

Predictors and outcomes of high-flow nasal cannula failure following extubation: A multicentre observational study. *Ann Acad Med Singapore*, 50(6), 467–473.

6. **Phan Thị Lan Hương (2020)**, Áp dụng bảng điểm Hacor để dự đoán kết quả thành công của thở máy không xâm nhập trong suy hô hấp cấp, Luận văn Thạc sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội.
7. **Duan J., Wang S., Liu P., et al. (2019)**. Early

prediction of noninvasive ventilation failure in COPD patients: derivation, internal validation, and external validation of a simple risk score. *Ann Intensive Care*, 9(1), 108.

8. **Roca O., Caralt B., Messika J., et al. (2019)**. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 199(11), 1368–1376.

ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG VWF Ở BỆNH NHÂN VON WILLEBRAND TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Đào Thị Thiết¹, Trần Thị Kiều My^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hoạt tính của yếu tố von Willebrand ở bệnh nhân von Willebrand di truyền tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 40 bệnh nhân chẩn đoán von Willebrand (vWD) di truyền tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương. **Kết quả:** Nồng độ hoạt tính gắn GPIb (vWF: Act) và gắn collagen đều giảm ở đối tượng nghiên cứu, cao nhất ở type 1 và thấp nhất ở type 3. Tỷ lệ vWF CB/Ag và vWF Act/Ag ở bệnh nhân type 2 thấp hơn so với type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. 100% bệnh nhân type 2 có tỷ lệ vWF Act/Ag giảm, trong đó 20% có vWF CB/Ag bình thường. Tỷ số vWF: CBA và vWF: Act có mối tương quan chặt chẽ với $r^2 = 0,773$

Từ khóa: bệnh von Willebrand, hoạt tính von Willebrand, von Willebrand gắn collagen

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF vWF FUNCTION TESTS IN PATIENTS WITH VON WILLEBRAND DISEASE AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: To evaluate functions of von Willebrand factor in patients with hereditary von Willebrand disease in NIHBT. **Method:** This prospective study included 40 patients with hereditary vWD in NIHBT. **Results:** Both Collagen-binding activity and von Willebrand activity determined with HaemosIL reduced in all patients and the levels were highest in type 1 and lowest in type 3. vWF CB/Ag and vWF Act/Ag ratio of vWD type 2 were significantly lower compared to type 1 ($p < 0,001$). All patients with vWD type 2 had low ratio of Act/Ag, 20% of them had

normal CB/Ag ratio. Activities determined with HaemosIL correlated with collagen-binding ($r^2 = 0,774$, $p < 0.0001$)

Keywords: von Willebrand disease, von Willebrand Activity, Collagen binding

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Von Willebrand (vWD) là bệnh lý ưa chảy máu di truyền phổ biến nhất trên thế giới, ước tính ảnh hưởng đến khoảng 1% dân số thế giới. Chẩn đoán xác định cũng như phân loại bệnh von Willebrand cần kết hợp nhiều phương pháp xét nghiệm phức tạp.^{1,2}

Xét nghiệm yếu tố von Willebrand (vWF) bao gồm đánh giá kháng nguyên và chức năng là những xét nghiệm không thể thiếu trong chẩn đoán vWD, trong đó có chức năng gắn với GPIb của tiểu cầu và chức năng gắn collagen (vWF: CB)³. Mặc dù 2 chức năng này là độc lập, tuy nhiên trong các hướng dẫn chẩn đoán vWD hiện nay, chủ yếu vẫn tập trung vào xét nghiệm đánh giá chức năng gắn GPIb của tiểu cầu. Hiện nay có nhiều phương pháp đánh giá khả năng gắn GPIb tiểu cầu, từ phương pháp sử dụng tiểu cầu và ristocetin (vWF: RCo) đến các phương pháp sử dụng các mảnh GPIb của tiểu cầu tái tổ hợp (vWF: GPIbM), dùng kháng thể đặc hiệu với vị trí gắn với GPIb của tiểu cầu trên phân tử vWF (vWF: Ab, vWF Act). Trong đó, xét nghiệm vWF Act áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi đã được chứng minh có tương quan chặt chẽ với các xét nghiệm đánh giá chức năng gắn GPIb và có thể thay thế cho các xét nghiệm như vWF: RCo hoặc xét nghiệm gắn GPIb bằng ELISA⁴. Xét nghiệm đánh giá khả năng gắn collagen (vWF: CB) đã chứng được vai trò của nó qua nhiều nghiên cứu trên thế giới, đặc biệt có ứng dụng trong phân loại von Willebrand⁵.

Hiện nay tại Việt Nam, xét nghiệm chẩn đoán von Willebrand chỉ gồm có xét nghiệm kháng

¹Viện Huyết học Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thiết

Email: daothiet.nihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

nguyên và chức năng gắn GPIb. Trong nghiên cứu này, Viện Huyết học Truyền máu Trung ương là nơi đầu tiên thực hiện xét nghiệm vWF: CB trên nhóm bệnh nhân vWD tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 40 bệnh nhân chẩn đoán vWD khám và điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ bao gồm 40 bệnh nhân chẩn đoán von Willebrand di truyền tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Khám, thu thập các thông tin bệnh nhân như tuổi, giới, thể bệnh, xuất huyết.

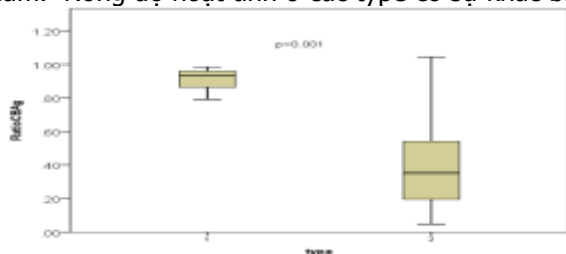
Mẫu xét nghiệm là máu toàn phần được chống đông bằng natri citrate 3,2% sau đó ly tâm với tốc độ 1500g/phút trong 15 phút. Định lượng kháng nguyên yếu tố von Willebrand (vWF: Ag) sử dụng các hạt latex gắn kháng thể đặc hiệu với vWF và xét nghiệm liên quan đến chức năng gắn GPIb tiểu cầu (vWF activity: Act) với các hạt latex được gắn kháng thể đặc hiệu với vị trí gắn với GPIb trên phân tử vWF, 2 xét nghiệm này được thực hiện trên máy xét nghiệm

3.2. Đặc điểm xét nghiệm yếu tố von Willebrand

Bảng 2: Nồng độ yếu tố von Willebrand của đối tượng nghiên cứu (n = 40)

Chỉ số xét nghiệm vWF	Trung bình ± SD	Type 1 (n=3)	Type 2 (n = 15)	Type 3 (n = 22)	p
VWF: Ag (%)	16,6 ± 19,7 (0 – 72)	38,7 ± 3,6 (35,5 – 42,7)	33,6 ± 17,9 (8,0 – 72,1)	1,9 ± 1,5 (0 – 5,0)	P(1)(2)>0,05 P(1)(3)<0,05 P(2)(3)<0,05
VWF: Act (%)	5,16 ± 9,5 (0 – 36,9)	32,8 ± 6,7 (25 – 36)	5,9 ± 6,8 (0 – 22)	0,5 ± 1,1 (0 – 3,2)	P(1)(2)<0,05 P(1)(3)<0,05 P(2)(3)<0,05
VWF: CB (%)	7,1 ± 10,6 (0 – 40)	35,2 ± 6,3 (28,1 – 40)	11,1 ± 7,1 (1,5 – 24,5)	0,6 ± 1,6 (0 – 7,7)	P(1)(2)<0,05 P(1)(3)<0,05 P(2)(3)<0,05

Nhận xét: Trung bình nồng độ vWF (kháng nguyên và hoạt tính) của nhóm nghiên cứu đều giảm. Nồng độ hoạt tính ở các type có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



đông máu tự động ACL-TOP 750. Xét nghiệm đánh giá chức năng gắn collagen vWF: CB thực hiện bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang trên hệ thống máy HemosIL-Acustar.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

Một số tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh von Willebrand²

Ngưỡng cut – off nồng độ yếu tố von Willebrand: 50%²

Tỷ lệ v WF: CB/Ag và v WF Act/Ag ≥ 0,7: Bình thường²

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=40)

Đặc điểm	Kết quả
Cỡ mẫu	40
Tuổi	21,5 ± 14,9 (2 – 68)
Giới	Nam/Nữ: 19 (47,5%)/ 21 (52,5%)
Type vWD: 1	3 (7,5%)
2	15 (37,5%)
3	22 (55%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu 21,5 ± 14,9, tỷ lệ nữ/nam là 0,9; Bệnh nhân type 3 chiếm tỷ lệ cao nhất.

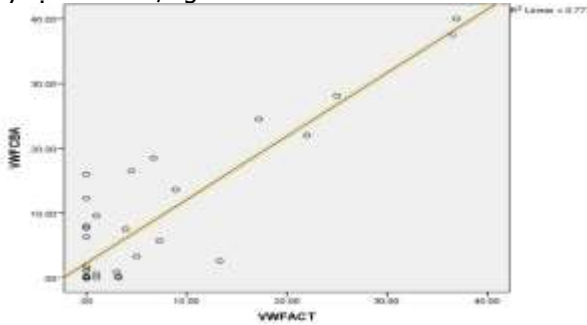
Biểu đồ 1: Tỷ lệ vWF CB/Ag và vWF Act/Ag ở bệnh nhân type 1 và type 2

Nhận xét: Tỷ lệ vWF CB/Ag và vWF Act/Ag ở bệnh nhân type 2 thấp hơn so với type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3: Đặc điểm phân bố tỷ lệ vWF CB/Ag và vWF Act/Ag ở bệnh nhân type 2 (n=15)

Act/Ag \ CB/Ag	CB/Ag <0,7	CB/Ag >0,7	Tổng
Act/Ag <0,7	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)
Act/Ag >0,7	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Nhận xét: Tất cả các bệnh nhân đều giảm tỷ lệ Act/Ag, trong đó 80% trường hợp có giảm tỷ lệ vWF: CB/Ag



Biểu đồ 2: Môi trường quan giữa vWF: CBA và vWF: Act

Nhận xét: vWF: CB và vWF: Act có mối tương quan chặt chẽ với $r^2 = 0,773$

IV. BÀN LUẬN

Von Willebrand là một glycoprotein có cấu trúc phức tạp, đóng vai trò quan trọng trong quá trình dính của tiểu cầu với collagen của thành mạch khi bị tổn thương⁶.

Giảm số lượng và chức năng của yếu tố von Willebrand dẫn đến bệnh von Willebrand. Dựa vào đặc điểm bất thường, vWD được phân loại thành 3 type, trong đó type 1 và 3 liên quan đến giảm số lượng, type 2 do bất thường chức năng. Trong vWD type 2, dựa vào các đặc điểm bất thường chức năng của vWF, type 2 được phân thành 2A, 2B, 2M, 2N¹.

Chẩn đoán cũng như phân loại bệnh von Willebrand cần kết hợp nhiều kỹ thuật xét nghiệm phức tạp và các hướng dẫn vẫn liên tục được nghiên cứu và cập nhật để khả năng chẩn đoán được chính xác hơn. Trong các kỹ thuật xét nghiệm hiện nay, xác định kháng nguyên và chức năng của vWF là kỹ thuật không thể thiếu trong chẩn đoán vWD³.

Trong nghiên cứu này, 2 chức năng của vWF được đánh giá là khả năng gắn với GPIIb của tiểu cầu gián tiếp sử dụng phương pháp miễn dịch gắn hạt latex và chức năng gắn collagen (CB) bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang.

Với đối tượng nghiên cứu là 40 bệnh nhân được chẩn đoán vWD, trong độ tuổi trung bình $21,5 \pm 14,9$ tuổi, bệnh phân bố đồng đều ở cả nam và nữ. Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm di truyền bệnh vWD do đột biến gen nằm trên NST thường¹. Trong 40 bệnh nhân tỷ lệ bệnh nhân type 3 chiếm tỷ lệ cao nhất (55%) trong khi đó bệnh nhân type 1 chỉ chiếm 7,5%. Tỷ lệ phân bố thể bệnh của chúng tôi khác với các nghiên cứu đã công bố trên thế giới về thể bệnh vWD, type 1 chiếm tỷ lệ cao nhất. Sự khác biệt đó được giải thích do ở tại Việt Nam, hầu hết các bệnh nhân được tiếp cận với chẩn đoán khi có biểu hiện xuất huyết rõ rệt trên lâm sàng trong khi với vWD type 1 biểu hiện lâm sàng khá kín đáo, có những bệnh nhân không có biểu hiện xuất huyết rõ ràng.

Thực hiện xét nghiệm yếu tố von Willebrand bao gồm kháng nguyên vWF, hoạt tính liên quan đến gắn GPIIb (vWF: Act) và khả năng gắn collagen (CB) trên 40 bệnh nhân (bảng 2). Trung bình nồng độ yếu tố von Willebrand giảm ở nhóm đối tượng nghiên cứu, khi phân tích nồng độ yếu tố von Willebrand ở các type, nồng độ vWF giảm dần từ type 1 đến type 3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm của các type vWD: thiếu hụt gần như hoàn toàn yếu tố vWF trong type 3 hoặc thiếu hụt một phần trong type 1 trong khi đó type 2 do bất thường chức năng yếu tố vWF nên nồng độ kháng nguyên vWF của type 2 và type 1 trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nhưng hoạt tính vWF đều giảm rõ rệt ở nhóm bệnh nhân type 2 so với type 1 ($p < 0,05$).

Tỷ số hoạt tính vWF/Ag được sử dụng trong phân loại type 1 và type 2 với ngưỡng cut – off $\geq 0,7$ với type 1 và $< 0,7$ trong type 2. Biểu đồ 1 cho thấy tỷ lệ vWF CB/Ag và vWF Act/Ag ở bệnh nhân type 2 thấp hơn so với type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Để phân loại dưới nhóm vWD type 2 cần phải làm xét nghiệm đánh giá von willebrand multimer để xác định có thiếu hụt von Willebrand trọng lượng phân tử cao hay không. Tuy nhiên, kỹ thuật này thực hiện rất phức tạp, chi phí lớn, khó khăn trong việc triển khai nên vấn đề đặt ra là có thể sử dụng xét nghiệm khác để thay thế xét nghiệm von willebrand multimer hay không³. Nghiên cứu của Veronica khi phân tích trên 574 trường hợp bao gồm 146 người khỏe mạnh, 351 type 1 và 77 type 2 với mục tiêu so sánh vWF: CB và vWF multimer. Tỷ lệ vWF CB/Ag trung bình 1,1 với nhóm multimers bình thường, 0,51 với nhóm có

phân bố multimer bất thường ($p < 0,001$). Với ngưỡng cut off vWF CB/Ag là 0,7, độ nhạy của tỷ lệ này là 99% với bất thường multimer ở nhóm nghiên cứu⁵. Qua nghiên cứu này, các tác giả khuyến nghị có thể dùng vWF CB thay thế cho xét nghiệm đánh giá vWF multimer, tuy nhiên cần thêm những nghiên cứu để đánh giá đầy đủ hơn vai trò của vWF: CB. Theo tác giả Favalaro, vWF: CB có mối tương quan tốt hơn với sự hiện diện của vWF trọng lượng phân tử cao và nên kết hợp vWF CB cùng với xét nghiệm hoạt tính gắn GPIb tiểu cầu trong chẩn đoán. Tỷ lệ vWF CB/Ag bình thường và vWF Act/Ag giảm, khả năng cao do bất thường GPIb trong type 2M; Cả 2 tỷ số này đều giảm thì khả năng do thiếu vWF trọng lượng phân tử cao gặp trong type 2A, 2B⁷.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng tỷ số vWF CB/Ag và vWF Act/Ag trong phân loại vWD type 2. Theo bảng 3, 80% bệnh nhân type 2 có giảm đồng thời vWF CB/Ag và vWF Act/Ag, 3 bệnh nhân (20%) có giảm vWF Act/Ag nhưng vWF CB/Ag bình thường. Đặc điểm xét nghiệm của 3 bệnh nhân này phù hợp với vWD type 2M, tức là có giảm hoạt tính gắn GPIb nhưng không thiếu vWF trọng lượng phân tử cao.

Chức năng gắn collagen và gắn với GPIb tiểu cầu là 2 chức năng độc lập, bất thường 1 trong 2 chức năng thì tiểu cầu đều không thể gắn với collagen thành mạch bị tổn thương.

Biểu đồ 2 cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa vWF CB và vWF Act với r^2 là 0,773. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Christoph Sucker khi phân tích 300 mẫu bệnh nhân, hệ số tương quan giữa 2 chỉ số này là 0,91⁴.

V. KẾT LUẬN

- Nồng độ hoạt tính liên quan đến khả năng gắn GPIb (vWF: Act) và gắn collagen đều giảm ở đối tượng nghiên cứu, cao nhất ở type 1 và thấp

nhất ở type 3.

- Tỷ lệ vWF CB/Ag và vWF Act/Ag ở bệnh nhân type 2 thấp hơn so với type 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

100% bệnh nhân type 2 có tỷ lệ vWF Act/Ag giảm, trong đó 20% có vWF CB/Ag bình thường. Có thể sử dụng kết hợp vWF CB/Ag và vWF Act/Ag trong phân loại vWD type 2.

- vWF: CBA và vWF: Act có mối tương quan chặt chẽ với $r^2 = 0,773$

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ng C, Motto DG, Di Paola J.** Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015;125(13):2029-2037. doi:10.1182/blood-2014-08-528398
2. **James PD, Connell NT, Ameer B, et al.** ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5(1):280-300. doi:10.1182/bloodadvances.2020003265
3. **Favalaro EJ, Pasalic L, Curnow J.** Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology (Phila)*. 2016;48(4):303-318. doi:10.1016/j.pathol.2016.03.001
4. **Sucker C, Senft B, Scharf RE, Zotz RB.** Determination of von Willebrand factor activity: evaluation of the HaemosIL assay in comparison with established procedures. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2006;12(3):305-310. doi:10.1177/1076029606291428
5. **Flood VH, Gill JC, Friedman KD, et al.** Collagen binding provides a sensitive screen for variant von Willebrand disease. *Clin Chem*. 2013;59(4):684-691. doi:10.1373/clinchem.2012.199000
6. **Federici AB.** Current and emerging approaches for assessing von Willebrand disease in 2016. *Int J Lab Hematol*. 2016;38 Suppl 1:41-49. doi:10.1111/ijlh.12540
7. **Favalaro EJ.** Utility of the von Willebrand factor collagen binding assay in the diagnosis of von Willebrand disease. *Am J Hematol*. 2017;92(1):114-118. doi:10.1002/ajh.24556

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA NHỒI MÁU NÃO TÁI PHÁT DO TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Huyền¹, Phan Văn Đức²

TÓM TẮT

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Huyền

Email: huyennguyentk251@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 11.10.2022

Ngày duyệt bài: 21.10.2022

Nhồi máu não tái phát do tổn thương động mạch não giữa gây suy giảm chức năng thần kinh, tăng tỷ lệ tàn phế, tử vong và chi phí điều trị gấp nhiều lần so với nhồi máu não lần đầu. Việc đánh giá các yếu tố nguy cơ đóng vai trò vô cùng quan trọng trong việc dự phòng nhồi máu não tái phát. **Mục tiêu:** Xác định một số yếu tố nguy cơ của nhồi máu não tái phát do tổn thương động mạch não giữa. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 77 bệnh nhân nhồi máu não tái phát do tổn thương