05$

Bảng 4: Tai biến, biến chứng khi thực hiện kỹ thuật

Tai biến, biến chứng	Tỷ lệ (n, %)
Dị ứng	0, 0%
Chảy máu	0, 0%
Nhiễm khuẩn	0, 0%
Tiêm vào thần kinh hoặc lỗ ghép	0, 0%

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

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $61,04 \pm 14,39$ tuổi. Tỷ lệ nữ/nam là 3,67. BMI trung bình của đối tượng nghiên cứu là $23,04 \pm 3,02$ (kg/m^2). Vị trí KLM có triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất ở L₄₅ và L₅S₁ với tỷ lệ lần lượt là 16,67% và 14,76% tổng số KLM khảo sát (420 khớp). Nghiên cứu của Fuchs và cộng sự 2005 ở 30 bệnh nhân cho thấy tuổi trung bình là $65,87 \pm 9,79$ tuổi, tỷ lệ nữ/nam 4 [8]. Tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu của Fuchs có cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là do tác giả sử dụng tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân dựa trên Xquang từ giai đoạn 2 trở lên nên phát hiện muộn hơn so với cắt lớp vi tính. Một nghiên cứu khác của tác giả Dong Hwan Yung và cộng sự tiến hành năm 2011 ở 25 bệnh nhân cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $58,3 \pm 8,9$ với BMI trung bình là $23,8 \pm 2,7$ [9]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả có thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi có thể là do tiêu chuẩn chọn lựa chỉ dựa trên hai triệu chứng lâm sàng là đau tăng khi uốn và giảm khi gập CSTL, và có điểm đau xuất chiếu của khớp.

Trong nghiên cứu này tỷ lệ KLM có triệu chứng nhiều nhất là L₄₅ và L₅S₁.

4.2. Kết quả tiêm corticosteroid khớp liên mấu dưới hướng dẫn của siêu âm

Điểm VAS tại các thời điểm nghiên cứu giảm có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm T₀, T₁, T₂, T₃ lần lượt là $7,75 \pm 0,80$; $3,96 \pm 1,12$; $1,47 \pm 1,52$; $1,29 \pm 2,04$. Nghiên cứu của Dong Hwan Yung 2012 với 10 mg Triamcinolone cho mỗi KLM cho thấy điểm VAS thay đổi tại các thời điểm trước tiêm, sau tiêm 1 tuần và 1 tháng lần lượt là $6,00 \pm 1,12$; $2,68 \pm 1,03$; $2,6 \pm 0,87$ [9]. Nghiên cứu của Fuchs và cộng sự 2005 với 10 mg Triamcinolone cho mỗi KLM cũng cho thấy điểm VAS giảm hơn 50% tại tuần thứ 5 sau can thiệp lần lượt là $6,87 \pm 0,16$ và $3,01 \pm 0,23$ [8].

Chỉ số OLBP tại các thời điểm nghiên cứu giảm có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm T₀, T₂, T₃ lần lượt là $44,13 \pm 13,88\%$; $11,93 \pm 11,88\%$; $10,62 \pm 14,42\%$ (từ hạn chế vận động mức độ nặng xuống hạn chế vận động mức độ ít). Nghiên cứu của Fuchs 2005 cho thấy điểm OLBP giảm từ $18,4 \pm 6,2$ trước can thiệp xuống $12,3 \pm 7,5$ tại thời điểm 5 tuần sau can thiệp (cải thiện 32,5% so với trước tiêm) gần tương đương với chỉ số OLBP giảm từ $36,8 \pm 0,12\%$ xuống còn $24,6 \pm 0,15\%$ [8]. Nghiên cứu của Dong Hwan Yun 2011 điểm OLBP cải tiến (MODI) giảm từ $22,13 \pm 10,17$ trước can thiệp xuống $12,81 \pm 5,92$ sau can thiệp 1 tháng [9]. Chỉ số OLBP sẽ chính xác hơn điểm OLBP trong đánh giá hạn chế vận động cột sống thất lưng, do sẽ loại đi những câu hỏi mà bệnh nhân từ chối trả lời và những câu hỏi bị nhiễu bởi đau do các vùng khác gây nên, mà

không phải đau lưng (ví dụ đau hai khớp gối). Điểm MODI hỏi về triệu chứng đau của bệnh nhân khi không dùng thuốc giảm đau, chính vì vậy sẽ có xu hướng cao hơn OLBP nhưng phản ánh được hiệu quả của kỹ thuật can thiệp ở khía cạnh giảm liều thuốc giảm đau.

Không ghi nhận tai biến biến chứng của can thiệp. Với hiểu biết của chúng tôi tại thời điểm hiện tại chưa ghi nhận tai biến biến chứng với kỹ thuật tiêm KLM cột sống thắt lưng dưới hướng dẫn của siêu âm trong y văn.

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật tiêm corticosteroid KLM dưới hướng dẫn của siêu âm trong điều trị đau mạn tính do thoái hóa KLM CSTL là một kỹ thuật an toàn, có hiệu quả giảm đau và cải thiện vận động cột sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Goode A.P., Carey T.S., and Jordan J.M. (2013). Low back pain and lumbar spine osteoarthritis: How are they related?. *Curr Rheumatol Rep*, 15(2).
2. Makkar J.K., Singh P.M., Jain D., et al. (2016). Low Back Pain and Spondylosis. *Semin Neurol*, 36(5), 456–461.
3. Manchikanti L., Kaye A.D., Soin A., et al. (2020). Comprehensive evidence-based guidelines for facet joint interventions in the management of chronic spinal pain: American society of interventional pain physicians (asipp) guidelines. *Pain Physician*, 23(3S), S1–S127.
4. Kalichman L., Li L., Kim D.H., et al. (2008). Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine (Phila Pa 1976)*, 33(23), 2560–2565.
5. Gómez Vega J.C. and Acevedo-González J.C. (2019). Clinical diagnosis scale for pain lumbar of facet origin: systematic review of literature and pilot study. *Neurocirugia*, 30(3), 133–143.
6. Pathria M., Sartoris D.J., and Resnick D. (1987). Osteoarthritis of the facet joints: Accuracy of oblique radiographic assessment. *Radiology*, 164(1), 227–230.
7. Samer N.Narouze (2018), Atlas of Ultrasound-guided Procedures in International Pain Management, .
8. Fuchs S., Erbe T., Fischer H.L., et al. (2005). Intraarticular hyaluronic acid versus glucocorticoid injections for nonradicular pain in the lumbar spine. *J Vasc Interv Radiol*, 16(11), 1493–1498.
9. Yun D.H., Kim H.S., Yoo S.D., et al. (2012). Efficacy of Ultrasonography-Guided Injections in Patients with Facet Syndrome of the Low Lumbar Spine. *Ann Rehabil Med*, 36(1), 66–71.

CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN BỆNH NHÂN CAO TUỔI LOÃNG XƯƠNG VÀ THIẾU XƯƠNG

Nguyễn Đình Khoa¹, Trần Thị Thanh Tú²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát điểm số chất lượng cuộc sống (CLCS) và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân cao tuổi có loãng xương (LX) hoặc thiếu xương (TX).

Phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang, mô tả, có phân tích trên 218 bệnh nhân cao tuổi có mật độ xương (MĐX) bình thường, TX hoặc LX tại Phòng khám Nội Tổng quát, phòng khám và khoa Nội Cơ Xương Khớp bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/12/2019 đến 30/06/2020. MĐX được đo bằng phương pháp DXA. Khảo sát CLCS dựa trên bộ câu hỏi QUALEFFO-41 (Việt hóa).

Kết quả: Trên toàn bộ dân số, trung vị điểm QUALEFFO-41 toàn bộ là 40 (29; 53), trong đó điểm số lĩnh vực đau là 30 (20; 50); chức năng cơ thể (CNCT): 31 (22; 50); chức năng xã hội (CNXH): 80 (69; 86); sức khỏe tổng quát (SKTQ): 83 (67; 92) và chức năng tinh thần (CNTT): 19 (14; 25) điểm. Điểm QUALEFFO-41 toàn bộ của nhóm LX là 47 (37; 56) và nhóm TX là 39,5 (26,8; 53,3) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bình thường là 29 (23,5; 37,5) ($p < 0,01$). Điểm số của tất cả các thành phần lĩnh vực sức khỏe (đau, CNCT, CNXH, SKTQ, CNTT) của nhóm LX và TX đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bình thường ($p < 0,01$). Các yếu tố có liên quan với điểm QUALEFFO-41 toàn bộ gồm giới

nam ($\beta = -0,17$; $p = 0,03$), học vấn ($\beta = -0,17$; $p = 0,01$), tập thể dục ($\beta = -0,18$; $p = 0,01$), gãy đốt sống ($\beta = 0,4$; $p < 0,01$), điều trị bisphosphonate ($\beta = -0,13$; $p = 0,03$).

Kết luận: Bệnh nhân cao tuổi loãng xương và thiếu xương có CLCS kém hơn bệnh nhân cao tuổi có MĐX bình thường trên mọi lĩnh vực. Các yếu tố ảnh hưởng đến điểm QUALEFFO-41 bao gồm: giới nam, trình độ học vấn, tập thể dục, gãy đốt sống và điều trị bisphosphonate.

Từ khóa: Chất lượng cuộc sống, loãng xương, thiếu xương, người cao tuổi, gãy xương

SUMMARY

QUALITY OF LIFE AND RELATED FACTORS IN THE ELDERLY WITH OSTEOPOROSIS AND OSTEOPENIA

Objectives: To evaluate the quality of life (QoL) and related factors in the elderly with osteoporosis and osteopenia using the QUALEFFO 41 questionnaire.

Method: This cross-sectional study was conducted in 218 elderly patients (≥ 60 years of age) at Rheumatology and General Internal Medicine clinic and Rheumatology Department of Cho Ray Hospital from December 2019 to June 2020, including 95 patients with osteoporosis, 74 patients with osteopenia and 49 patients with normal bone mineral density (BMD).

Result: The total QUALEFFO-41 scores were 47 (37; 56) and 39.5 (26.8; 53.3) in osteoporotic and osteopenic groups, respectively, which were higher than the normal BMD group [29 (23.5; 37.5)] ($p < 0.01$). QoL scores were also higher for osteoporotic and osteopenic elderly than for the normal BMD group with regard to

¹Bệnh viện Chợ Rẫy, TP. HCM;

²Bệnh viện đa khoa Tâm Anh, TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Khoa

Email: kn386@nyu.edu

Ngày nhận bài: 9.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.6.2022

Ngày duyệt bài: 15.6.2022

pain ($p < 0.01$), physical function ($p < 0.01$); social function ($p < 0.01$), health perception ($p < 0.01$), and mental function ($p = 0.01$). QoL was lower in osteoporotic patients with and without vertebral fracture (VF) compared to the control group ($p < 0.01$). There was also a significant difference in all domains between osteopenic subgroup with VF and the normal BMD group ($p < 0.01$), but not between the osteopenic without VF and control group ($p > 0.05$). The factors associated with QUALEFFO 41 total scores were male ($\beta = -0.17$; $p = 0.03$), education ($\beta = -0.17$; $p = 0.01$), physical exercise ($\beta = -0.18$; $p = 0.01$), VF ($\beta = 0.4$; $p < 0.01$) and usage of bisphosphonate ($\beta = -0.13$; $p = 0.03$).

Conclusion: The elderly with osteoporosis and osteopenia had an impaired QoL in all domains compared to people with normal BMD. Male, school education, physical exercise, VF and bisphosphonate usage were associated with QoL.

Keywords: quality of life, elderly, osteoporosis, osteopenia, fracture

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, hiện ước tính có khoảng 200 triệu người bị loãng xương [6]. Biểu chứng quan trọng nhất của loãng xương và thiếu xương là gãy xương, biểu chứng này ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Các nghiên cứu hầu hết tập trung đánh giá ảnh hưởng của gãy xương lên chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, tuy nhiên ngay cả khi không gãy xương, bệnh nhân loãng xương cũng có những suy giảm nhất định về chất lượng cuộc sống.

Tại Việt Nam, vấn đề chất lượng cuộc sống chưa được quan tâm đúng mức. Điều này là do hầu hết bệnh nhân và các bác sĩ thường dễ dàng chấp nhận những suy giảm chất lượng cuộc sống và giới hạn hoạt động trên bệnh nhân cao tuổi là hậu quả tất yếu của tuổi tác. Do đó chúng tôi tiến hành

nghiên cứu này nhằm khảo sát chất lượng cuộc sống và các yếu tố liên quan trên bệnh nhân loãng xương và thiếu xương cao tuổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 60 tuổi) đến khám và điều trị tại phòng khám Nội Tổng quát, phòng khám và khoa Nội Cơ Xương Khớp bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/12/2019 đến 30/06/2020, đồng ý tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu loại trừ những bệnh nhân có các bệnh ảnh hưởng đến CLCS như: thoái hóa khớp gối, gút, viêm khớp dạng thấp, ung thư, bệnh thận mạn giai đoạn 4-5, bệnh phổi mạn tính, bệnh tim mạch (suy tim giai đoạn 3-4), sa sút trí tuệ và các bệnh nhân có vấn đề về ngôn ngữ, nghe, hiểu mà không thể hoàn thành bộ câu hỏi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

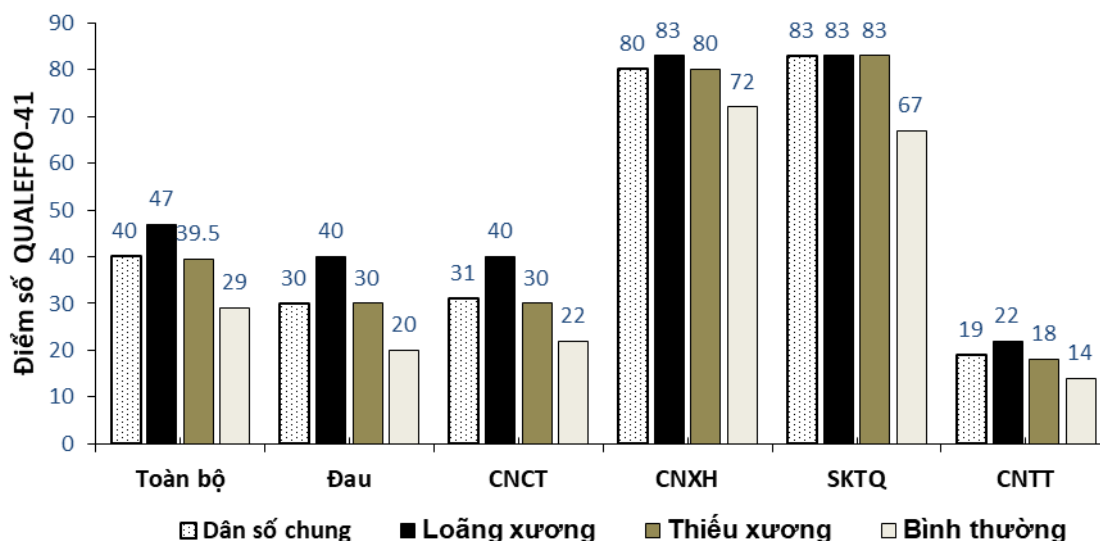
Nghiên cứu cắt ngang, mô tả, có phân tích. Các dữ liệu thu thập gồm tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, trình độ học vấn, thu nhập, tình trạng hôn nhân, hoàn cảnh sống, thói quen tập thể dục, hút thuốc lá, mật độ xương, tiền căn gãy xương, cảm nhận về thay đổi hình dáng lưng, giảm chiều cao, việc sử dụng bisphosphonate, canxi và vitamin D, tiền sử mãn kinh (ở nữ). Mật độ xương (g/cm^2) được đo bằng phương pháp hấp phụ tia X năng lượng kép (DXA) tại cột sống thắt lưng và vùng hông, trên máy Hologic QDR 4500, tại Phòng Đo loãng xương, bệnh viện Chợ Rẫy. Phân loại MĐX dựa trên T-score theo tiêu chuẩn WHO (1994). Bệnh nhân LX và TX sẽ được chụp X-quang cột sống ngực và thắt lưng thẳng, nghiêng để xác định tình trạng gãy lún đốt sống, vị trí, mức độ gãy theo phân loại Genant. Các đối tượng nghiên cứu được phỏng vấn riêng bằng bộ câu hỏi QUALEFFO-41 Việt hóa và tính toán điểm

số QUALEFFO-41 toàn bộ và điểm trên các lĩnh vực đau, chức năng cơ thể (CNCT), chức năng xã hội (CNXH), sức khỏe tổng quát (SKTQ) và chức năng tinh thần (CNTT) [1].

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Các biến định lượng gồm tuổi, tuổi mãn kinh, BMI, MĐX, điểm số T-score, điểm QUALEFFO-41 được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (phân phối chuẩn), trung vị và khoảng tứ phân vị (phân phối không chuẩn). Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Phép kiểm T độc lập (Independent T-test) dùng để so sánh trung bình điểm số QUALEFFO-41 trên 5 lĩnh vực (nếu có phân phối chuẩn) giữa nhóm LX và TX với nhóm bình thường. Phép kiểm phi tham số Mann - Whitney dùng để so sánh trung vị (không có phân phối chuẩn). Xác định các yếu tố liên quan đến CLCS bằng mô hình hồi quy đa biến.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

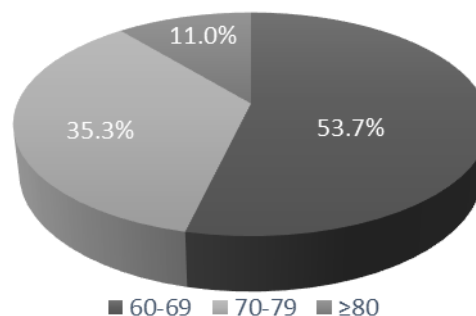
3.2. Điểm số chất lượng cuộc sống của các nhóm theo mật độ xương



Biểu đồ 2. Điểm chất lượng cuộc sống của dân số nghiên cứu

3.1. Các đặc điểm chung

Có 218 trường hợp được thu nhận vào nghiên cứu, trong đó có 199 nữ (chiếm 91,3%) và 19 nam giới (chiếm 8,7%). Theo kết quả đo MĐX, 95 bệnh nhân có LX, 74 bệnh nhân TX và 49 bệnh nhân MĐX bình thường.



Biểu đồ 1. Phân bố nhóm tuổi trong dân số nghiên cứu

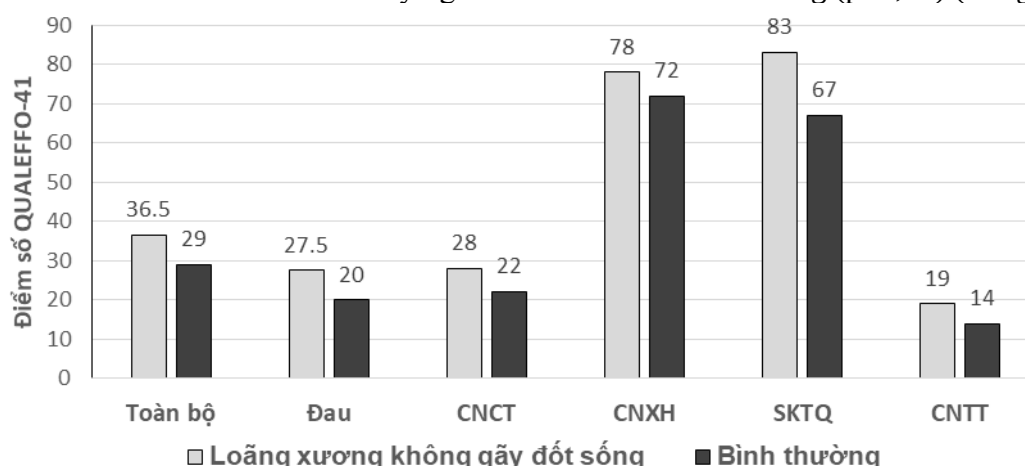
Trung vị tuổi của dân số nghiên cứu là 68 (64; 74). Nhóm tuổi 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất (53,7%), nhóm bệnh nhân ≥ 80 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (11%).

Trên toàn bộ dân số, trung vị điểm QUALEFFO-41 toàn bộ là 40 (29; 53), trong đó điểm số lĩnh vực đau là 30 (20; 50); CNCT: 31 (21,8; 50,3); CNXH: 80 (69; 86); SKTQ: 83 (67; 92) và CNTT: 19 (14; 25) điểm (Biểu đồ 2).

Bảng 1. Điểm số CLCS của các nhóm theo mật độ xương (trung vị, tứ phân vị)

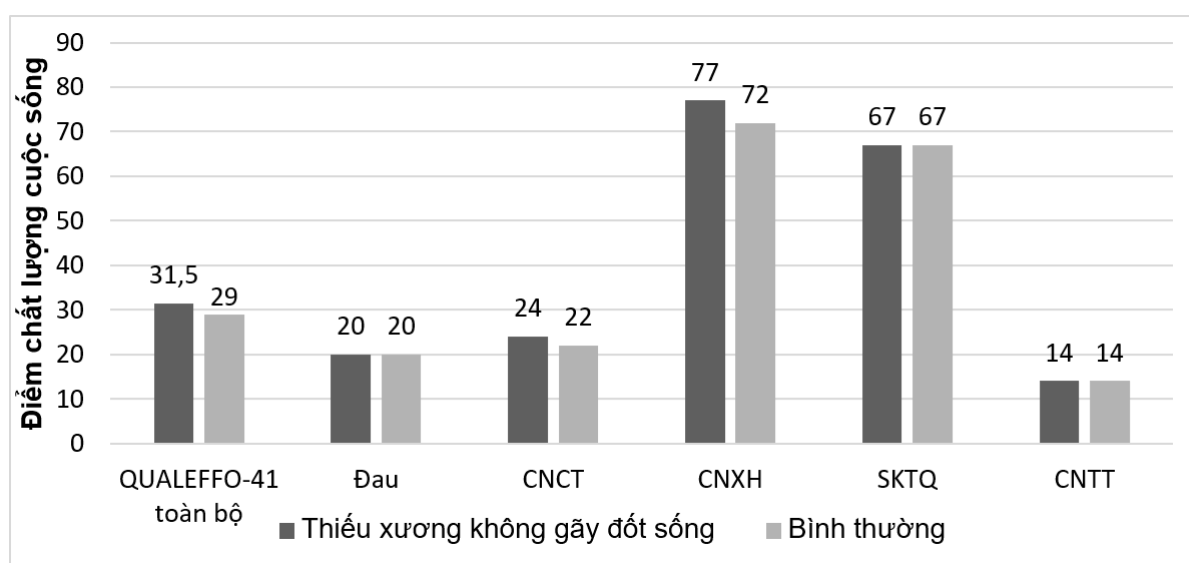
QUALEFFO-41	Loãng xương (1)	Thiếu xương (2)	Bình thường (3)	p ¹⁻³	p ²⁻³
Toàn bộ	47 (37; 56)	47 (37; 56)	29 (23,5; 37,5)	< 0,01	< 0,01
Điểm đau	40 (30; 55)	30 (15; 51,3)	20 (0; 32,5)	< 0,01	< 0,01
CNCT	40 (28; 53)	30 (16; 51)	22 (17; 29)	< 0,01	< 0,01
CNXH	83 (72; 86)	80 (71,3; 92)	72 (55; 79)	< 0,01	< 0,01
SKTQ	83 (83; 100)	83 (58; 92)	67 (58; 75)	< 0,01	< 0,01
CNTT	22 (17; 31)	18 (13,3; 25)	14 (11; 19)	< 0,01	< 0,01

Điểm số đau và điểm số tất cả các lĩnh vực sức khỏe khác (CNCT, CNXH, SKTQ, CNTT) của nhóm LX và TX đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bình thường ($p < 0,01$) (Bảng 1).



Biểu đồ 3. So sánh điểm số CLCS giữa nhóm LX không gãy đốt sống với nhóm MĐX bình thường

Phân tích dưới nhóm cho thấy điểm QUALEFFO-41 toàn bộ và điểm các lĩnh vực CNXH, SKTQ và CNTT ở bệnh nhân LX không gãy đốt sống cao hơn có ý nghĩa so với nhóm MĐX bình thường ($p < 0,01$). Không có sự khác biệt về CLCS giữa hai nhóm trên các lĩnh vực đau ($p = 0,05$) và CNCT ($p > 0,05$) (Biểu đồ 3). Tương tự, bệnh nhân LX gãy đốt sống có điểm QUALEFFO-41 toàn bộ và điểm tất cả các lĩnh vực CLCS cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân có MĐX bình thường ($p < 0,01$).



Biểu đồ 4. So sánh điểm số CLCS giữa nhóm TX không gãy đốt sống với nhóm MĐX bình thường

Bệnh nhân TX kèm gãy đốt sống có điểm QUALEFFO-41 toàn bộ và điểm tất cả các lĩnh vực CLCS cao hơn có ý nghĩa so với nhóm MĐX bình thường ($p < 0,01$). Trong khi đó, nhóm TX nhưng không gãy đốt sống không có khác biệt so với nhóm MĐX bình thường ($p > 0,05$), ngoại trừ điểm CNXH ($p = 0,04$) (Biểu đồ 4).

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng lên CLCS ở người cao tuổi loãng xương và thiếu xương

Tất cả yếu tố có liên quan với điểm QUALEFFO-41 toàn bộ hoặc điểm các thành phần CLCS với $p < 0,05$; kèm theo một số yếu tố khi phân tích đơn biến có trị số $p < 0,2$ được đưa vào mô hình hồi quy đa biến.

Bảng 2. Kết quả khảo sát các yếu tố liên quan đến CLCS ở bệnh nhân LX và TX

Các yếu tố	QUALEFFO toàn bộ		Đau		CNCT		CNXH		SKTQ		CNTT	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	P
Cushing	0,08	0,19	0,08	0,24	0,05	0,42	0,1	0,2	0,07	0,34	0,08	0,26
Huyết áp	-0,13	0,03			-0,14	0,03	-0,13	0,07	-0,14	0,05	-0,09	0,18
Tiền căn GX					-0,06	0,36	-0,14	0,05				
Biến dạng lưng	0,09	0,2	0,1	0,19	0,08	0,22	-0,02	0,81	0,06	0,41	0,08	0,29
Giảm chiều cao	0,01	0,83	0,01	0,85	0,01	0,91	0,09	0,25	-0,02	0,79		
Gãy đốt sống	0,4	<0,01	0,41	<0,01	0,38	<0,01	0,18	0,01	0,34	<0,01	0,27	<0,01
Tập thể dục	-0,18	0,01	-0,04	0,58	-0,21	<0,01	-0,17	0,03	-0,1	0,18	-0,18	0,02
Kinh tế	-0,07	0,26	-0,08	0,27	-0,06	0,35	-0,01	0,89	-0,09	0,2	-0,06	0,41
Học vấn	-0,17	0,01	-0,13	0,08	-0,15	0,02	-0,2	0,01	-0,12	0,11	-0,14	0,08
Giới	-0,17	0,03	-0,08	0,25	-0,18	0,02			-0,14	0,04	-0,07	0,3
Nhóm tuổi	0,07	0,26			0,09	0,13	0,1	0,16	0,03	0,64	-0,08	0,31

Các biến độc lập có liên quan đối với điểm QUALEFFO-41 toàn bộ là giới nam, học vấn từ cấp hai trở lên, tập thể dục, gãy đốt sống, điều trị bisphosphonate; đối với điểm số đau: gãy đốt sống; đối với CNCT: giới nam, học vấn từ cấp hai trở lên, tập thể dục, gãy đốt sống, điều trị bisphosphonate; đối với CNXH: học vấn từ cấp hai trở lên, tập thể dục, gãy đốt sống; đối với SKTQ: giới nam, gãy đốt sống; đối với CNTT: tập thể dục, gãy đốt sống. Như vậy, trong tất cả các yếu tố, gãy đốt sống là biến độc lập duy nhất ảnh hưởng đến tất cả các lĩnh vực CLCS (Bảng 2).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nữ giới chiếm đa số. Điều này phù hợp với dịch tễ học tỷ lệ LX ở nữ giới luôn cao hơn so với nam giới. Độ tuổi của bệnh nhân LX trong nghiên cứu chúng tôi là 69 (64; 75) tuổi. Hầu hết các nghiên cứu về loãng xương có độ tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là trên 60 tuổi.

4.2. Chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân cao tuổi có LX hoặc TX

Điểm QUALEFFO-41 toàn bộ ở nhóm TX của chúng tôi là 39,5 (26,75; 53,25) điểm, cao hơn nghiên cứu của tác giả Grazyna (Ba Lan, 2016) là $27,1 \pm 11,8$ điểm [2]. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ gãy đốt sống trong nhóm TX cao hơn tác giả Grazyna (43,2% so với 9,8%). Trong tất cả các lĩnh vực, chúng tôi ghi nhận SKTQ là lĩnh vực có CLCS thấp nhất. Tương tự, các tác giả Romagnoli (Ý, 2004), Grazyna (Ba Lan, 2016) cũng ghi

nhận SKTQ là lĩnh vực CLCS xấu nhất [9], [2]. Điều này cho thấy mặc dù điểm số CLCS có sự khác nhau do nhiều yếu tố nhưng xu hướng chung trong các nghiên cứu SKTQ vẫn là lĩnh vực có CLCS kém nhất.

Điểm QUALEFFO-41 toàn bộ của nhóm LX là 47 (37; 56) cao hơn kết quả của các tác giả Grazyna (Ba Lan, 2016) ($28,9 \pm 11,8$ điểm) và Romagnoli (Ý, 2004) ($44,4 \pm 12,1$ điểm) [9], [2]. Như đã đề cập, có thể do nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ gãy xương đốt sống cao hơn các nghiên cứu của các tác giả trên nên CLCS thấp hơn. Ở nhóm LX, chúng tôi ghi nhận CNXH và SKTQ là hai lĩnh vực sức khỏe xấu nhất. Tương tự, tác giả Grazyna cũng ghi nhận CNXH và SKTQ là hai lĩnh vực sức khỏe kém nhất [2].

So sánh chất lượng cuộc sống của nhóm LX, TX và nhóm bình thường

Bệnh nhân LX suy giảm CLCS trên tất cả các lĩnh vực so với nhóm bình thường, tương tự như tác giả Grazyna (Ba Lan, 2016) [2]. Tác giả Romagnoli (Ý, 2004) ghi nhận sự sụt giảm CLCS trên hai lĩnh vực SKTQ và CNTT ở nhóm LX so với nhóm bình thường [9]. Nhìn chung, các nghiên cứu đều ghi nhận việc giảm CLCS trên bệnh nhân LX cao tuổi nói chung khi so sánh với nhóm bình thường.

Phân tích dưới nhóm chúng tôi ghi nhận bệnh nhân LX có gãy đốt sống giảm CLCS trên tất cả các lĩnh vực so với nhóm MĐX bình thường. Trong khi đó, bệnh nhân LX không gãy đốt sống chỉ giảm CLCS trên 3 lĩnh vực là CNXH, SKTQ và CNTT. Tác giả C Alina Deniza (Rumani, 2018) cũng ghi nhận bệnh nhân LX gãy đốt sống giảm CLCS các lĩnh vực CNXH, CNTT so với

nhóm không gãy [3]. Có thể thấy, do ảnh hưởng của gãy xương, bệnh nhân LX kèm gãy đốt sống có CLCS kém hơn so với nhóm bệnh nhân MĐX bình thường. Khi không có gãy đốt sống, bệnh nhân cao tuổi LX suy giảm CLCS trên một số lĩnh vực nhất định.

Chúng tôi ghi nhận bệnh nhân TX có điểm CLCS trên tất cả lĩnh vực đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bình thường. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Grazyna (Ba Lan, 2016) [2]. Phân tích dưới nhóm, chúng tôi ghi nhận: bệnh nhân TX kèm theo gãy đốt sống giảm CLCS trên tất cả các lĩnh vực so với bệnh nhân MĐX bình thường ($p < 0,01$). Tác giả Grazyna cũng ghi nhận bệnh nhân TX gãy đốt sống có điểm QUALEFFO-41 toàn bộ và điểm đau khác biệt so với nhóm không gãy đốt sống [2]. Ngược lại, bệnh nhân TX không gãy đốt sống có CLCS trên hầu hết các lĩnh vực không khác biệt so với nhóm bình thường, ngoại trừ lĩnh vực CNXH. Điều này cho thấy, gãy đốt sống là yếu tố khá quan trọng tác động đến CLCS của bệnh nhân TX.

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng lên CLCS của bệnh nhân cao tuổi LX và TX

Kết quả phân tích hồi quy đa biến ghi nhận nam giới là yếu tố liên quan đến CLCS tốt hơn trên các lĩnh vực CNCT, SKTQ. Trình độ học vấn từ cấp 2 trở lên là yếu tố liên quan đến CLCS tốt hơn trên các lĩnh vực CNCT và CNXH. Tác giả Grazyna (2016) cũng ghi nhận học vấn từ cấp 2 trở lên liên quan đến CLCS tốt hơn ở các lĩnh vực đau, CNCT, CNXH và SKTQ [2]. Bệnh nhân có trình độ học vấn cao thường có kiến thức về sức khỏe nhiều hơn và có ý thức bảo vệ sức khỏe bản thân tốt hơn. Chúng tôi cũng ghi

nhận tập thể dục là yếu tố độc lập liên quan đến CLCS tốt hơn về CNCT, CNXH và CNTT. Tác giả Oliveira (Brazil, 2009) ghi nhận bệnh nhân với lối sống tĩnh tại có CLCS lĩnh vực đau và CNTT kém hơn nhóm thường xuyên hoạt động thể chất ($OR = 3,12$ và $OR = 2,56$) [4]. Tác giả Koevska Valentina (Macedonia, 2019) cũng cho thấy các bài tập thể dục tại nhà 3 lần/tuần giúp cải thiện CLCS ở phụ nữ LX trong các lĩnh vực đau, CNCT, CNXH, SKTQ [7]. Tập thể dục duy trì sức mạnh xương, tăng sức cơ, cải thiện thăng bằng, giảm nguy cơ té ngã, gãy xương và cải thiện CLCS.

Gãy đốt sống là yếu tố liên quan đến CLCS xấu hơn, ảnh hưởng toàn diện lên tất cả các lĩnh vực CLCS trong nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Nguyễn Thy Khuê (2011) ghi nhận bệnh nhân LX gãy đốt sống có CLCS kém hơn so với nhóm không gãy đốt sống trên hầu hết các lĩnh vực; ngoại trừ CNXH [1]. Nhiều tác giả khác cũng ghi nhận kết quả tương tự về sự suy giảm CLCS ở nhóm LX gãy đốt sống so với nhóm không gãy [9],[2]. Gãy đốt sống gây đau mạn tính kéo dài, giới hạn vận động cột sống, mất ngủ do đau, ảnh hưởng chức năng sinh hoạt lao động và tinh thần; vì vậy đây là yếu tố ảnh hưởng nặng lên CLCS của bệnh nhân [10].

Điều trị với bisphosphonate cũng là yếu tố liên quan đến CLCS tốt hơn, dựa trên điểm QUALEFFO-41 toàn bộ và điểm CNCT. Nghiên cứu của tác giả Moriwaki (Nhật Bản, 2017) cho thấy hiệu quả cải thiện CLCS của axit zoledronic đối với bệnh nhân cao tuổi LX [8]. Tác giả Hiroshi Haginol (Nhật bản, 2019) cũng ghi nhận sự cải thiện CLCS ở những bệnh nhân ≥ 55 tuổi sau khi dùng

bisphosphonate hàng tuần [5]. Bisphosphonate giúp cải thiện mật độ xương, giảm nguy cơ gãy xương, do đó có hiệu quả cải thiện CLCS ở bệnh nhân LX và TX [8], [5].

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 218 bệnh nhân cao tuổi tại bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi nhận thấy bệnh nhân cao tuổi loãng xương và thiếu xương có chất lượng cuộc sống kém hơn những người có mật độ xương bình thường ($p < 0,01$). Các yếu tố nam giới, học vấn từ cấp hai trở lên, tập thể dục, được điều trị bisphosphonate có liên quan đến chất lượng cuộc sống tốt hơn ($\beta < 0$); ngược lại, gãy xương đốt sống là yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống xấu hơn ($\beta > 0$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Văn Quyền, Nguyễn Thy Khuê (2011) "Đánh giá chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân loãng xương sau mãn kinh". Y học TP. Hồ Chí Minh, 15 (4), tr.142 - 148.
2. Bączyk G, Samborski W, Jaracz K (2016) "Evaluation of the quality of life of postmenopausal osteoporotic and osteopenic women with or without fractures". Archives of medical science: AMS, 12 (4), 819.
3. Ciubean AD., Ungur RA., Irsay L., et al. (2018) "Health-related quality of life in Romanian postmenopausal women with osteoporosis and fragility fractures". Clinical interventions in aging, 13, 2465.
4. de Oliveira FN., Arthuso M., da Silva R., et al. (2009) "Quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: correlation between QUALEFFO 41 and SF-36". Maturitas, 62 (1), 85-90.
5. Hagino H., Soen S., Sugimoto T., et al. (2019) "Changes in quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis receiving weekly bisphosphonate treatment: a 2-year multicenter study in Japan". Journal of bone and mineral metabolism, 37 (2), 273
6. Jeihooni AK, Fasaei IF, Kashfi SM, et al. (2018) "Quality of Life in Patients With Osteoporosis People". Journal of Holistic Nursing and Midwifery,
7. Koevska V., Nikolikj-Dimitrova E., Mitrevska B., et al. (2019) "Effect of Exercises on Quality of Life in Patients with Postmenopausal Osteoporosis–Randomized Trial". Macedonian journal of medical sciences, 7 (7), 1160.
8. Moriwaki K., Mouri M., Hagino H. (2017) "Cost-effectiveness analysis of once-yearly injection of zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in Japan". Osteoporosis International, 28 (6), 1939.
9. Romagnoli E., Carnevale V., Nofroni I., et al. (2004) "Quality of life in ambulatory postmenopausal women: the impact of reduced bone mineral density and subclinical vertebral fractures". Osteoporosis international, 15 (12), 975-980.
10. Stanghelle B., Bentzen H., Giangregorio L., et al. (2019) "Associations between health-related quality of life, physical function and pain in older women with osteoporosis and vertebral fracture". BMC geriatrics, 19 (1), 298.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ MẬT ĐỘ XƯƠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM DA CƠ VÀ VIÊM DA CƠ

Phạm Thị Thanh Thảo¹, Nguyễn Mai Hồng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu đánh giá mật độ xương trên bệnh nhân viêm da cơ và viêm da cơ tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai và nhận xét các yếu tố ảnh hưởng đến mật độ xương ở nhóm nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến hành trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán viêm da cơ/viêm da cơ theo tiêu chuẩn chẩn đoán của EULAR/ACR năm 2017, điều trị tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ 1/2021 đến tháng 6/2022. Bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm sinh hoá, đo nồng độ vitamin D, đo mật độ xương bằng máy DEXA, chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn của WHO 1994

Kết quả: Tỷ lệ loãng xương của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 53,3% (tại cột sống thắt lưng) và 16,7% (tại cổ xương đùi). Tỷ lệ này có sự khác biệt giữa nam và nữ (T-score trung bình của nữ thấp hơn nam với $p < 0,05$, có ý nghĩa thống kê). Tỷ lệ loãng xương trong nhóm nghiên cứu không có mối liên quan với mức độ hoạt động bệnh cũng như nồng độ vitamin D và có mối liên quan với tiền sử dùng corticoid (nhóm bệnh nhân có sử dụng corticoid có tỉ lệ loãng xương cao hơn hẳn nhóm không sử dụng corticoid tại vị trí cột sống thắt lưng với $p < 0,05$, có ý nghĩa thống kê).

Chỉ số Z-score trung bình tại CSTL là $-0,61 \pm 0,77$ và $-0,61 \pm 0,99$ tại CXĐ.

Kết luận: Bệnh nhân viêm da cơ và viêm da cơ trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ loãng xương khá cao vì vậy cần được đo mật độ xương để đánh giá và có biện pháp dự phòng và điều trị loãng xương

Từ khoá: viêm da cơ, viêm da cơ, loãng xương

SUMMARY

INITIAL ASSESSMENT OF BONE DENSITY AND SOME RELATED FACTORS IN PATIENTS WITH POLYMYOSITIS AND DERMATOMYOSITIS

Objectives: Assessment of bone density in patients with polymyositis and dermatomyositis at the Centre for Rheumatology - Bach Mai Hospital. Comment on factors affecting bone density in the study group.

Subjects and research methods: A cross-sectional descriptive study, conducted on 30 patients diagnosed with polymyositis/dermatomyositis treated at the Department of Rheumatology, Bach Mai Hospital from 1/2021 to 6/2022, according to the diagnostic criteria of EULAR/ACR 2017. Subjects underwent clinical examination, blood test and bone density measurement using the American Hologic Explorer bone density meter, osteoporosis diagnosis according to WHO standards 1994, based on bone density measurement results. using the DEXA method.

Results: The rate of osteoporosis in the study group was 53.3% (at the lumbar spine) and

¹Bệnh viện đa khoa Việt Tiệp Hải Phòng,

²BV Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Mai Hồng

Email: drmailhong@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 7.6.2022

Ngày duyệt bài: 10.6.2022

16.7% (at the femoral neck). This ratio has a difference between men and women (mean T-score of women is lower than that of men with $p < 0.05$, statistically significant). The rate of osteoporosis in the study group was not related to the level of disease activity as well as vitamin D levels and was related to the history of corticosteroid use (the group of patients who used corticosteroids had a higher rate of osteoporosis). probably the group that did not use corticosteroids at the lumbar spine position with $p < 0.05$, statistically significant). The average Z-score at the lumbar spine is -0.61 ± 0.77 and -0.61 ± 0.99 at the femoral neck. **Conclusion:** Patients with polymyositis and dermatomyositis have a high rate of osteoporosis, so bone density should be measured to evaluate and take measures to prevent and treat osteoporosis.

Key word: polymyositis, dermatomyositis, osteoporosis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm đa cơ (VĐC) và viêm da cơ (VDC) là các bệnh tự miễn, bệnh có biểu hiện viêm cơ (viêm đa cơ) hoặc kèm theo tổn thương da (viêm da cơ). Tỷ lệ bệnh khoảng 5,5 trường hợp trên một triệu dân tại Mỹ. Bệnh có thể gặp ở bất cứ lứa tuổi nào song thường gặp nhất là trên 50 tuổi, với tỷ lệ nữ gấp đôi nam giới.¹

Ngoài các biểu hiện lâm sàng về bệnh lý cơ, khớp và da, theo một số nghiên cứu bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ thuộc nhóm bệnh có nguy cơ loãng xương do tình trạng viêm mạn tính với vai trò của cytokine làm tăng hoạt động của hủy cốt bào, do đau làm hạn chế vận động và do việc điều trị bằng corticoid kéo dài. Loãng xương nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm sẽ dẫn tới gãy xương ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh. Vì vậy đánh giá sớm nguy

cơ loãng xương ở bệnh nhân viêm đa cơ, viêm da cơ rất quan trọng để phòng ngừa cũng như điều trị hiệu quả bệnh loãng xương, tránh những biến chứng nặng nề gây tàn tật và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Vì vậy nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành nhằm 2 mục tiêu:

1. *Bước đầu đánh giá mật độ xương trên bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai*
2. *Nhận xét các yếu tố ảnh hưởng đến mật độ xương ở nhóm nghiên cứu.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm đa cơ hoặc viêm da cơ theo tiêu chuẩn chẩn đoán của EULAR/ACR năm 2017²

- Bệnh nhân trên 18 tuổi

- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có mắc các bệnh lý liên quan đến chuyển hóa xương: Cường giáp trạng, cường cận giáp trạng, cắt bỏ buồng trứng, bệnh thận mạn tính, ung thư..

- Bệnh nhân có thai

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: tháng 1/2021 đến tháng 6/2022 tại Khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang; Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện

- Chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn của WHO, dựa vào kết quả đo mật độ xương bằng phương pháp DEXA, máy đo mật độ xương Hologic Explorer của Mỹ.

- Tiêu chuẩn đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ: được

đánh giá bằng MDAAT 2005 (Myositis disease activity assessment tool – 2005)³ gồm 2 phần: MYOACT và MITAX

- Các xét nghiệm sinh hóa máu, Vitamin D (được định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang trên hệ thống máy phân tích miễn dịch Cobas e 6000 của hãng Roche)

- Bệnh nhân nghiên cứu được đánh giá theo mẫu bệnh án thống nhất: Tuổi, Giới, Tình trạng mãn kinh, thời gian mắc bệnh, BMI, tiền sử điều trị Corticoid

- Phân tích và xử lý số liệu được xử lý bằng các thuật toán trên phần mềm thống kê y học SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

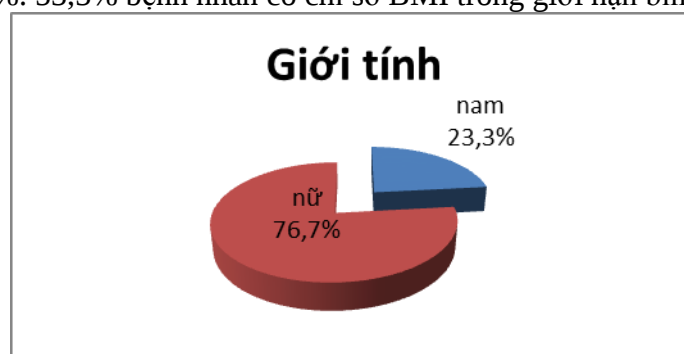
3.1.1. Đặc điểm nhân trắc của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung về nhân trắc

Đặc điểm		N=30	Tỷ lệ (%)
Tuổi	18-39	2	6.7
	40-59	17	56.6
	≥ 60	11	36.7
	Trung bình	56,7±11,11	
Giới	Nam	7	23,3
	Nữ	23	76,7
BMI (kg/m ²)	Gầy/thiếu cân	9	30
	Bình thường	16	53,3
	Thừa cân/béo phì	5	16,7
	Trung bình	19,65±3,46	

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 56,7±11,11, độ tuổi 40-59 có tỉ lệ cao nhất 56,6%. Trong nhóm nghiên cứu nữ chiếm tỷ lệ 76,7%, tỷ lệ nữ:nam=3,3:1

BMI trung bình của nhóm nghiên cứu là 19,65±3,46, trong đó tỷ lệ thiếu cân là 30%, thừa cân béo phì là 16,7%. 53,3% bệnh nhân có chỉ số BMI trong giới hạn bình thường



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới

Trong nhóm nghiên cứu nữ chiếm đa số 76,7 % so với nam giới 23,3%

3.2 Đặc điểm mật độ xương của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Đặc điểm T-score của đối tượng nghiên cứu

Vị trí đo		CSTL	CXD
T-score	Min	-4,8	-3,8
	Max	0.5	1,5
	$\bar{X} \pm SD$	-2,05±1.47	-1,46±1,17

Nhận xét: T-score trung bình đo tại cột sống thắt lưng dao động -2,05±1.47, thấp hơn tại cổ xương đùi (-1,46±1,17)

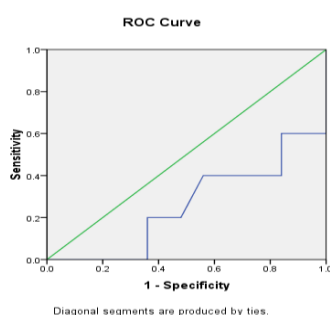
Bảng 3.3. Tỷ lệ loãng xương của nhóm nghiên cứu theo T-score

Vị trí đo		Số lượng	Tỷ lệ %
CXĐ	Bình thường	10	33,3
	Giảm MĐX	15	50
	Loãng xương	5	16,7
Tổng		30	100%
CSTL	Bình thường	9	30
	Giảm MĐX	5	16,7
	Loãng xương	16	53,3
Tổng		30	100%

Nhận xét: Tỷ lệ loãng xương tại vị trí CSTL là 53,3% cao hơn tại cổ xương đùi là 16,7%

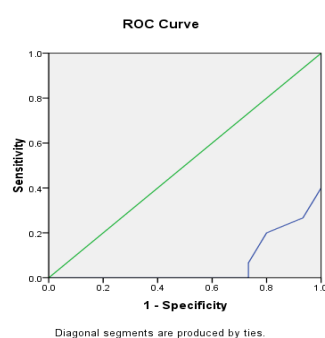
Bảng 3.4. Đặc điểm Z-score của đối tượng nghiên cứu

Vị trí đo		CSTL	CXD
Z-score	Min	-2,2	-1,9
	Max	0,9	2,5
	$\bar{X} \pm SD$	-0.61±0,77	-0,61±0,99



Biểu đồ 3.2

Biểu đồ ROC của chỉ số Z-score tại CSTL



Biểu đồ 3.3

Biểu đồ ROC của chỉ số Z-score tại CXĐ

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong của biểu đồ ROC của chỉ số Z score CSTL là 0,062 và ở CXĐ là 0,256 không có giá trị phân biệt loãng xương và không loãng xương

3.3. Mối liên quan giữa MĐX, chỉ số Z-score và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa MĐX và chỉ số nhân trắc

$(\bar{X} \pm SD)$ n			T score		Z score	
			CSTL	CXD	CSTL	CXD
Giới	Nữ	23	-2,3±1,4	-1,7±1,0	-0,8±0,7	-0,8±0,7
	Nam	7	-1,0±1,2	-0,7±1,4	-0,1±0,6	0,1±1,4
	p		< 0,05	>0,05	<0,05	>0,05
BMI	Gầy/Thiếu cân	9	-2,3± 1,9	-1,9±1,3	-0,8±0,8	-1,0±0,8
	Trung bình	16	-2,2± 0,9	-1,5± 0,9	-0,7±0,5	-0,6±0,8
	Thừa cân/Béo phì	5	-1,2± 2,1	-0,6± 1,5	-0,1±1,2	0,1±1,6
	p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét: T-score và Z-score tại CSTL của nữ thấp hơn nam với $p < 0,05$, có ý nghĩa thống kê. Tại cổ xương đùi sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

Không có sự khác biệt về T-score và Z-score tại cả 2 vị trí CSTL và cổ xương đùi giữa các nhóm bệnh nhân gầy, thừa cân và bình thường

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa MĐX và mức độ hoạt động bệnh

$(\bar{X} \pm SD)$ n			T score		Z score	
			CSTL	CXD	CSTL	CXD
Mức độ hoạt động bệnh	Nhẹ	1	-4,6	-2,4	-2,2	-1,5
	Trung bình	22	-1,9±1,4	-1,4±1,3	-0,5±0,7	-0,4±1,0
	Mạnh	7	-2,2±1,6	-1,5±0,9	-0,9±0,7	-0,1±0,8
	p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ loãng xương giữa các mức độ hoạt động bệnh nhẹ, trung bình và nặng tại cả 2 vị trí cột sống thắt lưng và cổ xương đùi với $p > 0,05$

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa tỷ lệ loãng xương và nồng độ Vitamin D

Vitamin D	T-score CSTL						T-score CXĐ					
	$\leq -2,5$		$-2,5 \rightarrow -1$		> -1		$\leq -2,5$		$-2,5 \rightarrow -1$		> -1	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm	8	50	4	80	5	55,6	2	40	10	66,7	5	50
Bình thường	8	50	1	20	4	44,4	3	60	5	33,3	5	50
p	>0,05						>0,05					

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ loãng xương giữa nhóm có nồng độ vitamin D giảm và bình thường tại cả 2 vị trí cột sống thắt lưng và cổ xương đùi với $p > 0,05$

Bảng 3.8. Mối liên quan giữa tỷ lệ loãng xương và sử dụng corticoid

TS dùng Corticoid	T-score CSTL						T-score CXĐ					
	$\leq -2,5$		$-2,5 \rightarrow -1$		> -1		$\leq -2,5$		$-2,5 \rightarrow -1$		> -1	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Có	16	100	5	100	6	66,7	5	100	15	100	7	70
Không	0	0	0	0	3	33,3	0	0	0	0	3	30
p	<0,05						>0,05					

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có sử dụng corticoid có tỉ lệ loãng xương cao hơn hẳn nhóm không sử dụng corticoid tại vị trí cột sống thắt lưng với $p < 0,05$, có ý nghĩa thống kê. Tại vị trí cổ xương đùi sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi trung bình là $56,7 \pm 11,11$, cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2015)⁴. Tỷ lệ loãng xương của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 53,3% (tại cột sống thắt lưng) và 16,7% (tại cổ xương đùi). Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Gupta và cs (2018) là 26,9%⁵ có lẽ là do độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của Gupta là 35,5 thấp hơn nhiều so với nhóm nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ loãng xương cũng có sự khác biệt giữa nam và nữ (T-score trung bình của nữ là $-2,3 \pm 1,4$ tại CSTL và $-1,7 \pm 1,0$ ở CXĐ thấp hơn nam là $-1,0 \pm 1,2$ tại CSTL và $-0,7 \pm 1,4$ ở CXĐ, với $p < 0,05$, có ý nghĩa thống kê).

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ loãng xương không có mối liên quan với mức độ hoạt động bệnh cũng như nồng độ vitamin D, điều này tương đồng với các nghiên cứu của Ganguly và cs (2021)⁶ và Cox và cs (2021)⁷. Song nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt là tỷ lệ loãng xương có mối liên quan với tiền sử dùng corticoid, nhóm bệnh nhân có sử dụng corticoid có tỉ lệ loãng xương cao hơn hẳn

nhóm không sử dụng corticoid tại vị trí cột sống thắt lưng với $p < 0,05$, có ý nghĩa thống kê có thể do bệnh nhân tại Việt nam chưa tuân thủ điều trị, còn sử dụng thuốc nam, thuốc đông y không rõ nguồn gốc có chứa corticoid hoặc tự sử dụng Corticoid chưa đúng liều.

Chỉ số Z-score trung bình tại CSTL là $-0,61 \pm 0,77$ và $-0,61 \pm 0,99$ tại CXĐ. Diện tích dưới đường cong của biểu đồ ROC của chỉ số Z score ở CSTL là 0,062 và ở CXĐ là 0,256 không có giá trị phân biệt loãng xương và không loãng xương.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân được chẩn đoán viêm đa cơ/viêm da cơ tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra kết luận:

- Tỷ lệ loãng xương của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 53,3% (tại cột sống thắt lưng) và 16,7% (tại cổ xương đùi), tỷ lệ này có sự khác biệt giữa nam và nữ.
- Tỷ lệ loãng xương trong nhóm nghiên cứu không có mối liên quan với mức độ hoạt động bệnh cũng như nồng độ vitamin D và có mối liên quan với tiền sử dùng corticoid

- Chỉ số Z-score trung bình tại CSTL là -0,61±0,77 và tại CXĐ là -0,61±0,99

VI. KIẾN NGHỊ

Bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có tỷ lệ loãng xương cao vì vậy cần được đo mật độ xương để đánh giá tình trạng loãng xương và có biện pháp dự phòng và điều trị sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ngọc Lan.** Viêm đa cơ và Viêm da cơ tự miễn. Bệnh Học Cơ Xương Khớp Nội Khoa. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam; 2018.
2. **Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al.** European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1955-1964
3. **Nguyễn Thị Phương Thủy.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số thay đổi miễn dịch trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Published online 2015:152.
4. **Nguyễn Mạnh Thắng.** Khảo sát mật độ xương ở bệnh nhân viêm cơ tự miễn. Published online 2015.
5. **Gupta L, Lawrence A, Edavalath S, Misra R.** Prevalence and predictors of asymptomatic vertebral fractures in inflammatory myositis. Int J Rheum Dis. 2018;21(3):725-731.
6. **Ganguly S, Lawrence A, Gupta L.** Prevalent vertebral fractures incur high risk of future fractures in inflammatory myositis. Clin Rheumatol. 2021;40(4):1431-1436.
7. **Cox M, Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Hughes M.** Bone health in idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmun Rev. 2021;20(4):

TÌNH TRẠNG NHIỄM KHUẨN KHỚP VÀ PHẦN MỀM CẠNH KHỚP TRÊN BỆNH NHÂN GÚT TẠI TRUNG TÂM CƠ XƯƠNG KHỚP – BỆNH VIỆN BẠCH MAI GIAI ĐOẠN 2020 - 2021

Nguyễn Thị Hương¹, Trần Huyền Trang^{1,2}, Nguyễn Văn Hùng^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: 1, Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút. 2, Nhận xét nguyên nhân gây bệnh và một số yếu tố liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút tại trung tâm Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2020- 2021. **Đối tượng nghiên cứu:** 75 bệnh nhân gút được chẩn đoán nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp, điều trị nội trú tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 8/2020 đến tháng 8/2021. **Phương pháp nghiên cứu:** Tiến cứu, mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $55,7 \pm 14,4$ (năm), giới nam chiếm 68%, chủ yếu đến từ khu vực nông thôn (74,7%). Đặc điểm lâm sàng của nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút có tình trạng nhiễm trùng toàn thân rõ rệt, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm khuẩn > 1 khớp chiếm tỷ lệ cao (32,66%). Tỷ lệ phát hiện tụ cầu vàng kháng methicilin (MRSA) trong dịch khớp là 60%, trong dịch ổ áp xe tìm thấy 63,4%, trong máu 72%. Có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp như tình trạng nhiễm trùng da, mô mềm đặc biệt là vỡ hạt tophi. **Kết luận:**

Nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút chủ yếu gặp ở bệnh nhân nam giới, tuổi cao, sống ở khu vực nông thôn. Số bệnh nhân nhiễm khuẩn >1 khớp chiếm tỷ lệ cao. MRSA là căn nguyên gây bệnh phổ biến nhất.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn khớp, nhiễm khuẩn phần mềm; yếu tố nguy cơ.

SUMMARY

PRELIMINARY ASSESSMENT OF SEPTIC ARTHRITIS AND SOFT TISSUE INFECTION IN GOUT PATIENTS IN THE CENTRE FOR RHEUMATOLOGY, BACH MAI HOSPITAL FROM 2020 – TO 2021

Aims: 1. To describe clinical and paraclinical characteristics of septic arthritis and soft tissue infection in patients with gout. 2. To evaluate the cause of the disease and some factors related to septic arthritis and soft tissue infection in patients with gout at the Centre for Rheumatology, Bach Mai Hospital from 2020-2021. **Methods:** A cross-sectional study. The causes and risk factors were evaluated on 75 patient gout with septic arthritis and soft tissue infection who were diagnosed and treated in the Center of Rheumatology, Bach Mai hospital from August, 2020 to June, 2021. **Results:** The average age of the study group of patients was 55.7 ± 14.4 , men accounted for 68%, mainly from rural areas (74,7%). Clinical features of infection of the joints and soft tissues of the joints in gout patients have a clear systemic infection, the rate

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hương

Email: doctorhuonga7@gmail.com

Ngày nhận bài:

Ngày phản biện khoa học:

Ngày duyệt bài:

of patients with infection > 1 accounts for a high rate (32.66%). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) remains the major causative agent, with 60% found in synovial fluid, 63.4% in abscess fluid and 72% in blood. There are many risk factors for joint and periarticular soft tissue infections, include: skin and soft tissue infections, typically tophi. **Conclusion:** Infections of joints and soft tissues of the joints in gout patients are mainly seen in elderly men, living in rural areas. The number of patients with infection > 1 joint accounts for a high rate. MRSA is the most common pathogen. Pre-existing skin and soft tissue infections are the most common risk factor for infection in patients with gout.

Keyword: Septic arthritis, soft tissue infection, risk factor.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gút là bệnh do rối loạn chuyển hóa các nhân purin. Tại Việt Nam bệnh gút ngày càng trở nên phổ biến hơn. Theo số liệu thống kê trong giai đoạn 1978 - 1989, tỷ lệ bệnh nhân mắc gút chiếm 1,5% trong tổng số các bệnh nhân mắc bệnh khớp đang điều trị nội trú tại trung tâm Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai. Tỷ lệ này tăng lên 6,1% trong giai đoạn 1991 - 1995 và 10,6% trong giai đoạn 1996 - 2000 [1]. Trong những năm gần đây, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp phải vào điều trị nội trú ngày càng phổ biến ở bệnh viện Bạch Mai. Tại trung tâm Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai, phần lớn những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, phức tạp, nhiều vị trí xảy ra trên những bệnh nhân gút mạn. Việc nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, căn nguyên và yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên

bệnh nhân gút sẽ giúp đưa ra những chiến lược phòng và điều trị bệnh phù hợp, góp phần hạn chế nguy cơ nhiễm khuẩn và biến chứng nhiễm khuẩn trên bệnh nhân gút mạn. Nghiên cứu này của chúng tôi gồm 2 mục tiêu: 1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút.* 2. *Nhận xét nguyên nhân gây bệnh và một số yếu tố liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút tại trung tâm Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2020- 2021.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Gồm 75 bệnh nhân gút được chẩn đoán nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp, điều trị nội trú tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 8/2020 đến tháng 8/2021.

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp theo tiêu chuẩn sau:
+ Tiêu chuẩn Newman chẩn đoán nhiễm khuẩn khớp khi có một trong 4 tiêu chí sau:
1) Tìm thấy vi khuẩn trong dịch khớp. 2) Tìm thấy vi khuẩn trong máu kết hợp với biểu hiện lâm sàng điển hình cho nhiễm khuẩn khớp. 3) Chọc dịch khớp có mủ kết hợp với biểu hiện lâm sàng điển hình cho nhiễm khuẩn khớp khi đã sử dụng kháng sinh điều trị trước đó, không có tinh thể và không có chẩn đoán phù hợp khác. 4) Có bằng chứng về mô bệnh học hoặc Xquang của nhiễm khuẩn khớp [2] [3].

+ Chẩn đoán nhiễm khuẩn phần mềm dựa vào hội chứng nhiễm trùng, sốt, xét nghiệm chỉ số viêm dương tính (số lượng bạch cầu tăng $\geq 12\text{G/L}$; tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính tăng $> 75\%$; CRP.hs tăng và procalcitonin cao $> 0,5 \text{ ng/ml}$ (là ngưỡng procalcitonin được khuyến cáo là có giá trị trong chẩn đoán tình trạng nhiễm khuẩn), có bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa trên xét nghiệm tể bào học hoặc xác định được vi khuẩn gây bệnh bằng nhuộm soi hoặc nuôi cấy dịch, bệnh phẩm lấy từ tổn thương.

- Bệnh nhân được chẩn đoán gút theo tiêu chuẩn ACR/ EULAR 2015 [4].

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Phương pháp. Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

2.2. Tiến hành nghiên cứu

Mỗi đối tượng nghiên cứu đều được hỏi bệnh, khám bệnh theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất

- Hỏi bệnh và khai thác các triệu chứng lâm sàng và các yếu tố nguy cơ gây bệnh

- Khai thác thông tin cận lâm sàng từ bệnh án của bệnh nhân

- Các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, sinh hóa máu được thực hiện tại Trung tâm huyết học và khoa Hóa sinh bệnh viện Bạch Mai, các giá trị tham chiếu chuẩn theo khuyến cáo.

- Các xét nghiệm nhuộm soi, nuôi cấy dịch khớp, dịch ổ áp xe và máu được thực hiện tại khoa Vi sinh bệnh viện Bạch Mai với giá trị tham chiếu như đã công bố.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu:

- **Xử lý số liệu** bằng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê thường dùng trong y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (N=75)

Đặc điểm bệnh nhân		N	Trung bình	Tỷ lệ (%)
Tuổi (Năm)		75	56,89 $\pm$ 9,96	
Phân nhóm tuổi bệnh nhân nghiên cứu	16 – 45	9		12%
	45 – 60	36		48%
	>60	30		40%
Giới	Nam	75		100%
	Nữ	0		0%
Đặc điểm địa dư	Thành thị	19		25,3%
	Nông thôn	56		74,7%
Số ngày điều trị nội trú trung bình (ngày)		75	15,65 $\pm$ 10,35	
Phân nhóm số ngày điều trị	≤ 7 ngày	7		9,3%
	8 - 21 ngày	54		72%
	>21 ngày	14		18,7%

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 56,89 tuổi; trong đó nhóm tuổi từ 45 - 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (48%), 100% bệnh nhân là nam giới. Bệnh nhân đến từ khu vực nông thôn chiếm 74,7%; Số ngày nằm viện điều trị nội trú trung bình tại bệnh viện Bạch Mai là 15,65 ngày với phần lớn bệnh nhân có số ngày nằm viện từ 8 – 21 ngày, chiếm 72%.

Bảng 2: Phân loại tình trạng bệnh nhân theo chẩn đoán bệnh (N = 75)

	Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
Nhiễm khuẩn khớp	13	17,3%
Nhiễm khuẩn phần mềm cạnh khớp	26	34,7%
Nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp	36	48%

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân bị đồng thời cả nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp chiếm tỷ lệ cao nhất 48% (n= 36).

2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút điều trị tại trung tâm Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2020 – 2021

2.1 Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3: Đặc điểm triệu chứng toàn thân của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Nhiệt độ (°C)				Dấu hiệu nhiễm trùng toàn thân (*)	
	≤37,5	37,5 – 38	38-39	>39	Có	Không
N	29	12	29	5	50	25
Tỷ lệ (%)	38,7	16,0	38,1	6,8	66,67	33,33

(*) biểu hiện bằng tình trạng môi khô, lưỡi bẩn, hơi thở hôi

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện nhiễm trùng toàn thân rõ ràng với tỷ lệ bệnh nhân sốt chiếm 61,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm trùng toàn thân chiếm 66,67%.

Bảng 4: Vị trí và số lượng khớp nhiễm khuẩn của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=49)

	Vị trí khớp nhiễm khuẩn								Số lượng khớp nhiễm khuẩn	
	Khớp háng	Khớp gối	Khớp cổ chân	Khớp vai	Khớp khuỷu	Khớp cổ tay	Khớp cùi chỏ	Khớp khác	1 khớp	>1 khớp
Số lượng	2	29	16	1	7	4	0	3	33	16
Tỷ lệ (%)	4,08	46,94	32,65	2,04	14,28	8,16	0	6,12	67,34	32,66

Nhận xét: Nghiên cứu trên 75 bệnh nhân gút nhiễm khuẩn, có 49 bệnh nhân có nhiễm

khuẩn khớp (13 bệnh nhân chỉ có nhiễm khuẩn khớp và 36 bệnh nhân đồng thời nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp) chúng tôi thấy: Khớp gối và khớp cổ chân là 2 khớp có tỷ lệ nhiễm khuẩn cao nhất với 46,94% và 32,65%. Phần lớn bệnh nhân nhiễm khuẩn tại 1 khớp, tuy nhiên có tới 32,66% bệnh nhân nhiễm khuẩn nhiều hơn 1 khớp.

2.2 Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 5: Đặc điểm về chỉ số nhiễm trùng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Nhiễm khuẩn PMCK (n=26)	NKK (n=13)	NKK và PMCK (n=36)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
BC (G/L)	15,74 $\pm$ 9,79	14,71 $\pm$ 4,41	14,82 $\pm$ 5,04
%BCĐNTT	79,91 $\pm$ 12,37	81,31 $\pm$ 9,32	82,08 $\pm$ 11,94
%Lympho	11,77 $\pm$ 7,74	10,68 $\pm$ 6,54	10,5 $\pm$ 7,48
CRP.hs (mg/dL)	17,13 $\pm$ 16,82	12,17 $\pm$ 11,08	15,9 $\pm$ 10,96
Pro-Calcitonin (ng/mL) (n=27)	5,97 $\pm$ 15,54		

Nhận xét: Chỉ số nhiễm trùng của các nhóm bệnh nhân đều tăng trên ngưỡng bình thường với bạch cầu > 12G/L, tỷ lệ bạch cầu trung tính > 75%, CRP.hs > 0,5 mg/dl, nồng độ Pro – calcitonin trung bình > 5,97 ng/ml

Nhận xét nguyên nhân gây bệnh và một số yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút tại trung tâm Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2020- 2021

3.1. Nguyên nhân gây bệnh

Bảng 6: Căn nguyên gây bệnh của nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp

Đặc điểm vi khuẩn		Số lượng bệnh phẩm	Tỷ lệ % trong phân nhóm
Dịch khớp (n=19)	MRSA	13	68,4
	MSSA	1	5,3
	P.aeruginosa	1	5,3
	A.baumannii	1	5,3
	K.pneumoniae	1	5,3
	Vi khuẩn không điển hình	2	10,4
	Tổng	19	100
Dịch ổ áp xe (n=19)	MRSA	11	57,9
	MSSA	3	15,8
	P.aeruginosa	2	10,5
	Vi khuẩn không điển hình	3	15,8
	Tổng	19	100

Cấy máu (n=8)	MRSA	7	87,5
	MSSA	1	12,5
	Tổng	8	100

Nhận xét: Vi khuẩn gây bệnh chủ yếu vẫn là MRSA với tỷ lệ phân lập trong dịch khớp, dịch ổ áp xơ và máu lần lượt là: 68,4%; 57,9% và 87,5%.

3.2.3 Nhận xét các yếu tố nguy cơ gây nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút

Bảng 7: Phân loại đường vào của căn nguyên gây nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút (N= 75)

Đường vào vi khuẩn			N	Tỷ lệ % trong phân nhóm	Tỷ lệ (%) chung
Tìm thấy đường vào rõ ràng	Sau nhiễm trùng da, mô mềm		39	66,10	52,00
	Sau các thủ thuật chuyên khoa cơ xương khớp		19	32,22	25,33
	Có yếu tố đường vào kề cận		13	22,03	17,33
	Sau phẫu thuật thay khớp		8	13,56	10,67
	Sau chấn thương khớp		1	1,69	1,33
	Sau thủ thuật can thiệp y học cổ truyền		1	1,69	1,33
	Tổng		59	100	78,67
Không rõ đường vào	Có yếu tố nguy cơ bệnh nền liên quan	Suy giảm miễn dịch hoặc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch	11	68,75	
		Đái tháo đường	9	56,25	
		Nghiện rượu	7	43,75	
		Xơ gan	4	25,00	
		Tiền sử nhiễm khuẩn khớp	3	18,75	
		Suy thận giai đoạn cuối	1	6,25	
	Tổng		16	100	21,33

Nhận xét: Đa phần các bệnh nhân nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp đều có yếu tố nguy cơ đường vào rõ ràng, chiếm 78,67% (n= 59), trong đó sau nhiễm trùng da mô mềm chiếm tỷ lệ cao nhất 52%. Trong nhóm bệnh nhân không rõ yếu tố đường vào, đa phần các bệnh nhân có yếu tố bệnh nền liên quan.

IV. BÀN LUẬN

1 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Qua nghiên cứu 75 bệnh nhân gút nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình của bệnh nhân là 56,89 tuổi. Giới nam chiếm tỷ lệ tuyệt đối, điều này được giải thích do tỷ lệ gút gặp ở

nam giới chiếm tới 95%. Số ngày điều trị nội trú trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 15,6 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân sống ở nông thôn chiếm tỷ lệ lớn trong số những bệnh nhân nhập viện, kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu của Sian Yik Lim và cộng sự năm 2015 với tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 64 tuổi và giới nam chiếm 75% [5]. Có thể thấy rằng tình trạng nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút ở Việt Nam có độ tuổi trẻ hơn và hầu hết là nam giới.

Triệu chứng toàn thân của nhóm BN nghiên cứu khá rõ ràng với tỷ lệ bệnh nhân sốt là 61,3% và dấu hiệu nhiễm trùng toàn thân chiếm 66,67%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của MN Gupta và cộng sự trên 75 bệnh nhân nhiễm khuẩn khớp với tỷ lệ dấu hiệu nhiễm trùng toàn thân chỉ chiếm 16% [6]. Theo bảng 5, chúng ta có thể nhận thấy nồng độ CRP.hs trung bình, Procalcitonin trung bình trên bệnh nhân gút có nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp ở cả 3 nhóm đều rất cao. Điều đó cho thấy tình trạng nhiễm khuẩn khớp và phần mềm trên bệnh nhân gút thường nặng nề và biểu hiện toàn thân rõ ràng, nguy cơ nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn cao. Khớp gối, cổ chân, khớp khuỷu là 3 khớp có tỷ lệ nhiễm khuẩn cao nhất, đặc biệt tỷ lệ nhiễm khuẩn khớp cổ chân và khớp khuỷu trên bệnh nhân gút cao hơn hẳn so với bệnh nhân nhiễm khuẩn khớp nói chung. Điều này có thể gợi ý rằng, nhiễm khuẩn khớp trên bệnh nhân gút thường xuất hiện trên những khớp có hạt tophi. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm khuẩn > 1 khớp cũng có tỷ lệ cao, tới 32,66% khác biệt

rất lớn so với đặc điểm nhiễm khuẩn khớp được ghi theo y văn cho rằng 90% nhiễm khuẩn khớp chỉ ở 1 khớp [1] [2].

2. Nhận xét nguyên nhân và một số yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp tại khoa Cơ xương khớp tại bệnh viện Bạch Mai.

Qua nghiên cứu 75 bệnh nhân gút có nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp, chúng tôi nhận thấy rằng MRSA vẫn là nguyên nhân gây bệnh hàng đầu, chiếm tới 68,4% trong dịch khớp, 57,9% trong dịch ổ áp xe và 87,5% trong máu. Kết quả này tương đồng với đặc điểm vi khuẩn học trên bệnh nhân nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp nói chung tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai theo nghiên cứu của Phùng Đức Tâm và cộng sự [7]. Tuy nhiên, có sự khác biệt rất lớn so với nghiên cứu của Mc Bride và cộng sự khi tỷ lệ nhiễm khuẩn khớp do tụ cầu vàng chiếm 53% nhưng tỷ lệ MRSA chỉ chiếm 13% [8]. Điều này cho thấy tỷ lệ kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh trong nghiên cứu này là rất cao. Vì vậy các bác sĩ lâm sàng cần có chiến lược điều trị kháng sinh hợp lý để hạn chế tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh.

Đối với đường vào của nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút, chúng tôi nhận thấy rằng, tỷ lệ đường vào do nhiễm trùng da mô mềm vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất với 52%. Phần lớn những nhiễm trùng da, mô mềm này đến từ tình trạng vỡ hạt tophi và không được chăm sóc vết thương cẩn thận. Vì vậy vỡ hạt tophi là yếu tố nguy cơ rất cao dẫn đến tình trạng nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh

nhân gút. Những phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi có thể gợi ý rằng chăm sóc vết thương do vỡ hạt tophi đúng cách cũng là vấn đề cần được phổ biến và quan tâm.

V. KẾT LUẬN

Nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp trên bệnh nhân gút chủ yếu gặp ở những bệnh nhân nam giới, tuổi cao, sống ở khu vực nông thôn. Số bệnh nhân nhiễm khuẩn >1 khớp chiếm tỷ lệ cao. MRSA là căn nguyên gây bệnh phổ biến nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Vĩnh Ngọc, Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thu Hiền (2002), Đánh giá tình hình bệnh khớp tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1991-2000). Tập 1, Nhà xuất bản Y học.
2. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G (2010), Bacterial septic arthritis in adults, *The Lancet*, 375(9717), 846-855. doi:10.1016/S0140-6736(09)61595-6
3. Newman JH (1976), Review of septic arthritis throughout the antibiotic era, *Ann Rheum Dis*, 35(3), 198-205. doi:10.1136/ard.35.3.198
4. Tuhina Neogi, Tim L. Th. A. Jansen et al (2015), 2015 Gout classification criteria. *Arthritis and Rheumatology*, Vol. 67, No. 10, October 2015, pp 2557–2568
5. Lim SY, Lu N, Choi HK (2015). Septic arthritis in gout patients: a population-based cohort study. *Rheumatol Oxf Engl* ;54(11):2095-2099. doi:10.1093/rheumatology/kev236
6. Gupta MN, Sturrock RD, Field M (2003). Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis. *Ann Rheum Dis* ;62(4):327-331. doi:10.1136/ard.62.4.327
7. Phùng Đức Tâm (2019), Biến chứng nhiễm khuẩn do viêm khớp và viêm phần mềm cạnh khớp tại tuyến dưới được chẩn đoán và điều trị tại khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai, *Tạp Chí Học Việt Nam Tháng 5*. 2019;478(Số đặc biệt), 191-197.
8. McBride S, Mowbray J, Caughey W, et al. *Epidemiology* (2020). Management, and Outcomes of Large and Small Native Joint Septic Arthritis in Adults, *Clin Infect Dis*;70(2), 271-279. doi:10.1093/cid/ciz265

THỰC TRẠNG NHIỄM KHUẨN CƠ XƯƠNG KHỚP LIÊN QUAN ĐẾN THỦ THUẬT Y TẾ

Hoàng Thị Phương Thảo¹, Nguyễn Văn Hùng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiễm khuẩn cơ xương khớp là một bệnh ngày càng phổ biến trong chuyên ngành Cơ xương khớp. Nguyên nhân và yếu tố thuận lợi gây ra nhiễm khuẩn khớp rất đa dạng. Các thủ thuật y khoa can thiệp ngày càng phổ biến nhằm góp phần điều trị bệnh lý cơ xương khớp nhưng cũng tiềm ẩn rất nhiều nguy cơ liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn khớp. **Mục tiêu:** 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nhiễm khuẩn cơ xương khớp liên quan đến thủ thuật y tế điều trị tại Trung tâm Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai. 2. Mô tả một số thực hành nguy cơ liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn cơ xương khớp ở các đối tượng trên. **Phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. Phân tích các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và các thực hành nguy cơ trên 62 bệnh nhân viêm khớp nhiễm khuẩn hoặc nhiễm trùng phần mềm có liên quan đến các thủ thuật y tế được chẩn đoán và điều trị tại khoa khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 07/2021 đến tháng 03/2022. **Kết quả:** 62 bệnh nhân có tuổi trung bình $60,29 \pm 12,29$; có 46 bệnh nhân (74,2%) do tiêm tại các cơ sở y tế tư nhân, 03 bệnh nhân (4,8%) do tiêm tại tuyến trung ương. 21 bệnh nhân (33,9%) phải phẫu thuật, 1 bệnh nhân (1,6%) tử vong. 25,7% bệnh nhân nhiễm khuẩn tại khớp gối, 33% bệnh nhân

nhiễm khuẩn cột sống. 38 bệnh nhân lấy được bệnh phẩm nuôi cấy (chiếm 61,3%), trong đó có 33 bệnh nhân (53,2%) cho kết quả dương tính với 22 bệnh nhân (66,7%) cấy ra tụ cầu vàng đa kháng (MRSA). 77,4% bệnh nhân chỉ định thủ thuật chưa hợp lý. Trong số thủ thuật liên quan, tiêm nội khớp chiếm tỷ lệ cao nhất 46,8%, thủ thuật y học cổ truyền chiếm 14,5%. Một trong những yếu tố nguy cơ dẫn tới tình trạng NKK sau thủ thuật y tế là bệnh nhân không giữ sạch vị trí sau tiêm chiếm 58%. **Kết luận:** Các thực hành nguy cơ liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn cơ xương khớp thường gặp là chỉ định không đúng, không đảm bảo nguyên tắc vô khuẩn, hướng dẫn bệnh nhân không đúng và bệnh nhân không tự giữ sạch vị trí sau tiêm.

Từ khóa: Thủ thuật y tế, nhiễm khuẩn khớp

SUMMARY

THE SITUATION OF PROCEDURES – RELATED MUSCULOSKELETAL INFECTIONS

Abstract: Background: Musculoskeletal infection is an increasingly common musculoskeletal disease. The causes and predisposing factors for joint infections are diverse. Interventional procedures are becoming increasingly important in clinical rheumatology. However, it also brings a few potential risks of Musculoskeletal infection. **Objectives:** 1. Describe the clinical and paraclinical characteristics of patients with musculoskeletal infections related to medical procedures treated at Rheumatology Center of Bach Mai Hospital. 2. Describe some procedures related to

¹Trung tâm Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Phương Thảo
Email: drphuongthaohoang@gmail.com
Ngày nhận bài: 2.6.2022
Ngày phản biện khoa học: 5.6.2022
Ngày duyệt bài: 7.6.2022

musculoskeletal infections in the above subjects.

Methods: Descriptive cross-sectional study. Analyzing the clinical and paraclinical characteristics, and some procedures in 62 patients with septic arthritis, soft tissue infections related to medical procedures who were diagnosed and treated at Rheumatology Center of Bach Mai hospital from July 2021 to February 2022. **Results:** The average age was 60.29 ± 12.29 ; 46 cases (74.2%) were associated with the use of procedures at private health facilities, 03 patients (4.8%) were associated with the use of procedures at the central public hospitals. 77.4% of patients indicated procedure incorrectly. 21 patients (33.9%) required surgery; 1 patient (1.6%) died. 25.7% of patients had knee joint infection, 33% of patients had spine infection. 38 patients (61.3%) obtained culture specimens, of which 33 patients' specimens (53.2%) produced positive cultures, with 22 patients (66.7%) cultured Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Among procedures related infections, intra-articular injection accounted for the highest percentage with 46.8%, following by traditional medicine procedures accounted for 14.5%. One of the risk factors leading to sepsis after medical procedures was that patients did not keep clean the injection area (58%). **Conclusions:** The common procedure-related Musculoskeletal infections was incorrect indications, did not guarantee aseptic technique, incorrect instructions, and did not keep clean the injection area.

Keywords: medical procedure, musculoskeletal infection

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn cơ xương khớp là một nhóm các bệnh viêm do vi khuẩn gây ra ở các tổ chức thuộc hệ thống cơ xương khớp trong đó bao gồm: viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm

xương tủy, viêm phần mềm và cơ do vi khuẩn¹. Tuổi cao (>80 tuổi), giới tính nam, đái tháo đường, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, tiêm nội khớp, viêm nhiễm da mủ, suy giảm miễn dịch, chấn thương... là những điều kiện thuận lợi phát sinh bệnh.

Theo sự phát triển của xã hội, ngày càng có nhiều phương pháp mới can thiệp vào khớp nhằm điều trị và giảm đau cho bệnh nhân nhưng đi cùng với đó là thực trạng nhiễm khuẩn khớp cũng tăng lên, chủng vi khuẩn cũng phổ biến và đa dạng hơn. Trong những năm gần đây, tình trạng nhiễm khuẩn cơ xương khớp liên quan đến các thủ thuật y tế được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai có xu hướng tăng lên. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu sau:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nhiễm khuẩn cơ xương khớp liên quan đến thủ thuật y tế được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai.*

2. *Mô tả một số thực hành nguy cơ liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn cơ xương khớp ở các đối tượng trên.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 62 bệnh nhân nhiễm khuẩn cơ xương khớp mà tình trạng nhiễm khuẩn xuất hiện sau một số thủ thuật y tế: tiêm nội khớp, tiêm phần mềm cạnh khớp, tiêm bắp, tiêm cạnh cột sống và một số thủ thuật y học cổ truyền tại các tuyến y tế được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 07/2021 đến tháng 03/2022.

a. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm

khuyết khớp và phần mềm theo tiêu chuẩn sau:

+ Tiêu chuẩn Newman chẩn đoán nhiễm khuẩn khớp khi có một trong 4 tiêu chí sau: 1) Tìm thấy vi khuẩn trong dịch khớp. 2) Tìm thấy vi khuẩn trong máu kết hợp với biểu hiện lâm sàng điển hình cho nhiễm khuẩn khớp. 3) Chọc dịch khớp có mủ kết hợp với biểu hiện lâm sàng điển hình cho nhiễm khuẩn khớp khi đã sử dụng kháng sinh điều trị trước đó, không có tình thể và không có chẩn đoán phù hợp khác. 4) Có bằng chứng về mô bệnh học hoặc Xquang của nhiễm khuẩn khớp².

+ Chẩn đoán nhiễm khuẩn phần mềm dựa vào hội chứng nhiễm trùng, sốt, xét nghiệm chỉ số viêm dương tính (số lượng bạch cầu tăng $\geq 12G/L$; tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính tăng $> 75\%$; CRP.hs tăng $> 0,5$ mg/dl và procalcitonin cao $> 0,5$ ng/ml (là ngưỡng procalcitonin được khuyến cáo là có giá trị trong chẩn đoán tình trạng nhiễm khuẩn), có bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa trên xét nghiệm tế bào học hoặc xác định được vi khuẩn gây bệnh bằng nhuộm soi hoặc nuôi cấy dịch, bệnh phẩm lấy từ tổn thương.

- Tình trạng nhiễm khuẩn xuất hiện sau khi bệnh nhân được thực hiện các thủ thuật y khoa.

- Bệnh nhân trên 18 tuổi.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

b. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang. Mỗi đối tượng nghiên cứu đều được hỏi bệnh, khám bệnh theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất

- Hỏi bệnh, khám bệnh nhằm khai thác tiền sử, bệnh sử, các triệu chứng lâm sàng và

các yếu tố nguy cơ, các thực hành nguy cơ gây nên tình trạng NKK.

- Khai thác thông tin cận lâm sàng từ bệnh án điều trị của bệnh nhân.

- Bệnh phẩm được lấy tại Trung tâm Cơ xương khớp hoặc Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai.

- Các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, sinh hóa máu được thực hiện tại Trung tâm huyết học và khoa Hóa sinh bệnh viện Bạch Mai, các giá trị tham chiếu chuẩn theo khuyến cáo.

- Các xét nghiệm nhuộm soi, nuôi cấy dịch khớp, dịch ổ áp xe và máu được thực hiện tại khoa Vi sinh bệnh viện Bạch Mai với giá trị tham chiếu như đã công bố.

- Xét nghiệm về tế bào học và giải phẫu bệnh được thực hiện tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Bạch Mai.

- Các thăm dò hình ảnh như: chụp Xquang, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ được thực hiện tại Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai, siêu âm khớp, phần mềm tại Trung tâm Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu:

Thống kê mô tả, bao gồm giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, min - max, tần số, tỷ lệ phần trăm cho các biến số nghiên cứu. Tất cả các số liệu thống kê được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu trên 62 bệnh nhân nhiễm khuẩn cơ xương khớp liên quan đến thủ thuật y tế điều trị nội trú tại Trung tâm Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2021 đến tháng 3/2022.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân	N	Trung bình (Min - Max)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	62	60,29 ± 12,29 (22-90)	
Nam/Nữ	62	30/32	48,4/51,6
Thời gian từ lúc có triệu chứng đến lúc nhập viện (ngày)	62	23,68 ± 14,27 (3-60)	
Thời gian từ lúc diễn ra thủ thuật đến lúc có triệu chứng (ngày)	62	10,76 ± 1,23 (1 – 30)	
Thời gian nằm viện trung bình (ngày)	62	11,75 ± 7,5 (2-39)	
Hướng điều trị sau thời gian nằm viện			
+ Ra viện	11		17,7
+ Chuyển tuyến dưới điều trị tiếp	30		48,8
+ Chuyển phẫu thuật	21		33,9

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 60,29 tuổi. Tỷ lệ về giới là gần tương đương nhau. Thời gian nằm viện trung bình là 11,75 ngày; thời gian xuất hiện triệu chứng sau thủ thuật trung bình là 10,76 ngày. Chỉ có 11/62 bệnh nhân (17,7%) bệnh nhân được ra viện điều trị ngoại trú và có 33,9% bệnh nhân phải phẫu thuật.

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

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng của nhóm NC

Đặc điểm	N	Tỷ lệ
Sốt	31	50%
Viêm tại chỗ	49	79%
Tràn dịch khớp	32	51,6%
Xuất hiện ổ áp xe	43	69,4%
Đặc điểm	Trung bình	
Điểm đau VAS	6,37 ± 0,87	
Số vị trí nhiễm trùng	1,76 ± 1,0 (1-8)	
Đặc điểm vị trí (tổng số 109 vị trí)	N	Tỷ lệ(%)
Gối	28	25,7
Cột sống và cơ cạnh sống	36	33
Vị trí khác	45	41,3

Nhận xét: có 50% bệnh nhân bị sốt, đa phần bệnh nhân có phản ứng viêm tại chỗ chiếm 79%, 69,4% hình thành ổ áp xe. Điểm đau trung bình khá cao $6,37 \pm 0,87$ và số lượng vị trí nhiễm trùng dao động từ 1 đến 8 vị trí. Nhiễm trùng thường gặp ở khớp gối (25,7%) và cột sống (33%).

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

Đặc điểm	N	Trung bình	Tỷ lệ (%)
Bạch cầu máu ngoại vi	62		
< 10 G/L	16	14,66 ± 7,17	25,8
≥ 10 G/L	46		72,4
CRP (mg/dl)	62		
< 0,5 mg/dl	2	13,69 ± 12,56	3,2
≥ 0,5 mg/dl	60		96,8
Procalcitonin (ng/ml)	29		
< 0,5 ng/ml	1	4,60 ± 5,55	3,4
≥ 0,5 ng/ml	28		96,6

Nhận xét: có 72,4% bệnh nhân có số lượng bạch cầu $\geq 10\text{G/L}$, đa số bệnh nhân có chỉ số CRP hs tăng. Có 29 bệnh nhân được làm xét nghiệm procalcitonin trong đó có 96,6% tăng $\geq 0,5\text{ ng/ml}$.

Có 51 Bn lấy được bệnh phẩm dịch khớp/ổ áp xe chiếm 82,3%.

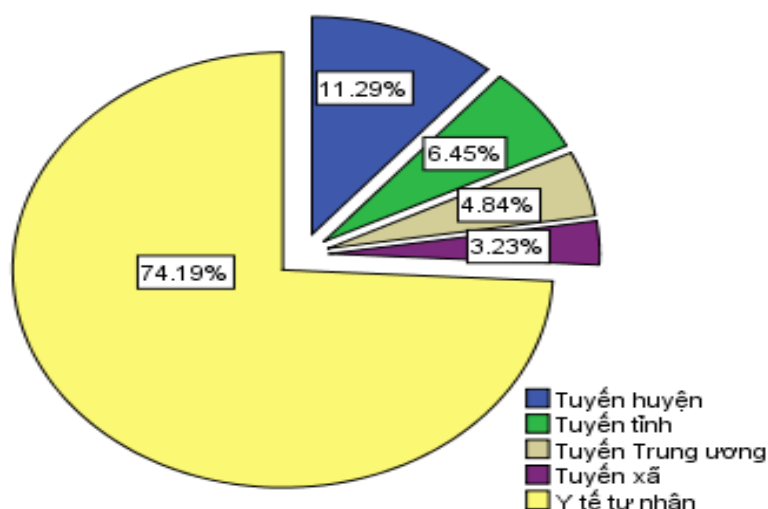
29 Bn (46.8%) được cấy máu với tỷ lệ vi khuẩn dương tính trong máu là 9 BN (chiếm 31%), trong đó 7 BN ra MRSA và 2 BN ra MSSA.

Bảng 4: Đặc điểm cận lâm sàng của dịch khớp/ổ áp xe

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Dịch viêm mủ (giải phẫu bệnh)	48	82,3
Cấy dịch	45	
Dương tính	33	73,3
Âm tính	12	26,7
Vi khuẩn nhuộm soi	45	
Gram (+)	38	84,4
Gram (-)	7	15,6
Vi khuẩn trong dịch	33	
Streptococci	1	3
MRSA	22	66,7
MSSA	5	15,2
Klebsiella	1	3
Staphylococcus ageneus	2	6,1
Pseudomonas aeruginosa	1	3
Burkholderia pseudomali	1	3

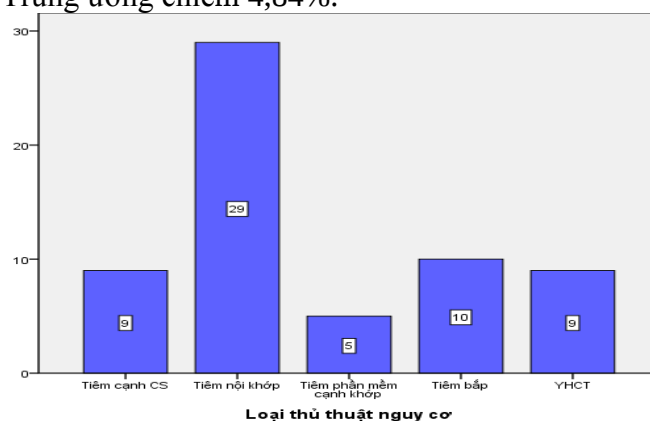
Nhận xét: có 82,3% dịch khớp/ổ áp xe có kết quả tế bào học là dịch viêm mủ. 88,4% vi khuẩn nhuộm soi là gram (+). Vi khuẩn trong dịch gặp chủ yếu là tụ cầu vàng đa kháng (MRSA) chiếm 66,7%.

3.3. Đặc điểm của các thủ thuật y tế có nguy cơ lên tình trạng NKK



Biểu đồ 1: Nơi thực hiện thủ thuật nguy cơ nhiễm khuẩn

Nhận xét: Thủ thuật nguy cơ chủ yếu diễn ra tại y tế tư nhân chiếm 71,19%, có một phần nhỏ diễn ra tại tuyến Trung ương chiếm 4,84%.



Biểu đồ 2: Loại thủ thuật nguy cơ NKK

Nhận xét: Thủ thuật nguy cơ thường gặp nhất là tiêm nội khớp chiếm 29/62 trường hợp (46,6%), ngoài ra thủ thuật YHCT cũng chiếm 1 tỷ lệ 14,5%.

Trong tổng số 62 bệnh nhân, có 43 BN được thực hiện các thủ thuật chuyên biệt của chuyên ngành Cơ xương khớp tại các tuyến đó là: tiêm nội khớp, tiêm phần mềm cạnh khớp và tiêm cạnh cột sống.

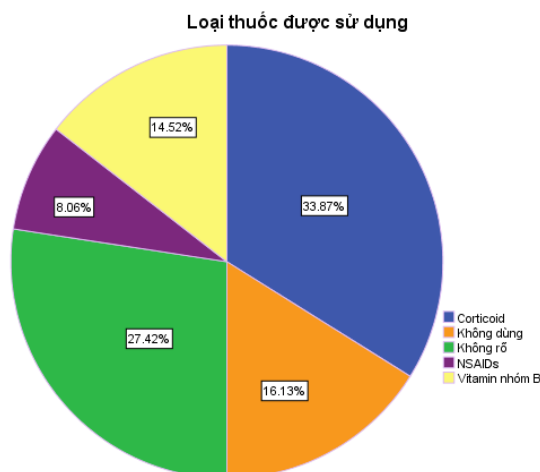
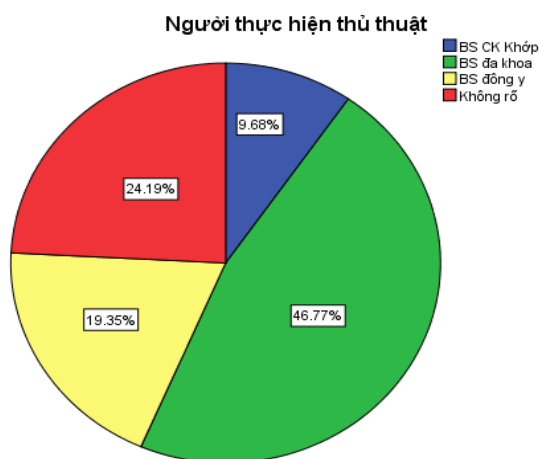
Bảng 5: Đặc điểm của những thủ thuật tiêm khớp và phần mềm cạnh khớp

Đặc điểm	N	Trung bình (Min – Max)
Số vị trí được tiêm	43	1,14 ± 0,41 (1-3)
Số lần tiêm	43	2,91 ± 1,65 (1-8)
Khoảng cách giữa 2 lần tiêm	37	3,84 ± 3,86 (1-20)

Nhận xét: Bệnh nhân được tiêm từ 1 đến 3 vị trí, đa số bệnh nhân tiêm từ 2 vị trí trở lên chiếm 86%. Số lần tiêm trung bình $2,91 \pm 1,65$, nhiều nhất là 8 lần, khoảng cách giữa 2 mũi tiêm trung bình 3,74 ngày.

Nghiên cứu 62 bệnh nhân NKK liên quan đến thủ thuật y tế chúng tôi nhận thấy:

- + Có tỷ lệ cao (77,4%) bệnh nhân có chỉ định tiêm chưa hợp lý
- + Người tiêm và loại thuốc tiêm qua khai thác cũng khác nhau



Nhận xét: Chỉ có 9,68% thủ thuật được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa Cơ Xương khớp đã và đang làm việc tại các bệnh viện có khoa khớp thực hiện, có khoảng ¼ số bệnh nhân không rõ bác sĩ thực hiện thủ thuật cho mình là bác sĩ khoa gì, chuyên môn ra sao. Đa số thuốc được sử dụng là Glucocorticoid nhưng cũng có 27,42% bệnh nhân không hề biết bác sĩ sử dụng thuốc gì tiêm cho mình.

Khi khảo sát về quy trình tiêm nhận thấy:

- + 82,3% cơ sở y tế không có phòng tiêm riêng
- + 30,6% bệnh nhân được sát khuẩn 3 lần bằng cồn iod trước khi tiêm
- + 44,2% bác sĩ hướng dẫn sau thủ thuật: giữ khô sạch vị trí tiêm trong 24h, sau 24h mới được bóc băng dính
- + 58% bệnh nhân không giữ sạch vị trí tiêm trong 24h, đa số bệnh nhân bóc băng

dính trước, cá biệt có 1 bệnh nhân sau tiêm đi lợi ruộng gây nhiễm trực khuẩn Whitmore.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Số lượng bệnh nhân bị nhiễm khuẩn cơ xương khớp liên quan đến thủ thuật y tế ở các tuyến chuyển đến điều trị tại Trung tâm Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai trong 8 tháng qua (07/2021-03/2022) là 62 bệnh nhân, tương đương với nghiên cứu của tác giả Phùng Đức Tâm trong 12 tháng năm 2018 ghi nhận 90 trường hợp NKK do tai biến của tiêm khớp³ và tăng cao hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Minh Hoa trong 6 tháng (từ tháng 9/2010 đến tháng 3/2011) ghi nhận 36 trường hợp nhiễm khuẩn khớp và phần mềm cạnh khớp do tai biến tiêm khớp gây ra⁴. Tuổi trung bình của nhóm NC là

60,29 ± 12,29 với tỷ lệ nam và nữ tương tự như nhau. Kết quả này cũng tương tự kết quả NC của Phòng Đức Tâm năm 2019³.

Các vị trí khớp thường gặp: khớp gối, cột sống và cơ cạnh cột sống (chiếm 25,7% và 33%). Điều này cũng phù hợp với thực hành lâm sàng là bệnh lý tại khớp gối và bệnh lý tại cột sống là khá thường gặp và việc các nhân viên y tế tuyến cơ sở thường lạm dụng các thủ thuật tại các vị trí này làm tăng nguy cơ NKK, điều này tương tự như trong nghiên cứu của Phòng Đức Tâm năm 2018³. Tuy nhiên nhiễm khuẩn khớp có thể xảy ra ở bất cứ vị trí khớp nào nếu thủ thuật được thực hiện không đúng chỉ định và không đúng quy trình.

Các biểu hiện lâm sàng chủ yếu của bệnh nhân nghiên cứu là sưng đau khớp tăng lên sau thủ thuật y tế tại khớp và phần mềm, có thể tràn dịch khớp. Có 50% bệnh nhân có triệu chứng sốt, 69,4% xuất hiện ổ áp xe. Kết quả này có phần cao hơn kết quả của tác giả Phòng Đức Tâm năm 2018. Sự khác biệt này có thể là do trong bối cảnh đại dịch covid 19, bệnh nhân thường lo sợ dịch bệnh nên tự điều trị tại nhà hoặc điều trị tại các tuyến cơ sở, khi có biểu hiện nặng mới nhập viện điều trị. Do vậy với các bệnh nhân sưng đau khớp hoặc phần mềm cạnh khớp các thầy thuốc lâm sàng phải hỏi kỹ tiền sử can thiệp (tiêm khớp, tiêm phần mềm cạnh khớp, chọc hút dịch khớp, châm cứu, thủy châm vào vùng khớp...) và cần phải làm đầy đủ các xét nghiệm về dịch khớp cần thiết để xác định chẩn đoán tình trạng nhiễm khuẩn khớp càng sớm càng tốt (xét nghiệm tế bào học, nuôi cấy định danh vi khuẩn, PCR lao..).

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 51 bệnh nhân lấy được bệnh phẩm làm xét nghiệm tế bào học, trong đó chỉ có 82,3% bệnh nhân tế bào xác định chẩn đoán viêm mủ (có các tế bào bạch cầu thoái hoá dạng mủ...); 48 bệnh nhân lấy được bệnh phẩm nuôi cấy, có 33 trường hợp cấy dịch khớp dương tính trong đó 22 trường hợp cấy ra tụ cầu vàng đa kháng MRSA (chiếm 66,7%). Như vậy, tụ cầu vàng chính là chủng vi khuẩn thường gặp trong bệnh lý nhiễm khuẩn cơ xương khớp, đặc biệt nhiễm khuẩn liên quan đến một số thủ thuật y tế. Và đặc biệt tình trạng nhiễm tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) ngày càng tăng cao trở thành thách thức trong điều trị cho bệnh nhân NKK.

4.2. Các thực hành nguy cơ có ảnh hưởng đến tình trạng NKK

Theo Cynthia P cho thấy tiêm khớp và tiêm phần mềm cạnh khớp là một biện pháp hiệu quả, an toàn trong điều trị một số bệnh khớp và hầu như tai biến nhiễm khuẩn rất hiếm gặp⁵. Tuy nhiên trong hoàn cảnh thực hành lâm sàng hiện nay của các y tế cơ sở và y tế tư nhân ở nước ta thì tình trạng này lại gặp khá nhiều gây nhiều hậu quả nghiêm trọng cho người bệnh. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy có một tỷ lệ cao (77,4%) bệnh nhân được chỉ định tiêm khớp và phần mềm cạnh khớp chưa hợp lý. Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu trước đây của tác giả Trần Thị Minh Hoa (56 %) khá nhiều⁴. Điều này cho thấy một thực trạng thực hành lâm sàng đáng báo động về kiến thức cơ bản bệnh lý xương khớp, các nhân viên y tế cơ sở và tư nhân còn chưa nắm được các chỉ định, chống chỉ định của tiêm nội khớp.

Trong khi ở tuyến Trung ương nơi có đủ điều kiện về kiến thức và cơ sở vật chất vẫn có 3 bệnh nhân bị nhiễm khuẩn khớp sau thủ thuật trong đó có bệnh nhân đã bóc băng dán sau tiêm trước thời gian yêu cầu của bác sỹ (do làm ướt băng, do không biết là phải giữ băng trong 24 giờ), điều này cho thấy chúng ta cần phải tuân thủ nguyên tắc vô trùng rất chặt chẽ trong quá trình trước, trong và sau khi làm thủ thuật. Có 74,19% bệnh nhân có tai biến nhiễm khuẩn khớp sau các thủ thuật y tế tại các cơ sở y tế tư nhân. Từ đó cho thấy tình trạng lạm dụng các phương pháp điều trị tại chỗ của các cán bộ y tế khi chưa có đủ các kiến thức cơ bản trong chẩn đoán, chỉ định và thực hiện thủ thuật này tại các cơ sở y tế không đủ điều kiện vô khuẩn. Hơn nữa do không nắm được quy trình tiêm khớp và phần mềm cạnh khớp, nên nhiều trường hợp cán bộ y tế đã tiến hành tiêm corticoid tại chỗ quá nhiều lần (trung bình 2,9 lần) trong một thời gian ngắn (trung bình 3,8 ngày/1 mũi tiêm) tại một vị trí khớp hoặc phần mềm cạnh khớp, cá biệt có 1 bệnh nhân được chỉ định tiêm khớp đến 8 lần trong vòng 2 tháng, chính điều này đã làm gia tăng nguy cơ nhiễm khuẩn khớp, tổn thương phần mềm tại vị trí tiêm của các bệnh nhân nghiên cứu.

Bên cạnh đó, việc sử dụng thuốc tiêm cũng không thực sự chính xác, có đến 27,42% bệnh nhân không hề biết mình được tiêm thuốc gì. Ngoài các thủ thuật chuyên khoa cơ xương khớp, các thủ thuật y học cổ truyền như: châm cứu, cấy chỉ cũng tiềm ẩn nhiều nguy cơ gây nên tình trạng nhiễm khuẩn tại vị trí thủ thuật. Trong NC của chúng tôi có 9 bệnh nhân (14,5%) bị NKK liên quan đến các thủ thuật YHCT. Điều này

cũng được nhắc đến trong NC phân tích năm 2010 của tác giả Patrick CY Woo và CS nhận thấy có 52 trường hợp nhiễm khuẩn sinh mủ được cho là có liên quan tới châm cứu.⁶

Ngoài ra, các yếu tố có ảnh hưởng đến thực trạng NKK liên quan tới thủ thuật tiêm khớp và phần mềm cạnh khớp là vấn đề vô trùng tại phòng tiêm và dọn dò sau tiêm. Trong NC của chúng tôi nhận thấy đa số cơ sở y tế không có phòng tiêm riêng, chỉ có khoảng 30,6% bệnh nhân được sát khuẩn 3 lần bằng cồn iod trước khi tiêm. Sau khi tiêm, có 44,2% được bác sỹ hướng dẫn bệnh nhân quy trình giữ sạch vị trí tiêm nhưng chỉ có 42% trong số đó giữ khô sạch vị trí tiêm và bóc băng dính sau 24h. Những điều này cũng được nhắc đến trong NC của Ärzteblatt năm 2012⁷ và NC của Ross KM năm 2017⁸. Như vậy, vai trò của nhân viên y tế và cơ sở y tế rất quan trọng làm giảm nguy cơ NKK. Bên cạnh đó, việc bệnh nhân tuân thủ hướng dẫn sau tiêm cũng góp phần giảm thiểu nguy cơ này.

V. KẾT LUẬN

1. Số bệnh nhân nhiễm khuẩn cơ xương khớp liên quan đến thủ thuật y tế được thống kê trong 8 tháng (từ tháng 7/2021 đến tháng 3 năm 2022) được điều trị tại Trung tâm Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai tăng hơn so với các nghiên cứu ở thời điểm trước: 62 bệnh nhân. Trong đó, 74,19% thủ thuật được thực hiện ở tuyến y tế tư nhân và chỉ có 9,66% thủ thuật được thực hiện bởi bác sỹ chuyên khoa khớp. Có 45 bệnh nhân lấy được bệnh phẩm nuôi cấy, 33 bệnh nhân nuôi cấy bệnh phẩm tìm được nguyên nhân, đa số

là do tụ cầu vàng kháng methicillin – MRSA (66,7%).

2. Nguyên nhân chủ yếu của tình trạng nhiễm khuẩn là do chỉ định chưa hợp lý (77,4%), không rõ loại thuốc sử dụng (27,4%); 82,3% cơ sở y tế không có phòng tiêm riêng, chỉ có 30,6% bệnh nhân được sát khuẩn 3 lần bằng cồn iod trước khi tiêm và 44,2% bác sĩ hướng dẫn sau thủ thuật: giữ khô sạch vị trí tiêm trong 24h. Bên cạnh đó, một phần nguy cơ do bệnh nhân gây ra với 58% bệnh nhân không tuân theo hướng dẫn sau tiêm: bóc băng dính sớm, không giữ sạch vị trí tiêm.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Nhằm hạn chế tình trạng nhiễm khuẩn cơ xương khớp liên quan đến một số thủ thuật y tế tại các tuyến cơ sở cần phải có chế tài về mặt pháp lý có thể kiểm soát được điều kiện thực hiện thủ thuật. Thủ thuật tiêm nội khớp và phần mềm cạnh khớp phải được thực hiện bởi các bác sĩ được đào tạo về chuyên ngành cơ xương khớp, có chứng chỉ thực hành tiêm khớp và chỉ được thực hiện ở các cơ sở y tế có đủ điều kiện vật chất, đặc biệt đảm bảo vô trùng. Các thủ thuật khác như tiêm bắp, y học cổ truyền cũng cần hạn chế và được thực hiện đảm bảo nguyên tắc vô khuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Quý Châu và C.** Bệnh Học Nội Khoa. Vol 2.
2. **Newman JH.** Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis.* 1976;35(3):198-205. doi:10.1136/ard.35.3.198
3. **Phùng Đức Tâm.** Biến chứng nhiễm khuẩn do tiêm khớp và tiêm phần mềm cạnh khớp tại tuyến dưới được chẩn đoán và điều trị tại khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai. *Tạp Chí Học Việt Nam Tháng 5.* 2019;478(Số đặc biệt):191-197.
4. **Trần Thị Minh Hoa.** Biến chứng nhiễm khuẩn do tiêm khớp và tiêm phần mềm cạnh khớp tại tuyến dưới được chẩn đoán và điều trị tại khoa Khớp bệnh viện Bạch mai (9/2010-3/2011). *Tạp Chí Học Việt Nam.* 2011;7(383):91-99.
5. **Peterson C, Hodler J.** Adverse events from diagnostic and therapeutic joint injections: a literature review. *Skeletal Radiol.* 2011;40(1):5-12. doi:10.1007/s00256-009-0839-y
6. **Woo PCY, Lin AWC, Lau SKP, Yuen KY.** Acupuncture transmitted infections. *BMJ.* 2010;340:c1268. doi:10.1136/bmj.c1268
7. **Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches.** Septic and Aseptic Complications of Corticosteroid Injections (15.06.2012). *Deutsches Ärzteblatt.* Accessed March 18, 2022. <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=126608>
8. **Ross KM, Mehr JS, Carothers BL, et al.** Bacterial septic arthritis infections associated with intra-articular injection practices for osteoarthritis knee pain -New Jersey, 2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019; 40(9):1013-1018. doi:10.1017/ice.2019.168