

22,9% NB có kiến thức về dinh dưỡng, còn lại 77,1% NB chưa có kiến thức về dinh dưỡng khi nhập viện.

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo BMI: 48,4% NB khi vào viện bị suy SDD, 48,2% NB bình thường và 3,4% NB bị thừa cân.

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo SGA: 9,5% NB có biểu hiện SDD theo SGA mức độ nặng, 46,6% mức độ vừa và 43,9% biểu hiện bình thường.

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số Albumin: 65,0% NB khi vào viện bị suy SDD, 35% NB bình thường.

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số Protein: 24,2% người bệnh SDD, 75,8% người bệnh bình thường khi vào viện.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế - Chương trình chống Lao Quốc gia** (2018), Báo cáo tổng kết hoạt động chương trình chống lao năm 2018.
2. **WHO** (2013), "Nutritional care and support for patient with tuberculosis 2013", 27.
3. **Van Lettow M** (2004), "Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary

tuberculosis in Malawi", Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2004, 8, tr. 211-7.

4. **Metcalfe N** (2005), "A study of tuberculosis, malnutrition and gender in Sri Lanka", Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 99, tr. 115-119.
5. **Podewils LJ** (2011), "Impact of malnutrition on clinical presentation, clinical course, and mortality in MDR-TB patients", Epidemiol. Infect., 139, tr. 113-20.
6. **Somnath Das, Sukanta Sen, Ankita Debnath và các cộng sự.** (2018), "A study of nutritional assessment of newly diagnosed tuberculosis patients in a tertiary care hospital of Tripura, India", International Journal of Research in Medical Sciences 7, tr. 1382.
7. **Ursula Rufenacht, Maya Ruhlin, Marlene Wegmann và các cộng sự.** (2010), "Nutritional counseling improves quality of life and nutrient intake in hospitalized undernourished patients", Applied nutritional investigation, 26, tr. 53-60.
8. **Nguyễn Thị Thùy Dương** (2017), So sánh một số phương pháp đánh giá tình trạng dinh dưỡng cho người bệnh lao tại Bệnh viện Phổi Thái Bình quý III năm 2017, Bệnh viện Phổi Thái Bình.
9. **Nguyễn Thị Xuân Anh** (2009), "Nghiên cứu BMI của người bệnh lao phổi vào điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế", Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 189-193.

## ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ CHỈ SỐ BẠCH CẦU VÀ NỒNG ĐỘ IL-6 SAU ĐIỀU TRỊ BẰNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO CAR-T PHỐI HỢP VỚI KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG ỨC CHẾ PD-1 TRÊN THỰC NGHIỆM

Nguyễn Thị Hiền Hạnh<sup>1</sup>, Cán Văn Mão<sup>1</sup>, Bùi Khắc Cường<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá ảnh hưởng của liệu pháp tế bào CAR-T phối hợp với kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 đối với các chỉ số bạch cầu và nồng độ IL-6 trên thực nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thực nghiệm, mô tả cắt ngang có đối chứng trên 60 chuột nhắt trắng. Đối tượng nghiên cứu được chia 4 nhóm: Nhóm 1: 0,1ml PBS/IP + 0,1ml PBS/IV/chuột; Nhóm 2: 10<sup>6</sup> tế bào CAR-T /IP + 0.1 ml PBS/IV/chuột; Nhóm 3: 0,1 ml PBS/ IP + Kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 (250µg)/IV/chuột; Nhóm 4: 10<sup>6</sup> tế bào CAR-T /IP + Kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 (250µg)/IV/chuột. Sau tiêm, theo dõi tình trạng toàn thân, đánh giá các chỉ số bạch cầu (Sysmex XN1000, Nhật Bản) và sự thay đổi nồng độ IL-6 trong huyết thanh chuột bằng kỹ thuật ELISA. **Kết quả:** Các chỉ số bạch cầu của các nhóm CAR-T, nhóm Kháng thể đơn dòng ức chế PD-1, nhóm CAR-T + Kháng thể đơn

dòng ức chế PD-1 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p>0,05$ ). Nồng độ IL-6 ở nhóm CAR-T không khác biệt so với nhóm chứng. Nồng độ IL-6 ở nhóm CAR-T + Kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. **Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy liệu pháp tế bào CAR-T đơn lẻ hoặc CAR-T kết hợp với kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 không ảnh hưởng tới các chỉ số bạch cầu và không gây hiệu ứng giải phóng cytokin IL-6 trên động vật thí nghiệm.

**Từ khóa:** CAR-T, PD-1, chỉ số bạch cầu, IL-6

### SUMMARY

#### THE CHARACTERISTICS OF WHITE BLOOD CELL INDICES AND IL-6 CONCENTRATION AFTER TREATMENT BY CAR-T CELLS COMBINED WITH PD-1-INHIBITOR MONOCLONAL ANTIBODIES ON EXPERIMENTAL MODEL

**Objective:** To evaluate the effects of CAR-T cells in combination with PD-1 monoclonal antibody on white blood cell indices and IL-6 concentration in experimental animals. **Materials and methods:** Experimental, descriptive cross-sectional study on 60 Swiss mice. Study subjects were divided into 4 groups:

<sup>1</sup>Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Khắc Cường

Email: buikhaccuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.8.2023

Ngày duyệt bài: 24.8.2023

Group 1: IP Injection of 0.1 ml of PBS + IV Injection of 0.1 ml of PBS/mouse. Group 2: IP Injection of 10<sup>6</sup> CAR-T cells/0.1ml + IV Injection of 0.1ml of PBS/mouse. Group 3 (PD-1): IP Injection 0.1 ml of PBS + IV Injection Kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 (250µg)/0.1ml/mouse. Group 4 (CAR-T + PD-1): IP Injection 10<sup>6</sup> CAR-T cells/0.1ml + IV Injection Kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 (250µg)/0.1ml/mouse. After injection, the mouse's overall status was monitored, Leukocyte indices in the complete blood count were analyzed (Sysmex XN1000, Japan), and serum IL-6 concentration was measured using ELISA method. **Results:** The white blood cell indices in all 3 groups CAR-T, PD-1, and CAR-T combined with PD-1, were comparable with the control group ( $p > 0.05$ ). Serum IL-6 concentration was not different between CAR-T and control group. Serum IL-6 concentration was significant lower in CAR-T group combined with Kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 compared with control group. **Conclusion:** Our data pointed out that CAR-T cell therapy alone or in combination with PD-1 antibody neither affected white blood cell indices nor induced IL-6 release in experimental animals. **Keywords:** CAR-T, PD-1, white blood cell indices, IL-6

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Liều pháp sử dụng tế bào T mang thụ thể kháng nguyên khảm CAR (Chimeric antigen receptors) là hướng mới tiềm năng trong điều trị bệnh bạch cầu cấp. Nguyên tắc của liệu pháp CAR-T trong điều trị ung thư là nhằm tạo ra các tế bào T mang các thụ thể khảm nhân tạo có khả năng nhận biết các kháng nguyên đặc hiệu trên bề mặt tế bào ung thư từ đó kích hoạt khả năng phân giải tế bào ung thư của tế bào T [1]. Đặc biệt, tế bào CAR-T có thể tự tăng sinh và tồn tại lâu dài trong cơ thể để diệt các tế bào ung thư tái phát - một trong những nguyên nhân chính khiến trị liệu ung thư thất bại. Ung thư bạch cầu, còn gọi là ung thư máu hoặc bệnh bạch cầu (Leukemia), là bệnh lý đặc trưng bởi sự tăng cao ác tính số lượng tế bào bạch cầu. Đây là một bệnh lý ác tính, có tiên lượng xấu và rất dễ tử vong. Tiên lượng bệnh được cải thiện đáng kể nếu được phát hiện và điều trị sớm. Bệnh sinh có liên quan đến bất thường và đột biến DNA thúc đẩy sự phát triển, phân chia tế bào, cũng như kéo dài thời gian sống của tế bào bạch cầu. Dẫn đến các tế bào bạch cầu bất thường này sẽ lấn át các tế bào máu khỏe mạnh trong tủy xương, gây suy giảm số lượng và chất lượng các tế bào bạch cầu, tế bào hồng cầu và tiểu cầu khỏe mạnh làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe bệnh nhân [2]. Vì vậy, chẩn đoán sớm và phát triển liệu pháp điều trị mới, hiệu quả là hướng cần ưu tiên để cải thiện tiên lượng bệnh. Năm 2017, cơ quan thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cấp phép cho hai dạng điều trị

sử dụng CAR-T là Kymriah của hãng Novartis cho điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em và Yescarta của hãng Kite Pharma cho các bệnh nhân u lympho không Hodgkin ở người lớn [3]. Gần đây, tín hiệu PD-1 được cho là tác nhân đối kháng gây suy giảm hiệu quả điều trị của CAR-T. Việc kết hợp tế bào CAR-T với kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 là một liệu pháp đầy hứa hẹn, có tiềm năng đưa lại hiệu quả điều trị tốt [4]. Mặc dù, hiệu quả điều trị của liệu pháp CAR-T rất rõ ràng và đã được cấp phép trên thế giới, việc ứng dụng liệu pháp này ở Việt Nam chưa khả thi do giá thành cao và yêu cầu phải chuẩn bị mới. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá ảnh hưởng của liệu pháp tế bào CAR-T phối hợp với kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 đối với các chỉ số bạch cầu và nồng độ IL-6 trên thực nghiệm để có cơ sở cho việc phát triển kỹ thuật này và ứng dụng trong điều trị ung thư bạch cầu trên người.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu

**2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.** Chuột nhắt trắng, cân nặng 30g ± 5g, do Ban cung cấp động vật thí nghiệm, Học viện Quân y cung cấp đủ tiêu chuẩn thí nghiệm, số lượng 60 con.

### 2.1.2. Nguyên vật liệu nghiên cứu

- Tế bào CAR-T mang thụ thể khảm kháng CD19 là sản phẩm của đề tài mã số KC 10.39/16-20.

- Kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 (Keytruda 25mg/mL - Hoa Kỳ)

- Môi trường nuôi cấy tế bào RPMI-1640, huyết thanh bào thai bò (FBS - fetal bovin serum) 10%; dung dịch penicillin và streptomycin 1%.

- Máy phân tích huyết học XN1000, hãng Sysmex, Nhật Bản.

- Bộ kit ELISA định lượng IL-6 được cung cấp bởi MyBioSource.

- Các vật tư tiêu hao cần thiết phục vụ cho nuôi cấy tế bào: Chai nuôi cấy tế bào, pipet, chai đựng môi trường, lọc vi khuẩn 0,45 µm (ATCC, Hoa Kỳ).

- Hệ thống phòng thí nghiệm phục vụ nuôi cấy tế bào: Phòng sạch, tủ ấm CO<sub>2</sub>, kính hiển vi soi ngược, máy ly tâm, tủ mát 4°C, tủ âm - 20°C, - 80°C, bình chứa Nitơ lỏng.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**\*Thiết kế nghiên cứu:** thực nghiệm, mô tả cắt ngang có đối chứng.

Chuột nhắt trắng, số lượng 60 con được chia làm 4 nhóm, mỗi nhóm 15 con:

- Nhóm 1 (chứng): Tiêm 0,1 ml PBS/chuột

đường phúc mạc + Tiêm 0,1 ml PBS/chuột đường tĩnh mạch đuôi.

- Nhóm 2 (CAR-T): Tiêm  $10^6$  tế bào CAR-T/0,1ml/chuột đường phúc mạc + Tiêm 0,1 ml PBS/chuột đường tĩnh mạch đuôi.

- Nhóm 3 (PD-1): Tiêm 0,1 ml PBS/chuột đường phúc mạc + Tiêm kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 (250 $\mu$ g)/0,1ml/chuột đường tĩnh mạch đuôi.

- Nhóm 4 (CAR-T + PD-1): Tiêm  $10^6$  tế bào CAR-T/0,1ml/chuột đường phúc mạc + Tiêm kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 (250 $\mu$ g)/0,1ml/chuột đường tĩnh mạch đuôi.

**\*Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:**

- Tình trạng chung của chuột.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm chỉ số bạch cầu của các nhóm nghiên cứu**

Chỉ số	Nhóm 1 (chứng, n=15)	Nhóm 2 (CAR-T, n=15)	Nhóm 3 (PD-1, n=15)	Nhóm 4 (CAR-T+PD-1, n=15)	P
Số lượng BC (G/l)	5,09 $\pm$ 1,00	6,16 $\pm$ 1,93	6,03 $\pm$ 2,81	5,33 $\pm$ 2,45	>0,05
Số lượng BC đoạn trung tính (G/l)	0,78 $\pm$ 0,32	0,82 $\pm$ 0,29	0,99 $\pm$ 0,62	0,64 $\pm$ 0,32	>0,05
Tỷ lệ BC đoạn trung tính (%)	15,60 $\pm$ 6,22	14,24 $\pm$ 5,61	16,92 $\pm$ 6,69	14,04 $\pm$ 7,02	>0,05
Số lượng BC lympho (G/l)	4,26 $\pm$ 0,93	5,28 $\pm$ 1,81	4,88 $\pm$ 2,47	4,63 $\pm$ 2,35	>0,05
Tỷ lệ BC lympho (%)	83,52 $\pm$ 6,25	84,71 $\pm$ 5,94	79,12 $\pm$ 12,60	85,01 $\pm$ 7,38	>0,05
Số lượng tuyệt đối BC mono (G/l)	0,03 (0,02 - 0,04)	0,03 (0,01 - 0,04)	0,03 (0,02 - 0,05)	0,01 (0,01 - 0,03)	>0,05
Tỷ lệ phần trăm BC mono (%)	0,5 (0,4 - 0,7)	0,4 (0,2 - 0,6)	0,4 (0,3 - 1,0)	0,4 (0,1 - 0,5)	>0,05

**Nhận xét:** Sau 4 tuần tiêm tế bào CAR-T và kháng thể đơn dòng ức chế PD-1, các chỉ số số lượng bạch cầu, số lượng và tỷ lệ phần trăm bạch cầu đoạn trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu mono ở cả 3 nhóm tiêm CAR-T, kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 và CAR-T kết hợp với Kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 tương tự nhóm chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Các nhóm tiêm CAR-T, kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 cũng không có sự khác biệt về các chỉ số số lượng bạch cầu, số lượng và tỷ lệ phần trăm bạch cầu đoạn trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu mono so với nhóm tiêm kết hợp CAR-T và kháng thể đơn dòng ức chế PD-1. Như vậy, điều trị bằng CAR-T và kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 không làm biến đổi các chỉ số bạch cầu trên chuột.

**Bảng 2. Nồng độ cytokin IL-6 của các nhóm nghiên cứu**

Chỉ số	n	IL-6 (pg/mL)	p
		Trung vị	
Nhóm 1 (chứng)	15	129,01 (93,52 - 158,32)	P (1)(2) > 0,05

- Đánh giá số lượng bạch cầu, số lượng tuyệt đối và tỷ lệ phần trăm các thành phần bạch cầu.

- Đánh giá nồng độ cytokin IL-6 trong huyết thanh chuột ở các nhóm bằng kỹ thuật ELISA.

Các thông số được kiểm tra ở các thời điểm sau 4 tuần tiêm tế bào CAR-T và kháng thể đơn dòng ức chế PD-1.

**2.3. Xử lý thống kê:** Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 để so sánh trung bình của các nhóm bằng phân tích phương sai ANOVA một chiều (nếu số liệu phân bố chuẩn) và phân tích Kruskal-Wallis (phân bố không chuẩn) và so sánh Post hoc test bằng kiểm định Tukey HSD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

Nhóm 2 (CAR-T)	15	97,32 (86,03 - 141,41)	P (1)(3) < 0,001 P (1)(4) < 0,005
Nhóm 3 (PD-1)	15	86,03 (82,34 - 93,52)	P (2)(4) > 0,05 P (3)(4) > 0,05
Nhóm 4 (CAR-T+PD-1)	15	89,75 (86,03 - 97,32)	

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 2 cho thấy sau 4 tuần tiêm tế bào CAR-T, kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 thì xét nghiệm nồng độ IL-6 trong máu chuột ở nhóm CAR-T không có sự khác biệt so với nhóm chứng. Nhóm CAR-T kết hợp với kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 nồng độ IL-6 giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3. Môi tương quan giữa nồng độ cytokin IL-6 với các chỉ số bạch cầu nhóm chứng**

Chỉ số	IL-6 (pg/mL)	
	r*	p*
Số lượng bạch cầu (G/l)	0,054	> 0,05
Số lượng tuyệt đối BC đoạn trung tính (G/l)	-0,043	> 0,05

Tỷ lệ phần trăm BC đoạn trung tính (%)	-0,145	> 0,05
Số lượng tuyệt đối BC lympho (G/l)	0,052	> 0,05
Tỷ lệ phần trăm BC lympho (%)	0,097	> 0,05
Số lượng tuyệt đối BC mono (G/l)	0,213	> 0,05

Tỷ lệ phần trăm BC mono (%)	0,286	> 0,05
-----------------------------	-------	--------

\* Tương quan Spearman

**Nhận xét:** Không thấy có mối tương quan giữa nồng độ cytokin IL-6 với các chỉ số số lượng bạch cầu và số lượng tuyệt đối, tỷ lệ phần trăm các thành phần bạch cầu của nhóm chúng.

**Bảng 4. Mối tương quan giữa nồng độ cytokin IL-6 với các chỉ số bạch cầu ở các nhóm điều trị**

Chỉ số	Nhóm					
	CAR-T (n=15)		Nhóm PD-1 (n=15)		Nhóm CAR-T + PD-1 (n=15)	
	r*	p*	r*	p*	r*	p*
Số lượng bạch cầu (G/l)	0,236	> 0,05	-0,007	> 0,05	-0,325	> 0,05
Số lượng tuyệt đối BC đoạn trung tính (G/l)	-0,052	> 0,05	-0,291	> 0,05	-0,32	> 0,05
Tỷ lệ phần trăm BC đoạn trung tính (%)	-0,266	> 0,05	-0,496	> 0,05	-0,094	> 0,05
Số lượng tuyệt đối BC lympho (G/l)	0,284	> 0,05	0,045	> 0,05	-0,274	> 0,05
Tỷ lệ phần trăm BC lympho (%)	0,266	> 0,05	0,432	> 0,05	0,074	> 0,05
Số lượng tuyệt đối BC mono (G/l)	0,048	> 0,05	-0,035	> 0,05	-0,139	> 0,05
Tỷ lệ phần trăm BC mono (%)	-0,106	> 0,05	0,015	> 0,05	-0,221	> 0,05

\* Tương quan Spearman

**Nhận xét:** Không thấy có mối tương quan giữa nồng độ cytokin IL-6 với các chỉ số bạch cầu ở nhóm điều trị CAR-T và kháng thể đơn dòng ức chế PD-1.

**IV. BÀN LUẬN**

CAR-T là liệu pháp điều trị ung thư mới, hiệu quả tốt ức chế nhiều loại ung thư thuộc hệ thống tạo máu. Nhiều thể hệ CAR-T đang được nghiên cứu và phát triển, tuy nhiên an toàn cho người bệnh quan trọng ngang bằng với hiệu quả điều trị của nó. Một rào cản đối với việc sử dụng rộng rãi liệu pháp tế bào CAR-T là độc tính, chủ yếu hội chứng giải phóng cytokine (CRS) và nhiễm độc thần kinh. Biểu hiện của CRS bao gồm sốt, hạ huyết áp, thiếu oxy, rối loạn chức năng cơ quan, giảm bạch cầu, rối loạn đông máu và tăng bạch cầu lympho [5], [6]. Trước khi tiến hành các đánh giá tác dụng kháng ung thư, cần kiểm tra độc tính trên mô hình thực nghiệm. Thí nghiệm của chúng tôi cho thấy các chỉ số bạch cầu trên chuột ở các nhóm điều trị bằng CAR-T, nhóm điều trị phối hợp CAR-T và kháng thể kháng PD-1 và nhóm chúng là tương đương. Kết quả không cho thấy bất kỳ tác dụng phụ của CAR-T và kháng thể kháng PD-1 lên các chỉ số về bạch cầu.

Viêm hệ thống là tác dụng không mong muốn phổ biến, thường gặp của liệu pháp CAR-T. Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống là các dấu hiệu lâm sàng tạo ra do kích hoạt toàn bộ hệ thống miễn dịch của cơ thể. Nói cách khác, nó là một phản ứng viêm thông thường, là một đáp ứng của cơ thể đối với các tổn thương không đặc

hiệu như kích thích hoá học, chấn thương hoặc là nhiễm trùng. Tiến trình viêm là một tiến trình phức tạp liên quan đến các đáp ứng thể dịch và tế bào, bổ thể, sản xuất các cytokine. Phản ứng viêm trong cơ thể được khởi phát, điều hòa bởi cytokine tiền viêm trong đó có IL-6 [7]. IL-6 được sản xuất trong nhiều loại mô, bao gồm bạch cầu hoạt hóa, các tế bào nội mô và tế bào mỡ, nó giúp điều chỉnh các phản ứng miễn dịch. Tiến hành xét nghiệm đo nồng độ IL-6 trong máu rất hữu ích cho việc chẩn đoán một dấu hiệu kích hoạt hệ thống miễn dịch. Khi điều trị bằng liệu pháp miễn dịch kết hợp kích hoạt các tế bào T để chống ung thư có thể xảy ra hội chứng giải phóng cytokine. Những liệu pháp này kích hoạt một phản ứng viêm miễn dịch quá mức do sự giải phóng các cytokine. Hội chứng giải phóng cytokin thường xuất hiện từ 1 đến 14 ngày sau khi truyền tế bào và có thể kéo dài từ 1 đến 10 ngày [8]. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, sau 4 tuần tiêm tế bào CAR-T, kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 thì xét nghiệm nồng độ IL-6 trong máu chuột ở nhóm CAR-T không có sự khác biệt so với nhóm chúng. Nhóm CAR-T kết hợp với kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 nồng độ IL-6 giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chúng. Hơn nữa, chúng tôi cũng không thấy có mối tương quan giữa nồng độ cytokin IL-6 với các chỉ số bạch cầu ở nhóm điều trị CAR-T và kháng thể đơn dòng ức chế PD-1. Tuy nhiên, sau quá trình điều trị theo dõi chuột 4 tuần thì toàn bộ chuột vẫn ăn uống, hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, lông mượt, mắt trong, hậu

môn khô.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy liệu pháp tế bào CAR-T đơn lẻ hoặc CAR-T kết hợp với kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 không ảnh hưởng tới các chỉ số bạch cầu và không gây hiệu ứng giải phóng cytokin IL-6 trên chuột thí nghiệm. Ngoài ra, sự kết hợp của tế bào CAR-T với kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 cũng không gây phản ứng phụ có hại cho chuột thực nghiệm. Do đó, các tế bào CAR-T của chúng tôi an toàn để thử nghiệm với liệu pháp CAR-T đơn lẻ hoặc CAR-T kết hợp với kháng thể đơn dòng ức chế PD-1.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Srivastava S., Riddell S. R.** (2015). Engineering CAR-T cells: Design concepts. *Trends Immunol*, 36(8): 494-502.
2. **Davis A. S., Viera A. J., Mead M. D.** (2014). Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician*, 89(9): 731-8.
3. **Novartis Navigate, Portfolio Global Product, Data Financial** (2017). Novartis Receives First Ever FDA Approval for a CAR-T Cell Therapy,

- Kymriah (TM)(CTL019), for Children and Young Adults with B-cell ALL That Is Eefractory or Has Relapsed At least Twice.
4. **Song W., Zhang M.** (2020). Use of CAR-T cell therapy, PD-1 blockade, and their combination for the treatment of hematological malignancies. *Clin Immunol*, 214: 108382.
  5. **Brudno J. N., Kochenderfer J. N.** (2019). Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev*, 34: 45-55.
  6. **Chou C. K., Turtle C. J.** (2020). Assessment and management of cytokine release syndrome and neurotoxicity following CD19 CAR-T cell therapy. *Expert Opin Biol Ther*, 20(6): 653-664.
  7. **Kaur S., Bansal Y., Kumar R., et al.** (2020). A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 28(5): 115327.
  8. **Yakoub-Agha I., Moreau A. S., Ahmad I., et al.** (2019). [Management of cytokine release syndrome in adult and pediatric patients undergoing CAR-T cell therapy for hematological malignancies: Recommendation of the French Society of Bone Marrow and cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*, 106(1s): S102-s109.

## NGHIÊN CỨU MÔ HÌNH BỆNH TẬT VÀ TỬ VONG TRẺ EM TẠI MỘT SỐ BỆNH VIỆN TẠI TỈNH CÀ MAU NĂM 2018 - 2022

Nguyễn Thị Lan<sup>1</sup>, Nguyễn Minh Phương<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Mô hình bệnh tật và tử vong của trẻ em tại bệnh viện sẽ phản ánh được các bệnh lý, mức độ nặng liên quan đến tử vong của trẻ, đồng thời phản ánh được những hạn chế trong hệ thống y tế địa phương. **Mục tiêu:** Xác định mô hình bệnh tật, tử vong và tử vong trong 24 giờ đầu ở trẻ em tại một số bệnh viện tại tỉnh Cà Mau từ năm 2018 đến năm 2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu trên hồ sơ bệnh án điều trị nội trú và ngoại trú của trẻ em tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Cà Mau, Bệnh viện Sản - Nhi tỉnh Cà Mau, Bệnh viện Đa khoa Cái Nước và Bệnh viện Đa khoa Đầm Dơi từ năm 2018 đến năm 2022. Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả hồi cứu. **Kết quả:** Từ năm 2018 đến 2022, kết quả ghi nhận các bệnh ngoại trú thường gặp nhất là bệnh lý hô hấp (chương X) chiếm 48,9%, bệnh lý tiêu hóa (chương XI) chiếm 14,6%; bệnh lý nhiễm trùng - ký sinh trùng (chương I) chiếm 9,0%.

Các bệnh nội trú thường gặp nhất là bệnh lý hô hấp (chương X) chiếm 33,8%; bệnh lý nhiễm trùng (chương I) chiếm 28,6%; bệnh lý tiêu hóa (chương XVI) chiếm 15,4%. Tỷ lệ tử vong trẻ em cao nhất là bệnh thời kỳ chu sinh (chương XVI) và bệnh hệ tuần hoàn (chương IX) cùng chiếm 23,0% và bệnh hệ hô hấp (chương X) chiếm 18,4%. Tỷ lệ tử vong 24 giờ ở trẻ em là 61,5%. **Kết luận:** Các bệnh hệ hô hấp, tiêu hóa, nhiễm trùng là những chương bệnh có tỷ lệ khám và điều trị cao nhất qua các năm. Trong đó, các bệnh lý liên quan đến hệ tuần hoàn, các triệu chứng và bất thường về lâm sàng, cận lâm sàng, bệnh thời kỳ chu sinh có tỷ lệ tử vong trong 24 giờ cao nhất.

**Từ khoá:** Mô hình bệnh tật; Bệnh tật trẻ em; Tử vong 24 giờ.

### SUMMARY

#### RESEARCH ON CHILD MORBIDITY AND MORTALITY MODELS IN SOME HOSPITALS IN CA MAU PROVINCE IN 2018 - 2022

**Background:** Children was morbidity and mortality patterns in hospitals will reflect the diseases and severity of death related to children, and also show limitations in the local health system. **Objectives:** Identifying patterns of morbidity, mortality and mortality in the first 24 hours in children at some hospitals in Ca Mau province from 2018 to 2022. **Materials and methods:** Research on medical

<sup>1</sup>Bệnh viện Sản - Nhi Cà Mau

<sup>2</sup>Trường Đại học Y dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Lan

Email: lanbscm@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 11.8.2023

Ngày duyệt bài: 22.8.2023