



BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ



**Tập san
Y HỌC**

THỰC HÀNH

Journal of Practical Medicine

Số 11.2022
Lưu hành nội bộ

Chịu trách nhiệm xuất bản & nội dung

LÊ ĐÌNH THANH SƠN

Bác sĩ Chuyên khoa II
Giám đốc Bệnh viện

Phó Trưởng Ban biên tập

NGUYỄN VĂN SƠN

Tiến sĩ Bác sĩ - Thầy thuốc ưu tú
Phó Giám đốc Bệnh viện

LÊ NA

Bác sĩ Chuyên khoa II
Phó Giám đốc Bệnh viện

Ban biên tập

NGÔ THỊ THU HƯƠNG

GD Trung tâm Tim mạch

CAO VĂN KHOA

GD Trung tâm Xét nghiệm

THIỆU THỊ THANH THUY

GD Trung tâm Thận - Lọc máu

ĐỖ MẠNH HẢI

P.Trưởng khoa Ngoại Tổng hợp

ĐỖ CAO CƯỜNG

P.Trưởng Đơn vị NCKH&HTQT

PHẠM TIẾN CHUNG

PGD Trung tâm Ung bướu

NGUYỄN ĐÌNH CHỨC

Trưởng khoa Thăm dò chức năng

NGUYỄN VĂN BÀY

Trưởng khoa Chấn thương I

DƯƠNG XUÂN PHƯƠNG

PTĐV Phẫu thuật Tim mạch - Lồng ngực

HÀ THỊ BÍCH VÂN

Trưởng khoa Cấp cứu

NGUYỄN ĐĂNG TỐ

Trưởng khoa Nội Hô hấp - Tiêu hoá

LÊ THỊ BÍCH THUY

Trưởng khoa Nội Thần kinh - Cơ xương khớp

TRẦN THỊ HƯƠNG LAN

PGD Trung tâm Đào tạo & Chỉ đạo tuyến

TA THỊ THU HUYỀN

LÊ THỊ BÍCH PHƯƠNG

HÀ THỊ QUỲNH

TRẦN LÊ THƯƠNG

NGUYỄN THÀNH LUÂN

Đơn vị NCKH&HTQT

Thiết kế bìa & trình bày

ĐÀO XUÂN NGHIÊM

NGUYỄN THANH TÙNG

BAN BIÊN TẬP

Đơn vị Nghiên cứu Khoa học & Hợp tác Quốc tế

Phòng 105 - Nhà B

Email: sric.bvdktpthutho@gmail.com

ĐT: 0210 626 6262

NỘI DUNG

- Các khuyến nghị chế độ dinh dưỡng cho Người bệnh mắc hội chứng hậu Covid-19.....01
- Đánh giá hệ thống và phân tích góp lợi ích giảm đau bằng phong bế dây thần kinh liên sườn trong phẫu thuật lồng ngực.....07
- ...
Khảo sát biến chứng mắt ở người bệnh ĐTĐ type 2 mới phát hiện tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2020.....12
- Nghiên cứu giai đoạn Ib kết hợp Lenvatinib và Pembrolizumab ở người bệnh ung thư biểu mô tế bào gan không có chỉ định phẫu thuật.....19
- Phát hiện sớm bệnh thận đái tháo đường ở người bệnh đái tháo đường type 2: Tổng quan tài liệu.....29
- Kết quả cai thở máy của phương thức thông khí thích ứng ở người bệnh đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính.....35
- Bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già và phương pháp điều trị.....42
- Vai trò Vitamin D và các bệnh lý ngoài xương.....51
- Hướng dẫn thực hành lâm sàng theo Eugogo về quản lý y tế bệnh hốc mắt Graves.....57
- Điều trị cơ cứng cơ bằng phương pháp tiêm botulinum toxine type A vào điểm vận động cơ vân.....63
- Reflexion X1 - Hệ thống gia tốc xạ trị theo hướng dẫn ảnh sinh học ba trong một.....68
- Bệnh sốt chuột cắn - Sudoku.....75
- Báo cáo ca lâm sàng đầu tiên được thực hiện (Hybrid) phẫu thuật và can thiệp đặt stent graft điều trị phình động mạch chủ ngực tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ.....82
- Cứu sống sản phụ sau đẻ thường mắc hội chứng nguy hiểm hiếm gặp PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrom - Hội chứng bệnh não sau có hồi phục).....90
- Viêm đa rễ dây thần kinh (Hội chứng Guillain – Barre).....93
- Báo cáo điều trị thành công ca bệnh hiếm gặp hội chứng Leriche tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ.....96
- Nấm phổi Aspergillus xâm lấn.....100
- Nội soi qua da cắt hoại tử ở người bệnh viêm tụy khí phế thũng: Báo cáo trường hợp.....105

Các khuyến nghị chế độ dinh dưỡng cho Người bệnh mắc hội chứng hậu Covid-19

Nguyễn Thị Lan Hương
Khoa Dinh dưỡng tiết chế

Hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng Coronavirus 2 (SARS-CoV2) đã lây lan nhanh chóng thành đại dịch kể từ lần đầu tiên được phát hiện ở Vũ Hán, Trung Quốc, vào tháng 12 năm 2019. Biểu hiện lâm sàng của COVID-19 rất rộng, từ không có hoặc có triệu chứng không đáng kể đến viêm phổi nặng do virus kèm theo suy hô hấp, rối loạn chức năng hệ thống đa cơ quan, nhiễm trùng huyết và tử vong. Ngoài ảnh hưởng đến phổi, ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy sự tương tác giữa chuyển hóa tế bào và virus, gây ra những tác động có hại đến tình trạng viêm nhiễm, kiểm soát đường huyết và huyết áp. Mặt khác, có nhiều bằng chứng cho thấy béo phì và các biến chứng của nó (tức hội chứng rối loạn chuyển hóa, kháng insulin và bệnh tiểu đường tuýp 2) có liên quan đáng kể đến tính nhạy cảm và mức độ nghiêm trọng của người bệnh bị nhiễm COVID-19.

Nhiều nghiên cứu cho thấy các triệu chứng vẫn tồn tại nhiều tuần sau đợt mắc bệnh cấp tính của người bệnh COVID-19. Hiện tại, tình trạng này được gọi là hội chứng hậu COVID-19 và thường được định nghĩa là “sự tồn tại dai dẳng của các dấu hiệu và triệu chứng phát triển trong hoặc sau một đợt nhiễm COVID-19 kéo dài hơn 12 tuần và không được giải thích bằng chẩn đoán thay thế”. Có sự khác biệt lớn về tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành hội chứng hậu COVID-19. Nhiều kết quả báo cáo cho thấy hội chứng hậu COVID-19 xảy ra thường xuyên hơn ở những người bệnh nhập viện (85%) nhưng cũng xảy ra ở những người được quản lý tại phòng khám ngoại trú hoặc tại nhà (10 - 35%). Do đó, với tỷ lệ các biến chứng liên quan đến COVID-19 kéo dài như được báo cáo trong một số nghiên cứu cho thấy rõ ràng hội chứng hậu COVID-19 sẽ là gánh nặng cho các chuyên gia y tế và hệ thống y tế quốc gia.

Cụ thể, hội chứng hậu COVID-19 được đặc trưng bởi sự kết hợp của các triệu chứng, chủ yếu là mệt mỏi và rối loạn giấc ngủ. Các đặc điểm chung khác là khó thở, đau khớp, lo lắng, tâm trạng thấp, rối loạn chức năng nhận thức, đau ngực, tắc huyết khối, rụng tóc và các bệnh thận mãn tính khác. Sinh lý bệnh của các triệu chứng này có thể liên quan đến những tổn thương trực tiếp do virus, di chứng tình trạng viêm, cũng như nguồn gốc gây bệnh. COVID-19 cũng được biết đến như một

nguyên nhân gây suy mòn hay tình trạng dị hóa cơ nghiêm trọng. Tình trạng đáp ứng viêm toàn thân tác động tiêu cực đến sự tổng hợp protein của cơ, cùng với nhu cầu dinh dưỡng tăng lên nhưng không thể đáp ứng đủ do người bệnh bị mất cảm giác thèm ăn, mất vị giác và khứu giác do tình trạng nhiễm COVID-19. Chính vì vậy, chức năng và khối cơ bị mất đi kết hợp với ăn uống giảm sút, stress và những thay đổi trong hệ vi sinh vật đường ruột, đã dẫn đến gia tăng tỷ lệ suy dinh dưỡng trên các đối tượng người bệnh này. Suy dinh dưỡng ảnh hưởng đến sự phục hồi của tất cả các hệ thống cơ quan khác của người bệnh mắc hội chứng hậu COVID-19. Dinh dưỡng tốt đóng một vai trò quan trọng trong việc kiểm soát hội chứng hậu COVID-19.

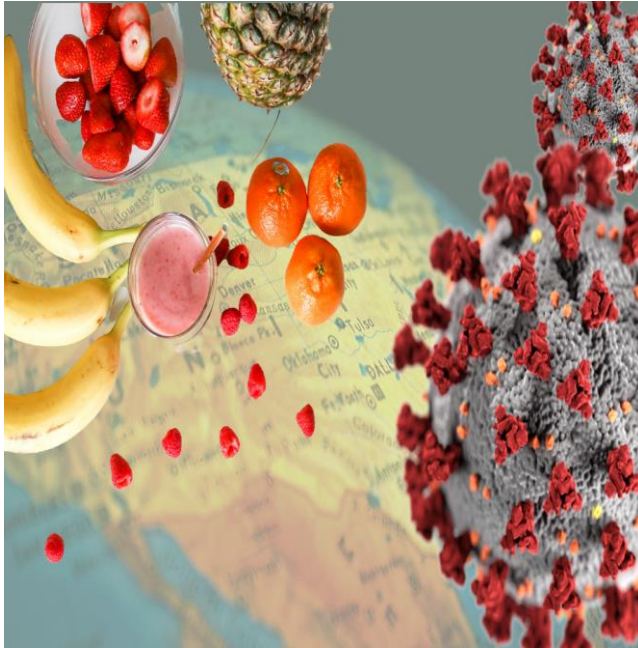
1. Nhu cầu năng lượng

Nhu cầu năng lượng cho người bệnh mắc hội chứng hậu COVID-19 phụ thuộc vào tình trạng dinh dưỡng thực tế của họ. Hầu hết các người bệnh bị giảm cân không chú ý trong thời gian nhiễm COVID-19, do tình trạng viêm tăng lên, chán ăn liên quan đến thay đổi vị giác/khứu giác và rối loạn ruột. Ngoài ra, người bệnh có thể cảm thấy no sớm sau khi ăn và uống. Do đó, điều quan trọng là phải điều chỉnh sự mất cân bằng giữa năng lượng nạp vào và năng lượng tiêu hao. Thông qua việc ước tính nhu cầu năng lượng của cá nhân (theo tuổi, giới tính và cân nặng), người bệnh có thể được tư vấn về các chiến lược thực tế để tăng lượng thực phẩm trong khẩu phần của họ, chẳng hạn như chia nhỏ bữa ăn (6 bữa/ngày, ăn nhẹ sau mỗi 3 giờ), uống xa bữa ăn để tránh no sớm và hạn chế thực phẩm hoặc đồ uống năng lượng thấp mà thay

vào đó là các dung dịch uống có đậm độ năng lượng cao để hạn chế bớt dịch nuôi ăn. Tuy nhiên, vẫn có một số người bệnh bị thừa cân/béo phì trước khi nhiễm COVID-19 và một số ít người bệnh có thể tăng cân trong thời gian nhập viện do các thay đổi trong thói quen ăn uống, stress, căng thẳng và giảm hoạt động thể lực.

Bằng chứng cho thấy người bệnh thừa cân/béo phì có nhiều nguy cơ gặp kết cục xấu hơn sau nhiễm trùng cấp tính, và dễ bị nhiễm virus hơn. Mặt khác, béo phì được đặc trưng bởi trạng thái tiền viêm với sự gia tăng các cytokine gây viêm (tức là IL-6 và yếu tố hoại tử khối u-alpha). Do đó, giảm cân được khuyến khích ở những người bệnh béo phì mắc hội chứng hậu COVID-19 để ngăn ngừa nhiễm virus trong tương lai và giảm tình trạng viêm liên quan đến béo phì.

2. Chất dinh dưỡng đa lượng



Nhu cầu protein nên cao hơn ở những người bệnh mắc hội chứng hậu COVID-19 để cải thiện tình trạng mất cơ. Người bệnh nên được khuyến cáo bao gồm các loại protein có giá trị sinh học cao, cả từ nguồn thực vật và động vật, và tiêu thụ 15 - 30 g protein/bữa ăn, tùy thuộc vào trọng lượng cơ thể, để đảm bảo cơ thể hấp thụ tất cả các axit amin thiết yếu, giảm tính trạng viêm. Ngoài ra, có thể bổ sung thêm axit amin arginine và glutamine để tăng cường phản ứng miễn dịch.

Đối với lượng chất béo, nên bổ sung 1,5 - 3 g/ngày axit béo omega-3 (axit eicosapentaenoic và axit docosahexaenoic) để cải thiện tình trạng viêm. Các axit béo omega-3 có thể ức chế sự nhân lên của vi rút đối với các virus có vỏ bọc - chẳng hạn như virus corona và nó có tác dụng giảm nguy cơ nhiễm trùng mới. Bên cạnh đó, có thể cân nhắc bổ sung dầu ô liu nguyên chất trong khẩu phần như nguồn cung cấp lượng axit béo không bão hòa đơn, tocopherol và polyphenol, những hoạt chất đã được chứng minh là có đặc tính chống viêm và chống oxy hóa.

Việc tiêu thụ các nguồn carbohydrate có chỉ số đường huyết thấp được khuyến khích. Thật vậy, việc tiêu thụ thực phẩm có chỉ số đường huyết cao có liên quan đến việc gia tăng chứng viêm và stress oxy hóa. Hơn nữa, việc tiêu thụ các chất xơ như β -glucan và arabinoxylans từ ngũ cốc nguyên hạt, pectin từ trái cây, rau và các loại đậu nên được cân nhắc bổ sung tăng lên nhờ tác dụng của nó đối với vi khuẩn sản xuất butyrate, có liên quan đến việc giảm viêm ở vật chủ.

3. Vi chất dinh dưỡng

Vai trò của vitamin D trong việc giảm nhiễm trùng được thực hiện thông qua một số cơ chế. Chúng bao gồm cảm ứng cathelicidin và cơ chế phòng thủ, làm giảm sự tồn tại và nhân lên của virus, đồng thời giữ cho các lớp biểu mô không bị phá hủy.

Những yếu tố liên quan cụ thể đến nhiễm COVID-19 bao gồm giảm nồng độ cytokine tiền viêm và tăng nồng độ ACE2. Cần lưu ý rằng tác dụng của việc bổ sung vitamin D đối với các chỉ số viêm và stress oxy hóa cũng đã được nghiên cứu ở các bệnh khác, chẳng hạn như người bệnh đái tháo đường và người bệnh tăng huyết áp,

cũng như ảnh hưởng của nó đối với chuyển hóa canxi. Một căn bệnh khác có liên quan đến nồng độ 25-hydroxy vitamin D (25 (OH) D) thấp là ung thư vú.



Đáng chú ý, tình trạng thiếu vitamin D đã được báo cáo là phổ biến ở người bệnh tim mạch. Các phân tích ngẫu nhiên Mendel được thực hiện trong bốn nghiên cứu thuần tập cho thấy mối liên hệ nghịch giữa kết cục của các người mắc bệnh tim mạch, đột quỵ với nồng độ vitamin D trong huyết thanh thấp. Các nghiên cứu đều đồng thuận tác động của nồng độ vitamin D thấp trên người bệnh COVID-19 sẽ có tiên lượng kém hơn so với những người không bị thiếu hụt vitamin này. Kết quả một nghiên cứu thuần tập của tác giả Seal và cộng sự, tiến hành năm 2022 trên tổng số 4599 người bệnh dương tính với SARS-CoV-2 cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ vitamin D với tỷ lệ người bệnh COVID-19 nhập viện.

Do đó, các khuyến nghị từ ESPEN (Hiệp hội Dinh dưỡng lâm sàng Châu Âu) và các hiệp hội dinh dưỡng lâm sàng khác đều khuyến cáo người bệnh nên đáp ứng đủ liều lượng vitamin D hàng ngày theo khuyến nghị. Ngoài ra, nên bổ sung vitamin tổng hợp và khoáng chất ít nhất một lần mỗi ngày cho người bệnh thiếu vi chất dinh dưỡng. Khuyến nghị dinh dưỡng quốc tế cho thấy tầm quan trọng của việc cung cấp vitamin D (tối thiểu 400 IU), đặc biệt ở những người bệnh ít tiếp xúc với ánh sáng mặt trời (người bệnh nằm viện lâu dài).

4. Các chất có hoạt tính sinh học khác

Ngoài các chất dinh dưỡng nói trên, các hợp chất hoạt tính sinh học khác có thể có vai trò quan trọng trong việc giảm viêm (chất ức chế miễn dịch) hoặc cải thiện phản ứng miễn dịch (chất kích thích tăng cường miễn dịch). Nhiều bằng chứng chứng minh rằng chế độ ăn uống đầy đủ cân đối kết hợp bổ sung thêm các hợp chất

hoạt tính sinh học có thể cải thiện tình trạng viêm và miễn dịch ở người bệnh hậu Covid-19.

Trong số các chất ức chế miễn dịch, polyphenol (quercetin, resveratrol, catechin), N-acetyl-cysteine (NAC) và palmitoylethanolamide (PEA) đã chứng minh các hoạt động kháng virus của chúng, chủ yếu liên quan đến việc ức chế viêm cũng như kiểm soát sự nhân lên của virus (thông qua việc ức chế các protease chính của virus). Ngoài ra, bổ sung inositol có thể đóng một vai trò quan trọng trong quá trình phục hồi vì nó có thể làm giảm cơn bão cytokine, đặc trưng cho tình trạng nhiễm trùng ở những người bệnh mắc COVID-19. Ngoài các vitamin và khoáng chất có đặc tính chống oxy hóa, bổ sung glutathione giúp cải thiện tổn thương do oxy hóa ở một số mô. Do đó, sự liên kết của inositol và glutathione có thể đại diện cho một chiến lược hữu ích để cải thiện tình trạng viêm và oxy hóa ở người bệnh mắc hội chứng hậu COVID-19.

Đối với các chất kích thích tăng cường miễn dịch như các protein và peptit trong sữa (lactoferrin bò, lactoperoxidase, albumin huyết thanh, β -lactoglobulin và α -lactalbumin) đã được sử dụng như những chất tăng cường miễn dịch hiệu quả, mặc dù cơ chế tạo nên tác dụng có lợi này không hoàn toàn rõ ràng. Bên cạnh đó việc bổ sung các chế phẩm chứa Lactobacillus và Bifidobacteria có thể cải thiện tăng cường phản ứng miễn dịch, tăng cường lợi khuẩn trong đường ruột và duy trì tính toàn vẹn của hàng rào niêm mạc ruột, do đó làm giảm tính thấm đối với mầm bệnh và các chất chuyển hóa của vi sinh vật có hại.

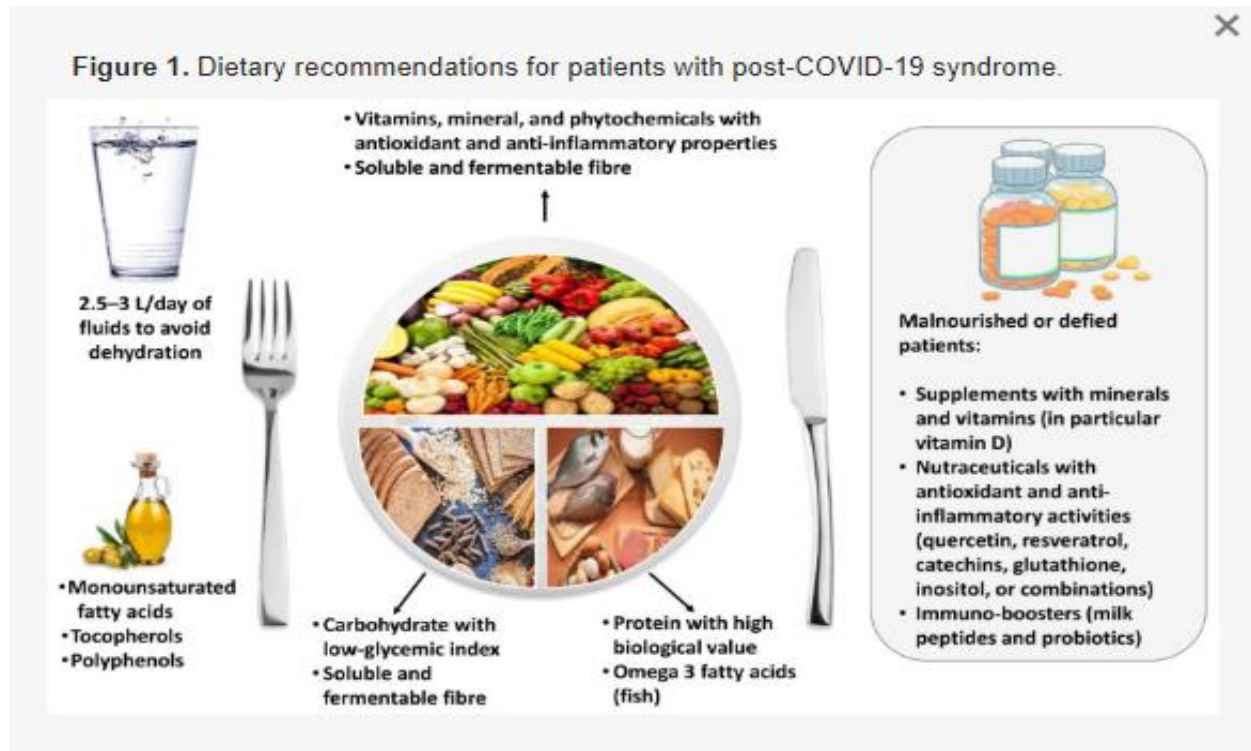
Cuối cùng, một số hợp chất dinh dưỡng đã được đề xuất làm chất điều hòa miễn dịch để điều trị COVID-19 hoặc làm giảm các triệu chứng của nó. Glychophosphopeptical (AM3), một glucan glycophosphopeptid, có thể điều chỉnh cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng. Chiết xuất polypodium leucotomos được biết đến với tác dụng kích thích màng phổi của nó trên các con đường khác nhau liên quan đến phản ứng miễn dịch. Glutamine là một axit amin thiết yếu có điều kiện, đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh “cơn bão cytokine” trong quá trình nhiễm COVID-19.

5. Chế độ ăn Địa Trung Hải

Một số nghiên cứu đã chứng minh tác dụng chống viêm và điều hòa miễn dịch của chế độ ăn Địa Trung Hải đối với một số bệnh liên quan đến tình trạng viêm mãn tính ở mức độ thấp. Điều thú vị là, các nghiên cứu quan sát đã làm nổi bật mối liên quan giữa việc tuân thủ chế độ ăn Địa Trung Hải và kết cục tốt hơn ở người bệnh mắc COVID-19 (tỷ lệ tử vong, tỷ lệ hồi phục) cũng như nguy cơ nhiễm COVID-19 ở các quần thể dân cư khác nhau. Do đó, khuyến cáo đưa ra ở đây là nên

tiêu thụ nhiều thực phẩm có nguồn gốc thực vật (trái cây, rau, ngũ cốc nguyên hạt và các loại đậu), protein động vật có giá trị sinh học cao (cá, thịt nạc, thịt gia cầm, trứng và phô mát ít béo) và dầu ô liu nguyên chất là nguồn chất béo được ưu tiên hàng đầu.

Cuối cùng, uống nước đầy đủ (tối thiểu 30 mL/kg trọng lượng cơ thể thực tế). Người bệnh hậu Covid-19 nên tăng lượng chất lỏng hàng ngày (khoảng 2,5-3 L/ngày) bằng cách uống nước lọc, nước canh, sữa, nước hoa quả....



6. Kết luận

Người bệnh có hội chứng hậu COVID-19 cần được đánh giá tình trạng dinh dưỡng để phát hiện sớm những thiếu hụt dinh dưỡng, đồng thời cải thiện các biến chứng về thể chất và tinh thần cũng như tình trạng sức khỏe tổng thể. Bên cạnh việc đảm bảo chế độ ăn đa dạng đầy đủ dinh dưỡng, người bệnh cần nhắc bổ sung một số loại thực phẩm có chứa các hợp chất hoạt tính sinh học tự nhiên có tác dụng chống viêm và tăng cường miễn dịch.

Tài liệu tham khảo

Barrea L, Grant WB, Frias-Toral E, Vetrani C et al., Review Dietary Recommendations for Post-Covid-19 Syndrome, *Nutrients* **2022**, 14, 1305. <http://doi.org/10.3390/nu14061305>

Đánh giá hệ thống và phân tích gộp lợi ích giảm đau bằng phong bế dây thần kinh liên sườn trong phẫu thuật lồng ngực

Carlos E. Guerra-Londono; Ann Privorotskiy và cộng sự

Nguồn: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786134>

Lược dịch: Lê Thị Bích Phương

Đơn vị Nghiên cứu Khoa học & Hợp tác Quốc tế

Đặt vấn đề: Giảm đau bằng gây tê phong bế thần kinh liên sườn (*intercostal nerve block* - ICNB) khá phổ biến trong phẫu thuật lồng ngực. Tuy nhiên, lợi ích và sự an toàn của ICNB ở người bệnh trưởng thành trong phẫu thuật vẫn chưa được biết rõ.

Mục tiêu: Đánh giá lợi ích giảm đau và tính an toàn của ICNB ở người bệnh trưởng thành trong phẫu thuật lồng ngực.

Nguồn dữ liệu: Nghiên cứu hệ thống và phân tích gộp này tìm kiếm dữ liệu trong cơ sở dữ liệu Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Scopus và Cochrane Library, dựa trên keyword là các thuật ngữ cho ICNB và phẫu thuật lồng ngực (bao gồm: phẫu thuật lồng ngực (*thoracic surgery*), nội soi lồng ngực (*thoracoscopy*), phẫu thuật mở lồng ngực (*thoracotomy*), phong bế thần kinh (*nerve block*), thần kinh liên sườn (*intercostal nerves*). Dữ liệu tìm kiếm không giới hạn ngày tháng, thời điểm tìm kiếm cuối cùng là ngày 24 tháng 7 năm 2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các nghiên cứu được chọn là nghiên cứu thực nghiệm hoặc nghiên cứu quan sát trên người bệnh trưởng thành được thực hiện phẫu thuật lồng ngực có giảm đau bằng cách phong bế dây thần kinh liên sườn ICNB, người bệnh được tiêm một lần, truyền liên tục hoặc kết hợp cả hai kỹ thuật ở ít nhất 1 nhóm người bệnh. Để so sánh với ICNB, các nghiên cứu đánh giá giảm đau toàn thân và các dạng giảm đau tại chỗ khác như gây tê ngoài màng cứng lồng ngực (*thoracic epidural analgesia* – TEA), gây tê cạnh sống (*paravertebral block* – PVB) và các kỹ thuật khác. Các tiêu chí này được 2 tác giả đồng thuận áp dụng độc lập. Nghiên cứu đã sàng lọc tổng số 694 nghiên cứu.

Trích xuất và tổng hợp dữ liệu: Nghiên cứu này được thực hiện dựa trên hướng dẫn các mục báo cáo ưu tiên cho Tổng quan hệ thống và phân tích gộp (PRISMA). Dữ liệu bao gồm đặc điểm người bệnh, loại phẫu thuật, loại giảm đau can thiệp, giảm đau so sánh, kết quả chính và phụ được các tác giả trích xuất độc lập. Tổng hợp được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình hiệu ứng cố định.

Kết quả và thước đo chính: Các kết quả chính là cường độ đau sau phẫu thuật (được đo trên thang điểm 10, trong đó 0 là không đau và 10 là đau dữ dội, áp dụng với cơn đau cố định chỗ và đau lan toả); và mức tiêu thụ opioid được đo bằng miligam morphin tương đương (morphine milligram equivalents - MME) trong các khoảng thời gian từ 0-6 giờ, 7-24 giờ, 25-48 giờ, 49-72 giờ và > 72 giờ. Giảm đau có liên quan về mặt lâm sàng được định nghĩa là sự khác biệt ≥ 1 điểm về điểm cường độ đau tại bất kỳ khoảng thời gian nào. Kết quả phụ bao gồm các biến chứng sau phẫu thuật 30 ngày và đánh giá chức năng phổi.

Kết quả: Trong số 694 nghiên cứu được sàng lọc, 608 nghiên cứu bị loại trừ dựa trên các tiêu chí loại trừ. 86 bài báo toàn văn còn lại được đánh giá đủ điều kiện và 20 bài báo trong số đó đã bị loại. Tất cả 66 nghiên cứu còn lại (5184 người bệnh; tuổi trung bình là 53,9 tuổi; khoảng 59% nam và 41% nữ) được đưa vào phân tích định tính và 59 nghiên cứu (3325 người bệnh) cung cấp dữ liệu cho phân tích tổng hợp định lượng. Các nghiên cứu thực nghiệm có nguy cơ sai lệch cao trong nhiều khía cạnh, như giấu kín thông tin phân bổ các nhóm nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, thành phần tham gia nghiên cứu và đánh giá kết quả. Có sự khác biệt rõ rệt trong việc thiết kế nghiên cứu và tiến hành nghiên cứu như: nghiên cứu chéo, thời gian can thiệp (trong phẫu thuật và sau phẫu thuật), mù đôi và loại nhóm chứng. Việc sử dụng ICNB so với gây mê có liên quan đến đau vị trí cố định thấp hơn (0-6 giờ sau phẫu thuật: chênh lệch điểm trung bình, -1,40 điểm (khoảng tin cậy 95% CI, -1,46 đến -1,33 điểm); 7-24 giờ sau phẫu thuật: điểm trung bình chênh lệch -1,27 điểm (95% khoảng tin cậy (CI), -1,40 đến -1,13 điểm) và giảm đau lan toả (0-6 giờ sau phẫu thuật: chênh lệch điểm trung bình, -1,66 điểm (95% CI, -1,90 đến -1,41 điểm); 7-24 giờ sau phẫu thuật: chênh lệch điểm trung bình, -1,43 điểm (95% CI, -1,70 đến -1,17 điểm). Giảm đau bằng phong bế dây thần kinh liên sườn không thấp hơn TEA (chênh lệch điểm trung bình trong cơn đau lan toả tồi tệ nhất ở thời điểm 7-24 giờ sau phẫu thuật: 0,79 điểm; 95% CI, 0,28-1,29 điểm) và kém

hơn một chút so với PVB (chênh lệch điểm trung bình trong cơn đau lan toả tồi tệ nhất tại 7-24 giờ sau phẫu thuật: 1,29 điểm; 95% CI, 1,16-1,41 điểm). Tác dụng tiết kiệm opioid lớn nhất của ICNB so với gây mê xảy ra ở 48 giờ sau phẫu thuật (chênh lệch trung bình, -10,97 MMEs; 95% CI, -12,92 đến -9,02 MMEs). Việc sử dụng ICNB có liên quan đến giá trị MME cao hơn so với TEA (ví dụ: 48 giờ sau phẫu thuật: chênh lệch trung bình, 48,31 MME; 95% CI, 36,11-60,52 MME) và PVB (ví dụ: 48 giờ sau phẫu thuật: chênh lệch trung bình, 3,87 MME; 95% CI, 2,59-5,15 MME).

Thảo luận

Trong tổng quan hệ thống và phân tích gộp này, việc sử dụng ICNB tiêm một lần ở người bệnh trưởng thành có phẫu thuật lồng ngực có liên quan đến việc giảm nhẹ điểm cường độ đau trong 24 giờ đầu tiên sau phẫu thuật. Giảm đau bằng gây tê phong bế thần kinh liên sườn vượt trội hơn so với giảm đau toàn thân nếu xét trên mức độ tiêu thụ opioid và không thua kém gây tê ngoài màng cứng lồng ngực TEA và kém hơn một chút so với gây tê cạnh sống - PVB. Giảm đau bằng ICNB cũng liên quan đến chức năng phổi tốt hơn và giảm nguy cơ biến chứng phổi. Mặc dù ICNB có liên quan đến việc giảm tiêu thụ opioid so với giảm đau toàn thân đơn thuần, nhưng người bệnh dùng ICNB đã tiêu thụ opioid nhiều hơn những người bệnh dùng TEA hoặc PVB. Tuy nhiên, cần thận trọng khi giải thích những phát hiện này vì chất lượng của bằng chứng đã bị giảm do những hạn chế của các nghiên cứu được đưa vào phân tích gộp.

Không giống như các đánh giá trước đây, nghiên cứu của chúng tôi cung cấp các ước tính về tính hiệu quả và thời gian của lợi ích giảm đau. Những ước tính này có thể cho phép các bác sĩ lâm sàng cân bằng giữa lợi ích và tác hại của việc giảm đau tại chỗ. Đáng chú ý, cả biến chứng phổi và tim mạch đều có liên quan đến tử vong sau phẫu thuật ở những người bệnh được phẫu thuật lồng ngực. [1] Kết quả của chúng tôi đặt ra câu hỏi về tính ưu việt của phương pháp gây tê ngoài màng cứng lồng ngực (TEA) so với các phương pháp giảm đau vì sự khác biệt là rất nhỏ và không nhất quán.

Dữ liệu gợi ý rằng lợi ích của phương pháp giảm đau ICNB giảm dần và biến mất sau 24 đến 48 giờ sau phẫu thuật. Phụ thuộc vào ICNB sau giai đoạn này có thể dẫn đến giảm tác dụng giảm đau hoặc đau trở lại, biểu hiện bằng điểm số

đau cao hơn vào 24 giờ sau khi phẫu thuật đối với đau lan toả và 48 giờ sau khi phẫu thuật đối với đau vị trí cố định. Phát hiện này có liên quan vì mức độ nghiêm trọng của đau cấp tính, có thể là lý do chính liên quan đến sự xuất hiện của đau kéo dài. Đáng chú ý, thực tế là ICNB không thua kém TEA. Với những hạn chế đã biết của TEA, tỷ lệ thất bại của phương pháp này được báo cáo lên đến 30%. Tuy nhiên, tỷ lệ thành công TEA có thể được cải thiện bằng cách sử dụng siêu âm hoặc tiến hành phong bế trước phẫu thuật. [2] Việc so sánh ICNB với liposomal bupivacain và các kỹ thuật giảm đau bằng gây tê vị trí khác chỉ được thực hiện trong các nghiên cứu quan sát. [3] Hussain và cộng sự đã báo cáo gần đây, rằng việc sử dụng liposomal bupivacain trong giảm đau phong bế thần kinh ngoại vi không vượt trội hơn so với các công thức gây tê cục bộ đơn thuần. Do đó, chúng tôi không coi việc sử dụng liposomal bupivacain như được chỉ định để giảm đau duy trì và có lợi sau phẫu thuật lồng ngực. [4]

Hạ huyết áp là một tác dụng ngoại ý đã biết liên quan đến TEA. [5] Chúng tôi nhận thấy rằng ICNB có liên quan đến việc giảm nguy cơ hạ huyết áp so với TEA. Liệu hạ huyết áp do TEA có liên quan đến các biến cố tim mạch hay không vẫn chưa rõ ràng vì phong bế thần kinh không có liên quan độc lập với kết quả tim mạch tồi tệ hơn. [5] Các phân tích gộp so sánh TEA với PVB cũng cho thấy bằng chứng giá trị cao cho thấy PVB có liên quan đến nguy cơ hạ huyết áp thấp hơn TEA mà không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh hoặc tỷ lệ tử vong. [6] Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu so sánh tác động của TEA với các kỹ thuật khác đã không điều tra tỷ lệ các biến cố thềm lặn, chẳng hạn như tổn thương cơ tim sau phẫu thuật, những biến cố thềm lặn có thể liên quan đến tử vong sau phẫu thuật.

Hạn chế

Kết quả nghiên cứu này có một số hạn chế. Đầu tiên, có đến 53 nghiên cứu được đưa vào phân tích tổng hợp có ít nhất một khía cạnh có nguy cơ sai lệch cao. Bên cạnh hạn chế số lượng mẫu nhỏ, thì sự khác biệt trong thiết kế phác đồ sử dụng thuốc và loại thuốc giảm đau đã tạo ra sự không đồng nhất và tính không chính xác cao. Sự khác biệt trong việc tiêu thụ opioid liên quan đến các loại giảm đau khác nhau trong khoảng thời gian nhất định, chẳng hạn như sử dụng ICNB và TEA vào thời điểm 48 giờ sau phẫu thuật có thể được đánh giá quá cao. Thứ hai, chúng tôi không thể thực hiện phân tích nhóm nhỏ kết hợp các kỹ thuật liên tục hoặc các công thức thuốc giải phóng. Tuy nhiên, gần đây lợi ích của việc sử dụng

những thuốc giải phóng kéo dài đã được xem xét lại, [4] và đặt ra nhu cầu cải tiến dược phẩm. Thứ ba, việc phân tích các biến chứng sau phẫu thuật bị hạn chế bởi việc sử dụng dữ liệu quan sát và các định nghĩa kết quả không đầy đủ của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trong phân tích gộp này. Tuy nhiên, các nghiên cứu quan sát có thể khắc phục được rủi ro lỗi lấy mẫu liên quan đến các mẫu nhỏ. Thứ tư, có đến 33 nghiên cứu được lựa chọn vào phân tích gộp này không đặt biến chứng làm kết quả nghiên cứu chính hoặc phụ, điều này dẫn đến lo ngại về bias phát hiện.

Kết luận: Trong nghiên cứu này, ICNB tiêm một lần có liên quan đến việc giảm đau trong 24 giờ đầu tiên sau phẫu thuật lồng ngực và về mặt lâm sàng không thua kém TEA hoặc PVB. Giảm đau phong bế thần kinh liên sườn có tác dụng tiết kiệm opioid; tuy nhiên, TEA và PVB có liên quan đến việc giảm MME sau phẫu thuật nhiều hơn, cho thấy rằng ICNB có thể có lợi nhất với những trường hợp không có chỉ định TEA và PVB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

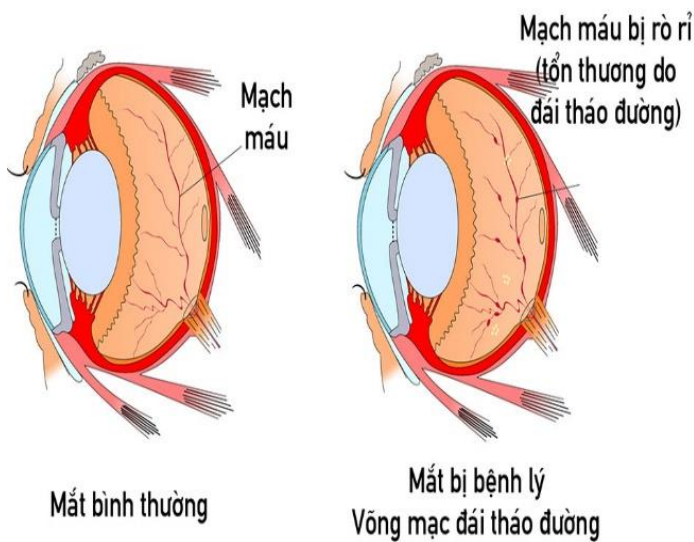
1. Servais EL, Towe CW, Brown LM, et al. The Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database: 2020 update on outcomes and research. *Ann Thorac Surg.* 2020;110(3):768-775. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.006
2. Gleicher Y, Singer O, Choi S, McHardy P. Thoracic epidural catheter placement in a preoperative block area improves operating room efficiency and decreases epidural failure rate. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(5):649-651. doi:10.1097/AAP.0000000000000637
3. Mehran RJ, Walsh GL, Zalpour A, et al. Intercostal nerve blocks with liposomal bupivacaine: demonstration of safety, and potential benefits. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;29(4):531-537. doi:10.1053/j.semtcvs.2017.06.004
4. Hussain N, Brull R, Sheehy B, et al. Perineural liposomal bupivacaine is not superior to nonliposomal bupivacaine for peripheral nerve block analgesia. *Anesthesiology.* 2021;134(2):147-164. doi:10.1097/ALN.0000000000003651
5. Leslie K, McIlroy D, Kasza J, et al. Neuraxial block and postoperative epidural analgesia: effects on outcomes in the POISE-2 trial. *Br J Anaesth.* 2016;116(1):100-112.
6. Yeung JHY, Gates S, Naidu BV, Wilson MJ, Smith FG. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD009121. doi:10.1002/14651858.CD009121.pub2

Khảo sát biến chứng mắt ở người bệnh ĐTD type 2 mới phát hiện tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2020

Lê Thị Phương Dung

Khoa Nội tiết - Đái tháo đường

Bệnh lý võng mạc đái tháo đường



Tóm tắt:

Biến chứng mắt ở người bệnh ĐTD có thể gây nên bệnh đục thủy tinh thể, glaucôm (tăng nhãn áp), giảm khả năng tập trung thị lực, chứng song thị và đặc biệt là bệnh võng mạc ĐTD. Theo WHO, tỷ lệ bệnh võng mạc ĐTD chiếm từ 20% đến 40% người bị ĐTD, giới hạn này tùy theo từng quốc gia và khu vực. Nghiên cứu của chúng tôi được áp dụng trên đối tượng người bệnh đang nằm điều trị tại Bệnh viện cho thấy mức độ ảnh hưởng của đường

máu lên biến chứng mắt và tầm quan trọng của việc tầm soát sớm biến chứng mắt trên người bệnh ĐTD, bảo tồn thị lực cho người bệnh.

I. Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTD) là một trong những bệnh không lây nhiễm đang gia tăng ở tất cả các quốc gia trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Tuy nhiên 50,1% người mắc bệnh ĐTD không biết rằng họ bị mắc bệnh ĐTD và do đó dễ để lại biến chứng tiểu đường (1), trong đó có biến chứng mắt là biến chứng xuất hiện sớm nhất và hay gặp ở người bệnh ĐTD.

Thời gian mắc bệnh ĐTD và kiểm soát đường huyết là yếu tố nguy cơ chủ yếu của bệnh võng mạc ĐTD. ĐTD type 1 sau 5 năm 25% người bệnh có bệnh võng mạc ĐTD, sau 10 năm là 60%. ĐTD type 2 có thể đã tồn tại trước khi được chẩn đoán nên các biến chứng về vi mạch, cụ thể là biến chứng mắt có thể xuất hiện ngay tại thời

điểm chẩn đoán bệnh (2), tỷ lệ mắc bệnh võng mạc ĐTD ngay tại thời điểm chẩn đoán ĐTD type 2 là 5%-20% (3), sau 5 năm là 40% có bệnh võng mạc ĐTD và 2% có bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh (4). Đây là nguyên nhân hàng đầu gây giảm thị lực và gây mù lòa ở các nước phát triển. Người bệnh mắc bệnh ĐTD có nguy cơ mù lòa tăng gấp 20-30 lần so với người cùng tuổi và giới (5).

Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ là đơn vị y tế tuyến đầu của khu vực Trung du và miền núi phía Bắc và đã thành lập được khoa Nội tiết - ĐTD của riêng mình. Với sự phát triển nhanh về kinh tế, đời sống nhân dân được cải thiện do đó tỉ lệ mắc bệnh ĐTD mới càng ngày gia tăng. Do đó để đánh giá tình hình biến chứng mắt trên người bệnh ĐTD mới phát hiện, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài: **“Khảo sát biến chứng mắt ở người bệnh ĐTD type 2 mới phát hiện tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ”** với 2 mục tiêu:

1. *Khảo sát biến chứng mắt ở người bệnh ĐTD type 2 mới phát hiện tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 8/2020 đến tháng 6/2021.*
2. *Một số yếu tố liên quan với biến chứng mắt ở nhóm người bệnh nghiên cứu trên.*

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được chẩn đoán xác định ngay tại thời điểm đi khám lần đầu tiên là ĐTD type 2 dựa theo tiêu chuẩn của hội Nội tiết - ĐTD Việt Nam năm 2020, được làm các xét nghiệm và được khám mắt, chụp Angiography đáy mắt tại khoa Nội tiết - ĐTD, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ trong thời gian từ tháng 8/2020 đến tháng 6/2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn người bệnh nhóm nghiên cứu

Bao gồm tất cả những người bệnh đến khám và được chẩn đoán là ĐTD type 2 mới phát hiện tại khoa Nội tiết - ĐTD, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTD type 2 dựa vào 1 trong 4 tiêu chí sau đây:

- a. Glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dL (hay 7 mmol/L) hoặc:
- b. Glucose huyết tương ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp với 75g glucose bằng đường uống ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L)
- c. HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Xét nghiệm HbA1c phải được thực hiện bằng phương pháp đã chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế.
- d. NB có triệu chứng kinh điển của tăng glucose huyết hoặc của cơn tăng glucose huyết cấp kèm mức glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L).

Chẩn đoán xác định nếu có 2 kết quả trên ngưỡng chẩn đoán trong cùng 1 mẫu máu xét nghiệm hoặc ở 2 thời điểm khác nhau đối với tiêu chí a, b, hoặc c; riêng tiêu chí d: chỉ cần một lần xét nghiệm duy nhất.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- ĐTĐ có nguyên nhân (ĐTĐ thứ phát).
- ĐTĐ ở phụ nữ có thai.
- Người bệnh có những bệnh nội tiết khác kèm theo (Basedow, to đầu chi, hội chứng Cushing...)
- Người bệnh có những biến chứng cấp tính như nhiễm khuẩn huyết, hôn mê nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu.
- Người bệnh trong tình trạng rối loạn ý thức.
- Người bệnh có sẹo giác mạc đã được can thiệp phẫu thuật mắt do các nguyên nhân khác như xơ gan...
- Người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu là mô tả cắt ngang.
- Người bệnh tham gia nghiên cứu được hỏi bệnh về tiền sử, bệnh sử, đo huyết áp, chiều cao, cân nặng, làm các xét nghiệm về đường máu, chức năng thận, mỡ máu, nước tiểu và được đi khám chuyên khoa mắt (đo thị lực, soi đáy mắt, đo nhãn áp) bởi bác sĩ chuyên khoa mắt đã được đào tạo về soi đáy mắt đọc và chẩn đoán tại Khoa Mắt - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ.
- Số liệu được xử lý theo phần mềm SPSS 16.0

III. Kết quả

1. Tỷ lệ các biến chứng mắt

Bảng 3.1. Tỷ lệ các biến chứng mắt của nhóm nghiên cứu

Biến chứng mắt	Số NB (n=92)	Tỷ lệ (%)
Thị lực giảm	56	60,87
Đục thủy tinh thể	55	59,78
Bệnh võng mạc ĐTĐ	20	21,74
Glocom	0	0
Không có biến chứng	27	29,35

Nhận xét:

- Có tới 60,87% người bệnh bị giảm thị lực và 59,78% bị đục thủy tinh thể.
- Tỷ lệ mắc bệnh VMĐTĐ là 21,74%.

➤ Không có người bệnh nào bị glocom và 29,35% không có biến chứng mắt.

➤ Theo nghiên cứu của Nguyễn Quốc Dân, tỷ lệ giảm thị lực trong nhóm người bệnh tham gia nghiên cứu là 63,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ giảm thị lực bằng 60,98%, khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Quốc Dân.

Nghiên cứu tại Jordan trên 127 người bệnh mới chẩn đoán ĐTĐ type 2 thì có 10 NB mắc bệnh VMĐTĐ chiếm tỷ lệ là 7,9% vì người bệnh của nhóm nghiên cứu đến khám khi tình trạng bệnh diễn biến nặng và người bệnh không có thói quen đi khám sức khỏe thường xuyên.

Bảng 3.2. Tỷ lệ các biến chứng mắt của nhóm nghiên cứu bị giảm thị lực

Biến chứng mắt	Số NB (n=56)	Tỷ lệ (%)
Đục thủy tinh thể	28	50,00
Bệnh võng mạc ĐTĐ	1	1,79
Đục thủy tinh thể và Bệnh võng mạc ĐTĐ	18	32,14
Không có đục TTT và bệnh võng mạc	9	16,07

Nhận xét:

➤ Trong số các người bệnh bị giảm thị lực, nguyên nhân do đục thủy tinh thể chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 50%.

➤ Có 34,14% Người bệnh bị giảm thị lực là do bị đục thủy tinh thể kết hợp với bệnh VMĐTĐ.

➤ Chỉ có 1,79% người bệnh bị giảm thị lực so bệnh VMĐTĐ đơn thuần.

➤ Tỷ lệ người bệnh giảm thị lực chưa rõ nguyên nhân là 16,07%.

Bảng 3.3. Tình trạng thị lực trước khi chỉnh kính

Tình trạng thị lực	Số BN (n=92)	Tỷ lệ (%)
≥ 8/10	34	36,96
3/10-7/10	39	42,39
Đầu ngón tay 3m-3/10	19	20,65
< Đầu ngón tay 3m	0	0

Nhận xét: Trước khi chỉnh kính, tỷ lệ người bệnh có thị lực bình thường là 36,96%; 42,39% có mức thị lực 3/10 - 7/10 và 20,65% có thị lực ở mức đầu ngón tay 3m - 3/10.

Bảng 3.4. Tình trạng bệnh võng mạc ĐTD

Bệnh võng mạc ĐTD	Số NB (n=20)	Tỷ lệ (%)
Không tăng sinh	19	95
Tiền tăng sinh	1	5
Tăng sinh	0	0
Phù hoàng điểm	0	0

Nhận xét: Hầu hết các người bệnh mắc bệnh VMĐTD thể không tăng sinh với tỷ lệ lên tới 95%. Chỉ có 5% người bệnh mắc bệnh VMĐTD tiền tăng sinh. Không có người bệnh nào mắc bệnh VMĐTD tăng sinh và phù hoàng điểm.

2. Một số yếu tố liên quan với biến chứng mắt

2.1 Biến chứng mắt và các đặc điểm chung

Chỉ tiêu		Giảm thị lực (n=56)			Đục TTT (n=55)			Bệnh VMĐTD (n=20)		
		Có	Không	OR	Có	Không	OR	Có	Không	OR
Tuổi	> 60	57,14	8.33	14,67 (p=0.000)	58.18	8,11	15.77 (p=0.000)	85	25	17 (p=0.00)
	≤ 60	42.86	91.67		41.82	91.89		15	75	
Giới	Nữ	60.71	36.11	2.73 (p=0.023)	63.64	32.43	3.65 (p=0.04)	65	47.22	2.08 (p=0.164)
	Nam	39.29	63.89		36.36	67,57		35	52.78	
Hút thuốc lá	Có	26.79	22.22	1.28 (p=0.92)	23.64	27.03	0.84 (p=0.73)	25	25	1 (p=1.000)
	Không	73.21	77.78		76.36	72.97		75	75	
BMI	≥ 23	33.93	13.89	3.18 (p=0.038)	30.91	18.92	1.92 (p=0.203)	35	23.61	1.74 (p=0.308)
	< 23	66.07	86.11		69.09	81.08		65	76.39	
Tăng HA	Có	19.64	2.78	8.56 (p=0.045)	20	2.70	9.00 (p=0.04)	25	9.73	3.1 (p=0.083)
	Không	80.36	97.22		80	97.30		75	90.28	

2.2 Biến chứng mắt và các chỉ số xét nghiệm

Chỉ tiêu		Giảm thị lực (n=56)			Đục TTT (n=55)			Bệnh VMĐTD (n=20)		
		có	không	OR	có	không	OR	có	không	OR
Đường máu đói	> 10	82.86	58.33	9.29 (p=0.000)	85.45	70.27	2.49 (p=0.083)	85	75	6.33 (p=0.082)
	≤ 10	7.14	41.67		14.55	29.73		5	25	
HbA1c	> 8	80.36	50.0	4.09 (p=0.002)	80	51.35	3.79 (p=0.004)	90	62.50	5.40 (p=0.019)
	≤ 8	19.64	50.0		20	48.65		10	37.50	
RL mỡ máu	Có	87.5	77.8	2.00 (p=0.223)	87.27	78.38	1.89 (p=0.262)	90	81.94	1.98 (p=1.396)
	Không	12.5	22.2		12.73	21.62		10	18.06	
Mức lọc cầu thận	Giảm	96.43	83.33	4.58 (p=0.047)	98.18	81.08	12.6 (p=0.020)	95	90.28	2.05 (p=0.515)
	Bình thường	3.57	16.67		1.82	18.92		5	9.72	

Nhận xét:

Khả năng giảm thị lực trong nhóm đối tượng mắc ĐTD type 2 tăng lên theo tuổi, giới nữ, những người bệnh thừa cân, béo phì, THA, giảm mức lọc cầu thận, đường máu lúc đói lớn hơn 10 mmol/L, chỉ số HbA1c > 8%; với tỷ suất chênh OR dao động trong khoảng từ 2,73 - 14,67 (có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$).

Nguy cơ bị đục thủy tinh thể trong nhóm đối tượng mắc ĐTD type 2 cũng tăng lên theo tuổi, giới nữ, những người bệnh THA, giảm mức lọc cầu thận và có chỉ số HbA1c > 8%; với tỷ suất chênh OR dao động trong khoảng từ 3,65 - 15,77 (có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$).

Nguy cơ bị bệnh VMĐTĐ trong nhóm đối tượng ĐTD type 2 tăng lên theo tuổi, có chỉ số HbA1c > 8%, protein niệu; biến chứng thận với tỷ suất chênh OR dao động trong khoảng từ 5,40 - 17,0 (có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$)

Nghiên cứu của Hisham tại Jordan thấy HbA1c liên quan đến bệnh VMĐTĐ với OR=1,43 (KTC 95%: 1,09 - 1,88, P= 0,01), với HbA1c ≤ 8% thì tỉ lệ mắc bệnh VMĐTĐ là 3,6%, với NB chỉ số HbA1c > 8% tỷ lệ mắc bệnh VMĐTĐ là 11,6% (6)

Những người bệnh trên 60 tuổi có khả năng bị giảm thị lực cao gấp 14,67 lần, nguy cơ bị đục thủy tinh thể cao gấp 15,77 lần và nguy cơ bị bệnh VMĐTĐ cao gấp 17 lần những người bệnh từ 60 tuổi trở xuống. Trong số các người bệnh bị giảm thị lực có 16,07% là không rõ nguyên nhân, một phần có thể là do sự lão hóa đơn thuần của tuổi già dẫn tới suy giảm thị lực, trong khi đục thủy tinh thể thường được coi là hậu quả không thể tránh khỏi của quá trình lão hóa. Tuổi càng cao khả năng mắc bệnh càng nhiều, các biến chứng mắt cũng không nằm ngoài quy luật này.

Trong những người bệnh bị giảm thị lực và đục thủy tinh thể, tỷ lệ mắc bệnh ở nữ giới cao hơn nam giới với 60,71% giảm thị lực và 63,64% bị đục thủy tinh thể. Một báo cáo gần đây cũng cho thấy tỷ lệ suy giảm thị lực có liên quan đáng kể với tuổi cao hơn và giới tính nữ.

2.3. Bệnh võng mạc ĐTD và biến chứng thận

Chỉ tiêu		Có bệnh võng mạc ĐTD (n=20)		Không có bệnh võng mạc ĐTD (n=72)		Tổng		OR (95% KTC)	P
		n	%	n	%	n	%		
Biến chứng thận	Có	8	60,0	6	8,33	14	15,22	7,33 (1,96-27,49)	0,0005
	Không	12	40,0	66	91,67	78	84,78		

Nhận xét:

Nguy cơ mắc bệnh VMĐTĐ ở nhóm có biến chứng thận cao gấp 7,33 lần nhóm không có biến chứng thận, có ý nghĩa thống kê với $p=0,0005$.

IV. Kết luận:

1. Tỷ lệ xuất hiện biến chứng mắt ở người bệnh ĐTĐ type 2 mới phát hiện

- ❖ Tỷ lệ biến chứng mắt ở người bệnh ĐTĐ mới phát hiện là 70,65%.
- ❖ Tỷ lệ các biến chứng: Giảm thị lực chiếm 60,87% ; Đục thủy tinh thể 59,78%; Bệnh VMĐTĐ là 21,74%.
- + Tỷ lệ VMĐTĐ thể không tăng sinh 20,65%.
- + Tỷ lệ VMĐTĐ tiền tăng sinh chiếm 1,09%.
- + Không có người bệnh nào mắc bệnh VMĐTĐ tăng sinh và phù hoàng điểm.

2. Yếu tố liên quan đến sự xuất hiện của các biến chứng mắt

- Tuổi là yếu tố liên quan đến biến chứng mắt, nhóm NB trên 60 tuổi có nguy cơ bị đục thủy tinh thể cao gấp 15,7 lần, mắc bệnh VMĐTĐ gấp 17 lần so với nhóm NB dưới 60 tuổi.
- Giới nữ là đối tượng bị đục thủy tinh thể cao hơn so với nam giới, gấp 3,65 lần.
- HbA1c có liên quan chặt chẽ với tình trạng đục thủy tinh thể và bệnh võng mạc ĐTĐ, với $HbA1c > 8\%$, tăng tỉ lệ mắc đục thủy tinh thể lên 3,79 lần, tăng mắc bệnh VMĐTĐ lên 5,40 lần.
- Tăng huyết áp có liên quan đến biến chứng đục thủy tinh thể, người bệnh bị THA nguy cơ cao gấp 9 lần so với NB không có THA.
- Biến chứng thận có liên quan đến bệnh võng mạc ĐTĐ, người bệnh có biến chứng thận mắc bệnh VMĐTĐ cao gấp 7,33 lần so với người bệnh không có biến chứng thận.

V. Khuyến nghị

Để phát hiện sớm các biến chứng mắt ở người bệnh ĐTĐ mới phát hiện, chúng tôi có 3 kiến nghị sau:

1. Cần tuyên truyền sâu rộng trong nhân dân cho người dân hiểu biết về bệnh ĐTĐ để họ có thể phát hiện bệnh và phòng bệnh cũng như phát hiện các biến chứng của bệnh sớm như biến chứng mắt, thần kinh, mạch máu; nên mở câu lạc bộ người bệnh ĐTĐ.
2. Thực hiện khám sàng lọc từ sớm các biến chứng cho người bệnh ĐTĐ mới phát hiện kết hợp tái khám định kỳ hàng tháng để kiểm soát đường máu và các biến chứng của bệnh.
3. Triển khai thêm các xét nghiệm, kỹ thuật để đánh giá biến chứng mắt, biến

chúng thận phát hiện sớm và điều trị các biến chứng, đặc biệt là bệnh võng mạc ĐTĐ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
2. Trần Đức Thọ. *Bệnh ĐTĐ, Bệnh Học Nội Khoa Tập 1*. NXB Y học; 2004.
3. Raitelaitiene R, Paunksnis A, Ivanov L, Kurapkiene S. Ultrasonic and biochemical evaluation of human diabetic lens. *Med Kaunas Lith.* 2005;41(8):641-648.
4. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care.* 1992;15(7):815-819.
5. Al-Zuabi H, Al-Tammar Y, Al-Moataz R, et al. Retinopathy in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract.* 2005;14(5):293-296.
6. Jammal H1, Khader Y, Alkhatib S, Mousa Abujbara, Search articles by “Mousa Abujbara”, Abujbara M, Alomari M, Ajlouni K. Diabetic retinopathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Jordan: prevalence and associated factors. In: 2013. doi: DOI: 10.1111/1753-0407.12015 PMID: 23163974

Nghiên cứu giai đoạn Ib kết hợp Lenvatinib và Pembrolizumab ở người bệnh ung thư biểu mô tế bào gan không có chỉ định phẫu thuật

Người dịch: **Lê Thị Bích Phương**

Đơn vị Nghiên cứu Khoa học & Hợp tác Quốc tế

Nguồn: Journal of Clinical Oncology,

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00808?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crosref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

MỤC ĐÍCH

Tác dụng điều hòa miễn dịch của lenvatinib (một chất ức chế multikinase) kết hợp với các chất ức chế tín hiệu thụ thể PD-1 có thể thúc đẩy hoạt động kháng u trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Chúng tôi báo cáo kết quả từ nghiên

cứu giai đoạn Ib kết hợp lenvatinib với pembrolizumab trong ung thư biểu mô tế bào gan không có chỉ định phẫu thuật (uHCC).

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở, người bệnh uHCC được dùng lenvatinib (trọng lượng cơ thể > 60 kg, liều 12 mg; < 60 kg, liều 8 mg) uống hàng ngày và pembrolizumab 200 mg truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của chu kỳ 21 ngày. Nghiên cứu gồm 2 giai đoạn: giai đoạn xác định độc tính giới hạn liều (DLT) và giai đoạn mở rộng (người bệnh

được sử dụng như bước điều trị đầu tiên). Mục tiêu nghiên cứu chính là xác định độ an toàn/khả năng dung nạp (Giai đoạn DLT); đánh giá tỷ lệ đáp ứng điều trị mục tiêu (ORR) và thời gian đáp ứng (DOR) bằng RECIST đã sửa đổi (mRECIST) và RECIST phiên bản 1.1 (v1.1) trong đánh giá hình ảnh khối u (IIR) ở giai đoạn mở rộng.

KẾT QUẢ

Tổng số 104 người bệnh tham gia nghiên cứu. Không có độc tính giới hạn liều nào được báo cáo (n = 6) trong giai đoạn DLT; 100 người bệnh (giai đoạn mở rộng; bao gồm 2 người bệnh từ giai đoạn DLT chuyển sang) không được điều trị toàn thân trước đó, mắc ung thư gan giai đoạn B (n = 29) hoặc giai đoạn C (n = 71) theo bảng phân loại của Phòng khám Barcelona. Tại ngưỡng cut-off dữ liệu, 37% người bệnh vẫn tiếp tục điều trị. Thời gian theo dõi trung bình là 10,6 tháng (Khoảng tin cậy 95% CI; 9,2 đến 11,5 tháng). Tỷ lệ đáp ứng điều trị mục tiêu (ORR) được xác nhận trên đánh giá hình ảnh khối u là 46,0% trên mỗi mRECIST (khoảng tin cậy 95% CI; 36,0% đến 56,3%) là 36,0% trên mỗi RECIST v1.1 (khoảng tin cậy 95% CI; 26,6% đến 46,2%). Thời gian đáp ứng DOR trung bình trên đánh giá hình ảnh khối u là 8,6 tháng (95% CI, 6,9 tháng đến không ước tính - NE) trên mRECIST và 12,6 tháng (95% CI, 6,9 tháng tới NE) trên mỗi RECIST v1.1. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình theo đánh giá hình ảnh khối u là 9,3 tháng cho mỗi mRECIST và 8,6 tháng cho mỗi RECIST v1.1. Thời gian sống thêm trung bình là 22 tháng. Các phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị \geq độ 3 xảy ra ở 67% (độ 5, 3%) người bệnh. Không phát hiện có phản ứng bất lợi mới.

KẾT LUẬN

Lenvatinib phối hợp pembrolizumab có hoạt tính kháng u đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan không có chỉ định phẫu thuật. Có thể kiểm soát được tác dụng bất lợi liên quan và không có phản ứng bất lợi mới.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là loại ung thư phổ biến thứ sáu trên toàn thế giới và là nguyên nhân thứ tư gây tử vong do ung thư. Ngay cả khi được phát hiện sớm, phần lớn người bệnh HCC đều tiến triển nặng. Người bệnh với khối u tiến triển sau điều trị khu trú khối u có thể có lợi từ phương pháp điều trị toàn thân. Sorafenib đã chứng minh lợi ích kéo dài thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê so với giả dược trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên pha III ở người bệnh HCC giai đoạn muộn (nghiên cứu SHARP và nghiên cứu Châu Á - Thái Bình Dương). Lenvatinib, một chất ức chế multikinase của thụ thể cho các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (*vascular endothelial growth factor* - VEGF) từ 1 đến 3, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (*fibroblast growth factor* - FGF) thụ thể 1 đến 4, thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu-a (*platelet-derived growth factor receptor-a* - PDGFRa), RET và KIT, và sau đó đã được phê duyệt để điều trị bước đầu với người bệnh uHCC dựa trên nghiên cứu REFLECT giai đoạn III. Lenvatinib đã được xác nhận thống kê không thua kém sorafenib trong kéo dài thời gian sống thêm trung bình (13,6 tháng với lenvatinib và 12,3 tháng với sorafenib; tỷ số rủi ro là 0,92; Khoảng tin cậy 95% CI, 0,79 đến 1,06). Lenvatinib cũng cải thiện đáng kể và có ý nghĩa lâm sàng so với sorafenib về tỷ lệ đáp ứng mục tiêu (*objective response rate* - ORR; bao gồm cả các phản ứng chưa được xác nhận), thời gian sống bệnh không tiến triển (*progression free survival* - PFS), và thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển (*time to progression* - TTP). Cụ thể, ORR dựa trên đánh giá hình ảnh khối u (*independent imaging review* - IIR) của Lenvatinib cao hơn đáng kể so với sorafenib trên mỗi RECIST phiên bản 1.1 (RECIST v1.1; 18,8% với 6,5%; $P < 0,0001$) và RECIST sửa đổi (mRECIST; 40,6% với 12,4%; $P < 0,0001$). PFS (bằng IIR cho mỗi RECIST v1.1 và mRECIST) của lenvatinib cũng dài hơn đáng kể so với sorafenib (PFS trung bình là 7,3 so với 3,6 tháng; $P < 0,0001$ cho cả RECIST v1.1 và mRECIST).

Liệu pháp miễn dịch, bao gồm cả các chất ức chế chốt kiểm tra miễn dịch, đã có kết quả đầy hứa hẹn ở những người bệnh mắc ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển, có thể phần nào là do kết hợp quá trình viêm và môi trường miễn dịch bị ức chế tác động lên cơ chế bệnh sinh của HCC.

Tầm quan trọng của việc phong tỏa thụ thể PD-1/khoá phối tử PD-1 (PD-L1) trong HCC cũng được khẳng định, khi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) quyết định cấp phép và phê duyệt nhanh pembrolizumab và nivolumab

(kháng thể đơn dòng PD-1) để điều trị HCC bước 2 sau kết quả của nghiên cứu giai đoạn II. Việc phê duyệt pembrolizumab và nivolumab dựa trên lợi ích điều trị của từng loại thuốc (dựa trên quan sát tỷ lệ đáp ứng điều trị ORR và thời gian đáp ứng *duration of response* - DOR) trong các nghiên cứu giai đoạn II tương ứng của họ (CheckMate-040 đối với nivolumab; KEYNOTE-224 đối với pembrolizumab). Trong KEYNOTE-240, một nghiên cứu giai đoạn III đánh giá pembrolizumab so với giả dược như một lựa chọn điều trị bậc hai đối với HCC, pembrolizumab giảm 22% nguy cơ tử vong và cải thiện thời gian sống bệnh không tiến triển PFS so với giả dược; tuy nhiên, pembrolizumab đã không đạt được ý nghĩa thống kê theo tiêu chí xác định trước về thời gian sống thêm và thời gian sống bệnh không tiến triển.

Những liệu pháp phối kết hợp với ức chế thụ thể PD-1 đã được nghiên cứu sử dụng trong điều trị nhiều u ác tính, gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư thận và ung thư nội mạc tử cung. Tháng 3 năm 2020, FDA đã thông qua phác đồ Ipilimumab kết hợp Nivolumab như điều trị bước 2 với HCC. Bên cạnh đó, phối hợp lenvatinib và pembrolizumab đã được cấp phép nhanh chóng để điều trị cho người bệnh bị ung thư biểu mô nội mạc tử cung tiến triển không tế bào vi mô bất ổn định cao hoặc thiếu khả năng sửa chữa không phù hợp, người bệnh tiến triển sau khi điều trị toàn thân và người bệnh không có chỉ định phẫu thuật hoặc xạ trị.

Cơ sở lý luận để kết hợp lenvatinib với pembrolizumab là dựa trên khả năng của lenvatinib tác dụng ức chế tăng sinh mạch và ức chế hiệu ứng miễn dịch của môi trường vi khối u; quá trình ức chế này sẽ cải thiện lợi ích lâm sàng của kháng thể PD-1 bằng cách tăng cường đáp ứng miễn dịch kháng khối u. Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy sự kết hợp này có thể có hiệu quả trong HCC; trong mô hình chuột có HCC, lenvatinib kết hợp với phong toả thụ thể PD-1 đưa đến hoạt động kháng u đầy hứa hẹn so với trị liệu đơn lẻ.

Đặc biệt là, mô hình khối u tổng hợp HCC ở chuột Hepa1-6, chỉ riêng lenvatinib đã làm giảm tỷ lệ bạch cầu đơn nhân và đại thực bào, và kết hợp với kháng thể PD-1, lenvatinib tăng tỷ lệ tế bào T CD8+ kích hoạt sớm. Những kết quả đầy hứa hẹn này thúc đẩy nghiên cứu pha Ib - nhằm đánh giá khả năng dung nạp, mức độ an toàn, và tính hiệu quả của liệu pháp kết hợp lenvatinib và pembrolizumab ở người bệnh uHCC.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu nghiên cứu nhân mở đa trung tâm trên 116 người bệnh ung thư biểu mô tế bào gan không có chỉ định phẫu thuật dùng phối hợp lenvatinib và pembrolizumab. Nghiên cứu bao gồm 2 giai đoạn: giai đoạn xác định độc tính giới hạn liều (*dose-limiting toxicity* - DLT) và giai đoạn mở rộng. Người bệnh được dùng lenvatinib 12 mg (nếu cân nặng > 60 kg) hoặc 8 mg (nếu cân nặng < 60 kg) uống một lần mỗi ngày và pembrolizumab 200 mg truyền tĩnh mạch vào ngày thứ nhất của chu kỳ 21 ngày điều trị (có thể kéo dài 2 năm). Nếu không có DLT nào được báo cáo trong giai đoạn này, thì sẽ khởi động giai đoạn mở rộng với liều khuyến cáo từ giai đoạn DLT. Người bệnh được duy trì điều trị cho đến khi bệnh tiến triển, phát triển độc tính hoặc bất lợi không thể chấp nhận được, hoặc đến khi người bệnh từ chối điều trị.

Các tiêu chí lựa chọn chính bao gồm: HCC được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học (loại trừ thể fibrolamellar, sarcomatoid và các khối u hỗn hợp đường mật-HCC) hoặc HCC đã được xác nhận lâm sàng theo tiêu chí của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ; giai đoạn B (không phù hợp với hóa trị liệu qua động mạch) hoặc phân loại C dựa trên hệ thống đánh giá Ung thư gan của phòng khám Barcelona (BCLC); ít nhất 1 tổn thương đích có thể đo lường được theo mRECIST; ChildPugh hạng A (5-6 điểm); và trạng thái hoạt động 0 - 1 theo phân loại ECOG PS.

Loại trừ người bệnh nếu:

- Có xâm lấn ống mật rõ ràng (được phân loại trên lâm sàng là loại HCC ứ mật trong đó triệu chứng ban đầu vàng da do huyết khối/chèn ép/khối u xâm lấn đường mật); xâm lấn tĩnh mạch cửa với Vp4;
- Người bệnh điều trị tăng cường máu trước đó (bao gồm truyền máu, các sản phẩm máu hoặc các tác nhân kích thích máu sản xuất tế bào [ví dụ, yếu tố kích thích thuộc địa bạch cầu hạt]) trong vòng 28 ngày trước khi dùng liều thuốc nghiên cứu đầu tiên;
- Người bệnh điều trị trước bằng lenvatinib hoặc bất kỳ tác nhân phong tỏa PD-1, PD-L1, hoặc PD-L2;
- Người bệnh có khối u xâm lấn > 50% diện tích gan trên hình ảnh cận lâm sàng.
- Loại trừ người bệnh khỏi giai đoạn mở rộng nếu họ đã được điều trị uHCC toàn thân trước đó.

Điểm kết thúc và đánh giá lâm sàng

Khả năng dung nạp và tính an toàn của phác đồ phối hợp (các mục tiêu chính của giai đoạn DLT) được đánh giá ban đầu bằng cách đánh giá độc tính giới hạn liều trong chu kỳ điều trị đầu tiên sử dụng thiết kế 3 + 3. Trong giai đoạn mở rộng, mục tiêu cuối là xác định tỷ lệ đáp ứng điều trị mục tiêu (ORR) và thời gian đáp ứng điều trị (DOR) theo mRECIST và RECIST v1.1 cho mỗi hình đánh giá khối u được thực hiện 6 tuần một lần cho đến tuần thứ 24, và sau đó là 9 tuần một lần; quyết định điều trị dựa trên mRECIST. Điểm cuối phụ là ORR và DOR đánh giá trên mRECIST. Các điểm cuối phụ bổ sung bao gồm thời gian sống không tiến triển (PFS), thời gian từ thời điểm điều trị đến khi bệnh tiến triển (TTP), thời gian phản hồi đáp ứng điều trị (TTR) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS). Đánh giá an toàn bao gồm việc theo dõi và ghi lại các sự kiện bất lợi (adverse events - AE) dựa trên Bộ tiêu chí sự kiện bất lợi phiên bản 4.03, xét nghiệm, dấu hiệu sinh tồn, điện tâm đồ và siêu âm tim hoặc quét thu nhận nhiều sóng.

KẾT QUẢ

Người bệnh

Nhìn chung, 104 người bệnh đã được ghi danh vào nghiên cứu trong cả 2 giai đoạn từ ngày 27 tháng 2 năm 2017 đến ngày 11 tháng 4 năm 2019. Nhóm phân tích chính bao gồm 100 người bệnh được điều trị phối hợp lenvatinib và pembrolizumab như điều trị bước đầu (4 người bệnh từ giai đoạn DLT đã bị loại trừ vì đã điều trị sorafenib trước đó). Vào ngày kết thúc dữ liệu (ngày 31 tháng 10 năm 2019), tất cả người bệnh trong nhóm phân tích chính được theo dõi trong thời gian tối thiểu là ≥ 6 tháng; 37 người bệnh (37%) vẫn đang điều trị (dùng phối hợp $n = 34$; chỉ dùng lenvatinib, $n = 3$); 63 người bệnh (63%) đã ngừng điều trị; và 26 trong số 63 người bệnh này vẫn được theo dõi.

Các lý do chính cho việc ngừng điều trị gồm bệnh tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh (35%), triệu chứng lâm sàng tiến triển (7%) và do các phản ứng bất lợi (18%).

Tuổi trung bình của người bệnh trong điều trị đầu tiên là 66,5 tuổi (từ 47-86 tuổi), và hầu hết người bệnh là người Da trắng (51%) hoặc Châu Á (28%). Lúc ban đầu, 62% và 38% người bệnh có ECOG PS lần lượt là 0 và 1. Ung thư giai đoạn B được ghi nhận ở 29% người bệnh và giai đoạn C ở 71%. Điểm Child-Pugh 5, 6 và 7 được báo cáo cho 71%, 27% và 2% người bệnh, tương ứng. Tỷ lệ người bệnh bị xâm

lấn tĩnh mạch cửa vĩ mô và lan rộng ngoài gan tại thời điểm ban đầu lần lượt là 16% và 52%. Căn nguyên của HCC bao gồm viêm gan B (19%), viêm gan C (36%), và rượu (28%); và 30% người bệnh có mức AFP \geq 400 ng/mL (Bảng 1).

Quá trình điều trị

Thời gian điều trị phối hợp lenvatinib với pembrolizumab trung bình 7,9 tháng (từ 0,2 - 31,1 tháng); chỉ dùng lenvatinib trung bình 7,6 tháng (từ 0,2 - 31,1 tháng); chỉ dùng pembrolizumab trung bình 7,4 tháng (từ 0,03 - 23,5 tháng). Liều trung bình người bệnh sử dụng theo tỷ lệ phần trăm của liều khởi đầu dự kiến của lenvatinib là 69% (từ 23% - 100%). Số chu kỳ trung bình dùng pembrolizumab là 11 (từ 1 - 33 chu kỳ).

Tính an toàn

Không có độc tính hạn chế liều (DLT) nào được báo cáo trong 6 người bệnh thuộc giai đoạn DLT. Trong hầu hết người bệnh (99%) dùng phối hợp như phương pháp điều trị bước đầu đều gặp ít nhất một phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị phổ biến nhất là tăng huyết áp (36%), tiêu chảy (35%), mệt mỏi (30%), chán ăn (28%) và suy giáp (25%). Các phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị mức \geq 3 xảy ra ở 67% người bệnh (mức 3, 63% [n = 63]; mức 4, 1% [n = 1]; mức 5, 3% [n = 3]). Phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị mức độ 3 phổ biến nhất là tăng huyết áp (17%), giảm bạch cầu là phản ứng bất lợi ở mức độ 4 duy nhất liên quan đến điều trị.

Phản ứng bất lợi nghiêm trọng được báo cáo ở 65 người bệnh (65%); phản ứng bất lợi nghiêm trọng liên quan đến điều trị được báo cáo ở 36 người bệnh (36%). Trong quá trình nghiên cứu, 13 (13%) người bệnh phản ứng bất lợi cấp 5 xảy ra: 10 trường hợp tử vong được coi là không liên quan đến điều trị nghiên cứu và 3 trường hợp tử vong được coi là liên quan đến điều trị (suy hô hấp cấp / hội chứng suy hô hấp cấp [n = 1] vào ngày thứ 124; chức năng gan bất thường [n = 1] vào ngày thứ 127; và thủng ruột [n = 1] vào ngày thứ 60).

Các phản ứng phụ liên quan đến điều trị dẫn đến gián đoạn điều trị, giảm liều và ngừng điều trị lenvatinib lần lượt ở 62 (62%), 52 (52%) và 14 người bệnh (14%); những phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị dẫn đến gián đoạn và ngừng điều trị của pembrolizumab là 43 (43%) và 10 người bệnh (10%). Ngừng dùng cả lenvatinib và pembrolizumab vì các tác dụng phụ liên quan đến điều trị xảy ra ở 6 người bệnh (6%).

Hiệu quả điều trị

Đánh giá hiệu quả điều trị bằng mRECIST, đánh giá hình ảnh khối u trên mRECIST và bằng RECIST v1.1. Thời gian theo dõi trung bình là 10,6 tháng (khoảng tin cậy 95%, từ 9,2 đến 11,5 tháng). Tỷ lệ đáp ứng điều trị mục tiêu (chỉ lấy kết quả đáp ứng đã được xác nhận) là 46,0% (khoảng tin cậy 95%, 36,0% đến 56,3%) theo mRECIST và 36,0% (khoảng tin cậy 95%, 26,6% đến 46,2%) theo RECIST v1.1. CR (đáp ứng tổng thể tốt nhất) đã được quan sát thấy ở 11 người bệnh (11%) trên mRECIST và 1 người bệnh (1%) trên RECIST v1.1. Tỷ lệ kiểm soát bệnh trung bình trong số người bệnh có phản hồi là 8,6 tháng (khoảng tin cậy 95%, 6,9 tháng đến không ước tính) theo mRECIST và 12,6 tháng (KTC 95%, 6,9 tháng cho NE) theo RECIST v1.1. Tỷ lệ đáp ứng điều trị mục tiêu ORR nhất quán giữa các phân nhóm khác nhau, bao gồm cả những nhóm có đặc điểm tiên lượng xấu, chẳng hạn như ECOG PS độ 1, xâm lấn tĩnh mạch cửa vĩ mô, mức AFP cao và giai đoạn C. Thời gian đáp ứng điều trị TTR trung bình cho những người trả lời được xác nhận là 1,9 tháng theo mRECIST và 2,8 tháng theo RECIST v1.1. Thời gian sống không tiến triển PFS trung bình là 9,3 tháng (khoảng tin cậy 95%, 5,6 - 9,7 tháng) theo mRECIST và 8,6 tháng theo RECIST v1.1 (khoảng tin cậy 95%, 7,1 - 9,7 tháng).

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình là 22,0 tháng (khoảng tin cậy 95%, 20,4 tháng đến không ước tính). Giảm kích thước khối u trên đánh giá hình ảnh theo mRECIST và RECIST v1.1 được báo cáo lần lượt ở 89% (83 trong số 93 người bệnh) và 83% (78 trong số 94 người bệnh), và mức giảm có vẻ được duy trì. Thời gian tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển (TTP) trung bình là 9,7 tháng (khoảng tin cậy 95%, 7,9 đến 11,8 tháng) theo mRECIST trên đánh giá hình ảnh; và 9,7 tháng (KTC 95%, 7,7 đến 13,9 tháng) bằng RECIST v1,1 trên đánh giá hình ảnh.

THẢO LUẬN

Các lựa chọn điều trị cho HCC giai đoạn muộn đã phát triển nhanh chóng trong vài năm qua. Sau một thập kỷ mà sorafenib là phương pháp điều trị duy nhất với HCC giai đoạn muộn, nay đã có thêm các lựa chọn mới để điều trị bệnh ở giai đoạn khác, như điều trị bước 2 và bước 3 [1,2]. Mặc dù thuốc ức chế chốt miễn dịch cho thấy khả năng kiểm soát bệnh dài hạn với độc tính có thể kiểm soát được [3], nghiên cứu pha III không đạt được mục tiêu kết thúc chính so với sorafenib trong vai trò điều trị bước đầu, và điều trị bước hai so với giả dược [4]. Giai đoạn Ib của nghiên cứu này có 100 người bệnh sử dụng liệu pháp kết hợp lenvatinib và pembrolizumab như

điều trị bước đầu mang lại tỷ lệ đáp ứng 46% theo mRECIST; và 36% theo RECIST v1.1) trên đánh giá hình ảnh khối u, thời gian sống không tiến triển PFS trung bình là 9,3 tháng với mRECIST; là 8,6 tháng bởi RECIST v1.1 trên mỗi đánh giá hình ảnh khối u và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 22,0 tháng. Hơn nữa, đáp ứng duy trì tốt (trung bình thời gian đáp ứng là 8,6 tháng theo mRECIST và 12,6 tháng theo RECIST v1.1) trên đánh giá hình ảnh. Những con số này chỉ ra rằng khả năng ức chế multikinase (tức thụ thể VEGF 1-3, thụ thể FGF 1-4, PDGFR α , RET và KIT) của lenvatinib kết hợp chất ức chế PD-1 của pembrolizumab giúp cải thiện hoạt động kháng u [5,6]. Mặc dù cơ chế chính xác đem lại kết quả này chưa được hiểu rõ, nhưng dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng điều hòa miễn dịch của lenvatinib bổ sung cho hoạt động của pembrolizumab, do đó làm tăng độ nhạy của khối u với liệu pháp phối hợp này. Các quan sát tương tự đã được mô tả trong các nghiên cứu kết hợp chất ức chế chốt kiểm tra miễn dịch khác trong HCC giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu IMbrave150 giai đoạn III, atezolizumab (một loại kháng thể PD-L1) cộng với điều trị bevacizumab (một chất ức chế VEGF) đã cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ so với sorafenib (tỷ lệ nguy hiểm HR 0,58; khoảng tin cậy 95%, 0,42 đến 0,79; $P < 0,0006$), cũng như tỷ lệ đáp ứng (ORR) và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 27% trên RECIST v1.1. Sự kết hợp này hiện đã được đưa vào Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia hướng dẫn điều trị ung thư gan mật [7]. Hơn nữa, ipilimumab (kháng thể CTLA-4) cộng với nivolumab (kháng thể PD-1) làm tác nhân bậc hai đối với HCC có tỷ lệ đáp ứng (ORR và DCR) $\geq 30\%$ trên RECIST v1.1. Tương tự như kết quả được báo cáo với lenvatinib và pembrolizumab, những nhóm điều trị phối hợp này mang lại đáp ứng lâu dài.

Trong nghiên cứu này, với những người bệnh bị uHCC nhưng chức năng gan được phục hồi tốt, không có độc tính mới hoặc triệu chứng bất thường do điều trị kết hợp lenvatinib với pembrolizumab. Phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị với sự kết hợp của lenvatinib và pembrolizumab phù hợp với các phản ứng bất lợi đã biết của từng thuốc riêng lẻ, và không có trường hợp nào được báo cáo về bùng phát viêm gan vi rút với pembrolizumab cho đến nay [8]. Những phản ứng bất lợi các cấp độ phổ biến nhất liên quan đến điều trị là tăng huyết áp, tiêu chảy, mệt mỏi, chán ăn và suy giáp; tuy nhiên, chỉ tăng huyết áp độ 3 và tăng AST ở 10% người bệnh và phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị cấp 4 duy nhất bị giảm bạch cầu (1%). Có 3 trường hợp tử vong (xảy ra sớm trong quá trình nghiên cứu) do suy hô hấp cấp tính ($n = 1$), chức

năng gan bất thường ($n = 1$), và thủng ruột ($n = 1$), tất cả đều là các phản ứng bất lợi tiềm tàng đã từng được với hai nhóm thuốc này. Nhìn chung, các tác dụng phụ liên quan đến điều trị đã dẫn đến việc ngừng sử dụng cả lenvatinib và pembrolizumab ở 6 người bệnh (6%). Tỷ lệ này tương đương với tỷ lệ được báo cáo trong các nghiên cứu đơn trị liệu của từng loại thuốc ở người bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, cho thấy rằng độc tính của liệu pháp phối hợp này có thể quản lý được nếu theo dõi sát sao, ngừng điều trị và/hoặc thay đổi liều lượng (chỉ áp dụng cho lenvatinib).

Trong nghiên cứu này, Lenvatinib phối hợp với pembrolizumab có tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85% (không phân biệt loại RECIST), nhưng việc cải tiến thêm các tiêu chí lựa chọn dân số để nhắm mục tiêu những người có nhiều khả năng được hưởng lợi từ liệu pháp kết hợp này sẽ có giá trị. Bất chấp những tiến bộ gần đây trong điều trị, ung thư biểu mô tế bào gan cấp tiến triển vẫn liên quan đến tiên lượng xấu và thời gian sống thêm tổng thể trung bình còn khoảng 1 năm. Khi người bệnh được điều trị với sorafenib và lenvatinib thời gian sống thêm tổng thể trung bình là từ 11 - 14 tháng và thời gian từ lúc điều trị đến khi bệnh có tiến triển là từ 4 đến 9 tháng. Hầu hết các thuốc đều kéo dài thời gian sống thêm nhưng tỷ lệ đáp ứng nhìn chung còn thấp [9]. Tỷ lệ đáp ứng điều trị mục tiêu ORR sau điều trị lenvatinib và sorafenib lần lượt dao động từ 19% - 41% và 7% -12% [10]. Trong nghiên cứu này phối hợp lenvatinib và pembrolizumab cho thấy cải thiện trong cả tỷ lệ đáp ứng điều trị mục tiêu và tỷ lệ kiểm soát bệnh.

Tuy nghiên cứu còn có hạn chế (nhãn mở, một nhánh), nhưng với kích thước mẫu, thiết kế đa trung tâm và dữ liệu phản ứng bất lợi cũng như yếu tố thứ ba đánh giá hình ảnh khối u đã kết luận rằng lenvatinib phối hợp pembrolizumab đã chứng minh hoạt tính kháng u đầy hứa hẹn với khả năng dung nạp chấp nhận được. Hơn nữa, trên cơ sở tạm thời dữ liệu từ nghiên cứu này, FDA đã cấp cho lenvatinib cộng với pembrolizumab một chỉ định liệu pháp đột phá để điều trị đầu tay uHCC nếu không thể điều trị khu trú khối u (ví dụ như nút mạch, đốt sóng cao tần...).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Llovet JM, Montal R, Sia D, et al: *Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma*. Nat Rev Clin Oncol 15:599-616, 2018
2. Faivre S, Rimassa L, Finn RS: *Molecular therapies for HCC: Looking outside the box*. J Hepatol 72:342-352, 2020
3. Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, et al: *The immunology of hepatocellular carcinoma*. Nat Immunol 19:222-232, 2018

4. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al: *Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial.* J Clin Oncol 38:193-202, 2020
5. Kato Y, Tabata K, Kimura T, et al: *Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD81 T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway.* PLoS One 14:e0212513, 2019
6. Kimura T, Kato Y, Ozawa Y, et al: *Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model.* Cancer Sci 109:3993-4002, 2018
7. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines: *Hepatobiliary cancers - Version 1.2020.*
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
8. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al: *Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial.* J Clin Oncol 38:193-202, 2020
9. Faivre S, Rimassa L, Finn RS: *Molecular therapies for HCC: Looking outside the box.* J Hepatol 72:342-352, 2020
10. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al: *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial.* Lancet 391:1163-1173, 2018

PHÁT HIỆN SỚM BỆNH THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Lược dịch: **Tạ Thị Thu Huyền**

Đơn vị Nghiên cứu Khoa học & Hợp tác Quốc tế

Nguồn: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34791910/>

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh rối loạn chuyển hóa, có đặc điểm tăng glucose huyết mạn tính do thiếu hụt về tiết insulin, về tác động của insulin, hoặc cả hai, gây nên những rối loạn chuyển hóa carbohydrate, protide, lipide. Dự báo đến năm 2030, số người mắc bệnh đái tháo đường trên toàn thế giới vào khoảng 439 triệu người. Bệnh đái tháo đường kéo dài gây ra nhiều biến chứng, đặc biệt là bệnh thận do đái tháo đường (diabetic nephropathy - Bệnh thận do đái tháo đường). Bệnh thận do đái tháo đường cũng là nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận giai đoạn cuối. Chẩn

đoán và phát hiện sớm bệnh thận do ĐTĐ để kiểm soát và điều trị tốt hơn là hết sức cần thiết. Bên cạnh microalbumin niệu là dấu hiệu phát hiện bệnh thận do ĐTĐ sớm thì cũng có một số tổn thương thận và các dấu ấn sinh học của bệnh giúp phát hiện sớm bệnh thận do ĐTĐ. Nghiên cứu tổng quan này tập trung vào các dấu ấn sinh học trong phòng thí nghiệm có thể giúp chẩn đoán sớm, điều trị và làm chậm sự tiến triển của bệnh thận do đái tháo đường.

Tăng glucose mạn tính trong thời gian dài gây tổn thương ở nhiều cơ quan khác nhau, đặc biệt là tim và mạch máu, thận, mắt, thần kinh. Biến chứng đái tháo đường trên mạch máu nhỏ gây tổn thương thận và được gọi là bệnh thận do ĐTĐ. Đây cũng là biến chứng phổ biến nhất của đái tháo đường type 2, và là nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận giai đoạn cuối trên toàn thế giới, tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao. Theo thống kê, 40% người bệnh đái tháo đường sau 10 năm được chẩn đoán. Bệnh thận do ĐTĐ đặc trưng là tình trạng albumin niệu dai dẳng (hoặc tỷ lệ bài tiết albumin niệu > 300 mg/ngày hoặc 200 µg/phút) được đo ít nhất 2 lần trong khoảng thời gian từ 3 đến 6 tháng, mức lọc cầu thận giảm dần (GFR), thường xảy ra liên quan đến tăng huyết áp, cuối cùng dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối.

Việc chẩn đoán nhóm người bệnh nhạy cảm hơn với bệnh thận do ĐTĐ nhằm kiểm soát tốt quá trình sinh bệnh là hết sức cần thiết. Microalbumin niệu là một trong những dấu hiệu sinh học để sàng lọc chức năng thận, thường được kiểm tra để phản ánh tình trạng tổn thương cầu thận và tình trạng tăng tính thấm của cầu thận đối với các đại phân tử. Tuy nhiên, nó có thể không phát hiện được bệnh ở giai đoạn đầu. Microalbumin niệu có nhiều hạn chế như độ biến thiên lớn và độ nhạy thấp, nên chỉ số này không điển hình cho việc đánh giá bệnh thận đái tháo đường. Có một số dấu ấn sinh học và tổn thương thận đáng kể giúp phát hiện sớm bệnh thận do ĐTĐ. Dấu ấn sinh học sớm có thể cho phép chẩn đoán sớm hơn, điều trị làm giảm tỷ lệ mắc bệnh thận do đái tháo đường và làm chậm sự tiến triển của bệnh thận do ĐTĐ, do đó nâng cao tuổi thọ ở những người mắc bệnh ĐTĐ.

Một số dấu hiệu sinh học liên quan đến bệnh thận do đái tháo đường đã được tìm thấy trong những năm gần đây, điều này có ý nghĩa trong việc dự đoán sự xuất hiện và phát triển của bệnh. Do đó, tổng quan này tập trung vào các dấu ấn sinh học trong phòng thí nghiệm là các dấu ấn sinh học sớm hơn, đặc hiệu hơn và nhạy hơn với khả năng dự đoán cao hơn so với albumin niệu vi lượng hoặc những dấu ấn xuất hiện tại thời điểm đó để phát hiện sớm bệnh thận do ĐTĐ.

KẾT QUẢ

Các dấu ấn sinh học có liên quan đến việc phát hiện sớm bệnh thận đái tháo đường bao gồm:

Cystatin C trong huyết thanh



Cystatin C là một protein có trọng lượng phân tử 13 kDa, có chức năng ức chế enzym protease, đây là một protein nhỏ được lọc tự do bởi cầu thận, là một dấu ấn sinh học mới trong chẩn đoán bệnh thận mạn tính. Cystatin C có liên quan đến việc giảm eGFR và các yếu tố dự báo sự tiến triển của bệnh thận do ĐTD.

Nồng độ cystatin C trong huyết thanh trung bình ở người bệnh mắc bệnh thận đái tháo đường cao hơn ($1,87 \pm 0,51$ mg/L) so với người bệnh không đái tháo đường ($1,025 \pm 0,30$ mg/L), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả cho thấy mối tương quan giữa cystatin C huyết thanh với creatinin ($r = 0,55$; $p < 0,001$) cao hơn ở tất cả những người bệnh có nồng độ creatinin huyết thanh cao bất thường. Nghiên cứu cho rằng chỉ số cystatin C huyết thanh rất hữu ích trong việc phát hiện sớm suy thận. Một nghiên cứu khác cho thấy giá trị cystatin C huyết thanh trung bình ở người bệnh đái tháo đường type 2 có albumin niệu bình thường là 1,73 và ở bệnh đái tháo đường type 2 có microalbumin niệu là 2,0717. Kết quả cho thấy giá trị cystatin C trong huyết thanh những người bệnh có microalbumin niệu tăng lên. Nghiên cứu cho rằng nồng độ cystatin C trong huyết thanh được chỉ định để sử dụng như một dấu ấn sinh học sớm của bệnh thận do đái tháo đường.

Định lượng NGAL

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL, còn được gọi là lipocalin-2, siderocalin, 24p3, hoặc LCN2) là một protein có trọng lượng phân tử 25kDa thuộc nhóm lipocain, có vai trò vận chuyển các phân tử nhỏ kỵ nước, được tạo ra ở nephron xa và tăng lên để phản ứng với chấn thương thận trong vòng vài giờ sau khi bị tổn thương. NGAL bài tiết trong huyết thanh và nước tiểu được cho là dấu hiệu sinh học dự đoán sớm tổn thương thận cấp tính. NGAL xuất hiện trong nước tiểu cho thấy tổn thương cầu thận sớm.

Ngưỡng NGAL xác định bệnh thận do ĐTĐ là 77,72 ng/mL với độ nhạy 96%, độ đặc hiệu 80%, giá trị dự đoán dương tính 82,6%, giá trị dự đoán âm tính 95,24% và độ chính xác 88%. Một nghiên cứu khác cho thấy giá trị trung bình của NGAL huyết thanh có thể cao hơn đáng kể ở nhóm có microalbumin niệu so với albumin niệu bình thường và nhóm chứng khỏe mạnh ($p < 0,05$). NGAL được lọc từ huyết tương qua cầu thận, và sau khi lọc NGAL được tái hấp thu trong quá trình nội bào qua hệ thống megalin. Khi ống thận hoại tử, NGAL trong nước tiểu và huyết thanh tăng, do đó NGAL huyết thanh được khuyến cáo có thể sử dụng như một dấu hiệu sinh học của tổn thương cầu thận trước khi xuất hiện microalbumin niệu.

N-acetyl- β -D-glucosaminidase

N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) là enzyme lysosomal của tế bào biểu mô ống thận gần, tham gia vào quá trình chuyển hóa carbohydrate, do trọng lượng phân tử cao (130 kDa) nên không qua được màng lọc cầu thận. Một nghiên cứu cho thấy NAG trong nước tiểu ở nhóm đái tháo đường cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$). NAG nước tiểu tăng là dấu hiệu sớm của tổn thương thận.

Homocysteine huyết thanh



Homocystein (Hcy) là sản phẩm trung gian của quá trình chuyển hóa methionine thành cysteine. Một nghiên cứu cho thấy nồng độ Hcy trong huyết thanh là $15,49 \pm 5,40$ và $9,23 \pm 3,15$ $\mu\text{mol/L}$, Hcy ở bệnh thận ĐTĐ cao hơn người bệnh đái tháo đường type 2 và tương quan với tổn thương thận của người bệnh.

Lấy Hcy huyết thanh làm tham chiếu, độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC lần lượt là 84,31 (71,41 - 92,98%), 74,55 (61,00 - 85,33%), và 0,85 (0,78 - 0,92%), tương ứng với giá trị giới hạn giữa nhóm bệnh thận do ĐTĐ và nhóm đái tháo đường type 2 là 12,08. Hcy huyết thanh có thể cũng được sử dụng như một dấu hiệu chẩn đoán sớm bệnh thận do ĐTĐ với độ nhạy tương đối cao.

Protein vi lượng B

Protein b-trace (bTP) hay lipocalin prostaglandin D2 synthase (L-PGDS), là một dấu hiệu mới đánh giá độ lọc cầu thận. Đây cũng là glycoprotein trọng lượng phân tử thấp thuộc họ lipocalin. Một nghiên cứu cho thấy, bTP tăng rõ rệt ở người bệnh đái tháo đường type 2 có albumin niệu vi lượng so với người bệnh đái tháo đường type 2 có albumin niệu bình thường và nhóm chứng. Điều đó gợi ý rằng bTP

huyết thanh là dấu ấn tổn thương cầu thận và ống thận, nó có thể là dấu ấn sinh học độc lập và đáng tin cậy để phát hiện sớm bệnh thận do đái tháo đường.

Suppressor of mothers against decapentaplegic type 1 (SMAD2 loại 1)

SMADs là các protein nội bào rất quan trọng để điều chỉnh sự phát triển và tăng trưởng của tế bào; các protein này có thể di chuyển đến nhân, kích hoạt hoặc ngăn chặn quá trình phiên mã của các gen mục tiêu khác nhau. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng SMAD được phát hiện trong nước tiểu của người bệnh mắc bệnh thận đái tháo đường. Dữ liệu biểu hiện gen: máu ngoại vi SMAD1 (máu: DM2 $0,01102 \pm 0,04059$ * so với CTL $0,0001317 \pm 0,0003609$; nước tiểu: DM2 $0,7195 \pm 2,344$ * so với CTL $0,09812 \pm 0,4755$). Những gen này đã cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu tuyệt vời trong đánh giá đường cong đặc tính hoạt động tiếp nhận. Các nhà nghiên cứu đề xuất sử dụng SMAD1 máu và nước tiểu ngoại vi như là dấu ấn sinh học xác định sớm bệnh thận do ĐTD.

Enzym chuyển đổi angiotensin

Angiotensin-converting enzyme (ACE) là các enzym tiết niệu có hoạt tính thấp trong nước tiểu ở trạng thái bình thường, nhưng có thể tăng lên khi tế bào ống thận bị tổn thương. Vì vậy, có thể sử dụng enzym tiết niệu để đánh giá chức năng thận. Có nhiều nghiên cứu báo cáo rằng hoạt động ACE có thể gây tăng sinh tế bào cơ, dẫn đến việc giải phóng yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu và yếu tố tăng trưởng biến đổi ở người bệnh đái tháo đường có bệnh mạch máu. Một nghiên cứu cho thấy nồng độ ACE trong huyết thanh trung bình ở nhóm đái tháo đường cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$) nhưng trong nước tiểu, nồng độ ACE ở người bệnh tiểu đường không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Nghiên cứu này cho thấy ACE huyết thanh, trong vai trò đánh giá chức năng mạch máu ở người bệnh đái tháo đường, cao hơn đáng kể so với nhóm chứng khỏe mạnh.

Protein vận chuyển vitamin D

Protein vận chuyển vitamin D (VDBP), là một Glycoprotein có trọng lượng phân tử 58 kDa được tìm thấy trong huyết thanh ở nồng độ 300 - 600 mg/mL. Ở thận, VDBP tham gia vào quá trình sinh tổng hợp 1,25 -dihydroxyvitamin D [1,25 (OH) 2D] trong ống lượn gần. Các báo cáo hiện có cho thấy VDBP trong nước tiểu (uVDBP) tăng lên ở người bệnh đái tháo đường so với người bệnh không mắc đái tháo đường, đặc biệt là khi có albumin niệu. Mức uVDBP tăng đáng kể được tìm thấy ở người bệnh đái tháo đường có macroalbumin niệu ($p < 0,001$) và microalbumin niệu ($p < 0,01$) so với ở người bệnh đái tháo đường albumin niệu bình thường và nhóm chứng ($p < 0,001$). Nghiên cứu tương quan cho thấy uVDBP có tương quan thuận đáng kể với tỷ lệ albumin/creatinin niệu ($r = 0,973$; $p < 0,001$), urê huyết thanh ($r = 0,456$; $p = 0,002$), và creatinin huyết thanh ($r =$

0,448; $p = 0,004$), tương quan nghịch có ý nghĩa với mức lọc cầu thận ($r = 0,988$; $p < 0,001$). Phân tích diện tích dưới đường cong (ROC) của mức uVDBP để chẩn đoán và phát hiện sớm bệnh thận

ĐTĐ cho thấy giá trị giới hạn của uVDBP là 550 ng/mg, độ nhạy 96%. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy rằng uVDBP được coi là dấu ấn sinh học để phát hiện sớm bệnh thận ĐTĐ.

Kết luận

Microalbumin niệu là dấu hiệu sớm của bệnh thận do ĐTĐ. Đo microalbumin niệu là phương pháp thực hành lâm sàng thường quy để tầm soát, nhưng tổn thương thận có thể xảy ra ngay cả khi không có microalbumin niệu. Điều quan trọng là phải thực hiện các chiến lược khác nhau để phát hiện sớm hơn bệnh thận do đái tháo đường vì dấu ấn sinh học sớm có thể cho phép chẩn đoán sớm hơn, điều trị làm giảm tỷ lệ mắc bệnh thận ĐTĐ và làm chậm quá trình phát triển bệnh, tăng chất lượng cuộc sống ở những người mắc bệnh đái tháo đường. Chủ yếu là các dấu ấn sinh học cao hơn đáng kể ở người bệnh đái tháo đường type 2 có albumin niệu, microalbumin niệu và macrolbumin niệu so với nhóm không đái tháo đường và có thể được sử dụng làm dấu ấn sớm trước khi phát triển bệnh thận ĐTĐ. Tuy nhiên, các nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm vẫn cần thiết để xác định các dấu ấn sinh học này để sử dụng cho việc sàng lọc thường quy.

Tài liệu tham khảo

1. Brijesh M and Saurav P. Comparative study of significance of serum cystatin-C, serum creatinine and microalbuminuria estimation in patients of early diabetic nephropathy. *J Di- abetes Metab* 2015; 6: 2.
2. Shaw JE, Sicree RA and Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4–14.
3. Balaji R, Duraisamy R and Kumar MP. Complications of diabetes mellitus: A review. *Drug Invent Today* 2019; 15: 12.
4. Beckman JA and Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circ Res* 2016; 118: 1771–1785.
5. Long AN and Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 244–251.

KẾT QUẢ CAI THỞ MÁY CỦA PHƯƠNG THỨC THÔNG KHÍ THÍCH ỨNG Ở NGƯỜI BỆNH ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Nguyễn Đức Lịch

Khoa Cấp cứu

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét kết quả cai máy của phương thức thông khí thích ứng (AVM) cho người bệnh đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu trên 25 người bệnh đợt cấp COPD nhập Trung tâm Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai thông khí xâm nhập đủ điều kiện cai thở máy từ tháng 09/2020 đến tháng 8/2021. Các thông số theo dõi chính như tuổi, giới, các chỉ số khí máu: pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃, PaO₂/FiO₂, lactate các thông số lâm sàng: mạch, huyết áp, nhịp thở, SpO₂ được thu thập tại các thời điểm: nhập viện, bắt đầu cai thở bằng AVM, sau thở AVM 30 phút, sau 60 phút, sau 120 phút, trước rút ống nội khí quản hoặc trước khi chuyển lại thông khí kiểm soát và sau rút ống nội khí quản. Người bệnh được đánh giá thành công khi không phải đặt lại nội khí quản sau 48 giờ.

Kết quả: Trong số 25 người bệnh nghiên cứu (tuổi trung bình $74,04 \pm 9,92$ tuổi; 8% nữ giới) cho kết quả có 21 (84%) người bệnh rút ống nội khí quản thành công. Ở nhóm cai máy thành công, có thời gian cai thở máy ($9,06 \pm 4,5$ giờ) và thời gian nằm ICU ($6,29 \pm 2,61$ ngày), ngắn hơn nhóm thất bại với thời gian cai thở máy ($16,75 \pm 5,38$ giờ), thời gian nằm ICU ($20,75 \pm 27,58$) với $p < 0,05$.

Kết luận: Phương thức AVM có tỷ lệ rút nội khí quản thành công cao, giúp rút ngắn thời gian thở máy cũng như nằm ICU trên người bệnh đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Từ khóa: Thông khí nhân tạo xâm nhập, AVM, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, cai thở máy

Người chịu trách nhiệm chính

Họ tên: Bs. Nguyễn Đức Lịch

Địa chỉ: Khoa cấp cứu- Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ

Email: ndulich@gmail.com

Số điện thoại: 0973862427

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cai thở máy ở nhóm người bệnh đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính gặp rất nhiều khó khăn do hiện tượng dễ gây căng động phổi quá mức, tăng công thở¹². Nếu không lựa chọn phương thức thích hợp, quá trình cai thở máy dễ dẫn đến thất bại làm tăng nguy cơ tử vong, tàn phế và chi phí điều trị cho người bệnh.

Các phương pháp cai thở máy cho người bệnh đợt cấp COPD hiện nay có chung một nhược điểm là mức hỗ trợ không tương xứng với nhu cầu thay đổi liên tục của người bệnh, dễ dẫn đến mất đồng bộ giữa người bệnh và máy thở. Điều này dẫn đến kéo dài thời gian cai thở máy, tăng công sức của nhân viên y tế khi tiến hành cai máy thở cho người bệnh³.

AVM là chế độ thở đôi, kết hợp giữa hỗ trợ áp lực và kiểm soát áp lực với mục đích duy trì thông khí phút cài đặt với công thở thấp nhất. AVM với ưu điểm có khả năng tính toán tự động các thông số cơ học phổi, từ đó đưa ra mức hỗ trợ liên tục và phù hợp với từng tình trạng người bệnh. Đồng thời mode thở này cũng giảm thiểu tối đa các thao tác cài đặt cho nhân viên y tế⁴.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các người bệnh chẩn đoán đợt cấp COPD đặt ống nội khí quản thở máy trên 24 giờ có đủ tiêu chuẩn cai thở máy.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có bệnh lý thần kinh cơ tiến triển, người bệnh mở khí quản, người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Thời gian địa điểm nghiên cứu:

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 09/2020 đến tháng 9/2021.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Cấp Cứu A9, Bệnh viện Bạch Mai.

2.3. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu tiến cứu can thiệp.

2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu:

Tất cả người bệnh nhập viện - Trung tâm cấp cứu A9 trong thời gian nghiên cứu, phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn, có tất cả 25 người bệnh.

2.5. Quá trình thu thập số liệu:

2.5.1. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị:

- Thành công: không phải đặt lại nội khí quản sau 48 giờ⁵.
- Thất bại: phải đặt lại NKQ hoặc tử vong trong vòng 48 sau rút NKQ.

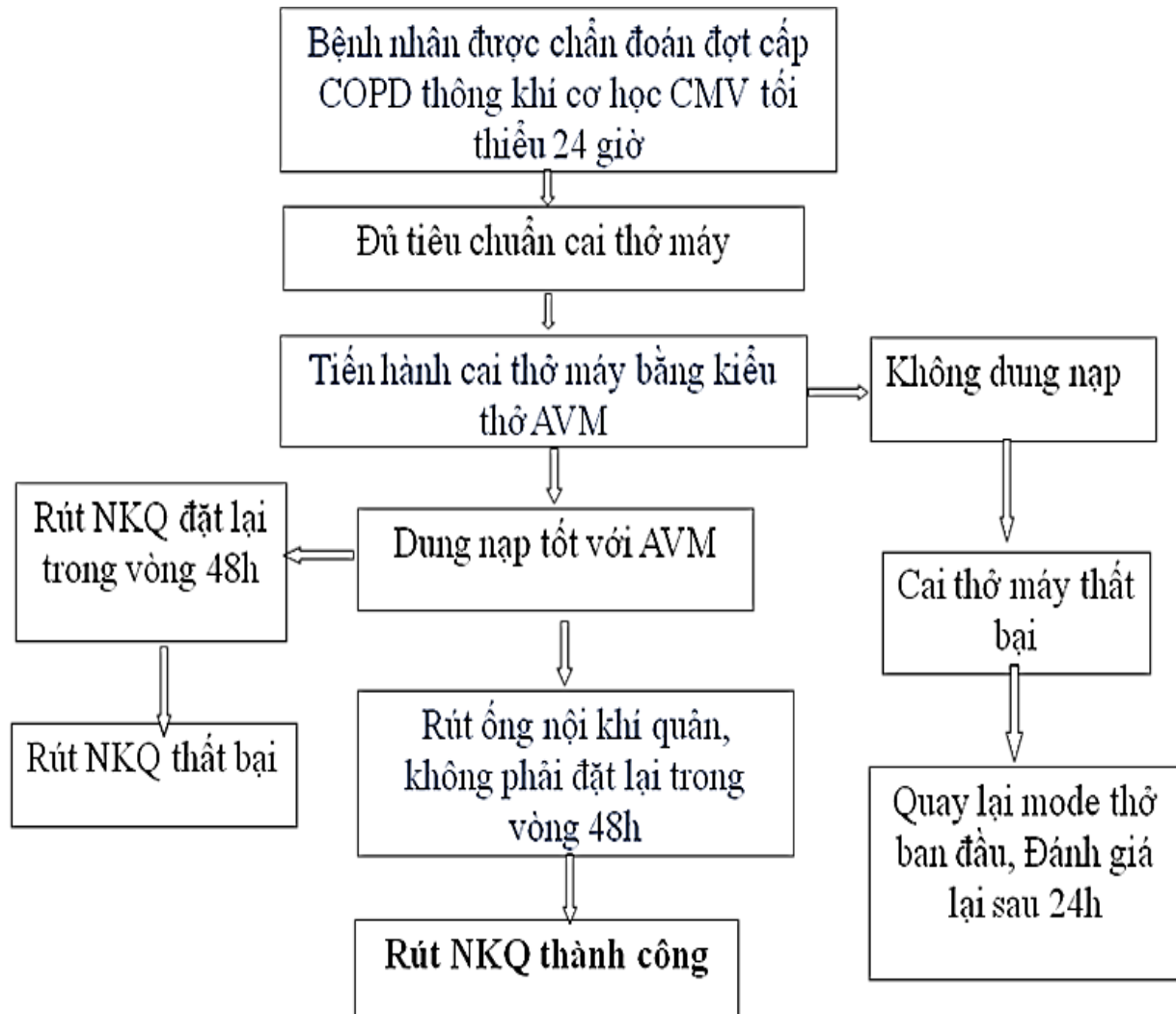
2.5.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu vào viện được hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng để hướng đến chẩn đoán đợt cấp COPD và các dấu hiệu suy hô hấp.

Các thông số về cận lâm sàng: Công thức máu, máu lắng, CRP, sinh hóa máu cơ bản, khí máu động mạch, chụp phim phổi.

Các thông số theo dõi chính bao gồm: Mạch, huyết áp, nhịp thở, SpO₂, khí máu (pH,

PaO₂, PaCO₂, HCO₃), được thu thập tại các thời điểm: nhập viện, bắt đầu cai máy thở bằng AVM, sau thở AVM 30 phút, sau 60 phút, sau 120 phút, trước rút ống nội khí quản hoặc trước khi chuyển sang thông khí kiểm soát và sau rút ống nội khí quản.



2.6. Phân tích số liệu:

Bảng phân mềm thống kê SPSS phiên bản 20, dữ liệu được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm với biến định tính, dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị) với biến định lượng. So sánh sự khác biệt giữa các nhóm dùng thuật toán Mann - Whitney U test hoặc T test với biến liên tục và Khi bình phương test với biến phân loại. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị kiểm định $p < 0.05$.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm người bệnh nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm người bệnh nghiên cứu là $74,04 \pm 9,92$ tuổi. Cao nhất là 91 tuổi, thấp nhất 59 tuổi. Số người bệnh trong nhóm nghiên cứu chủ yếu là trên 65 tuổi.

Đa số người bệnh COPD là nam giới. Chỉ có 2 người bệnh là nữ giới chiếm 8%.

Bảng 3.1. Tiền sử hút thuốc và bệnh tật và các nguyên nhân khởi phát đợt cấp COPD

Tiền sử	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Hút thuốc lòn, thuốc lá	23	92
Đái tháo đường	6	24
Suy tim	7	28
Tăng huyết áp	9	36
Suy thượng thận	2	8
TBMMN	1	4
Mắc trên 2 bệnh	7	28
Các nguyên nhân gây khởi phát đợt cấp COPD		
Nguyên nhân	Tần suất (n)	Tỉ lệ (%)
Nhiễm trùng	19	76
Suy tim	2	8
Đột quy não	1	4
Nguyên nhân khác	3	12

Nhận xét:

Tỷ lệ người bệnh COPD có tiền sử hút thuốc lòn, thuốc lá là rất cao, chiếm đa số người bệnh trong nhóm nghiên cứu. Các tiền sử bệnh lý thường gặp là: tăng huyết áp, suy tim, đái tháo đường. Khoảng 1/3 số người bệnh mắc từ 2 bệnh nên trở lên. Các nguyên nhân thường gặp gây khởi phát đợt cấp COPD là nhiễm khuẩn đường hô hấp, suy tim, đột quy não. Trong đó, nhiễm khuẩn đường hô hấp gây ra đợt cấp mất bù COPD chiếm tỷ lệ cao nhất.

Bảng 3.2. Đặc điểm cận lâm sàng và lâm sàng của nhóm người bệnh khi nhập viện

Chỉ số	Trung bình ± SD	Thấp nhất	Cao nhất	
Chỉ số cận lâm sàng	Hồng cầu (T/l)	4,1 ± 0,6	3	5,6
	Hemoglobin (g/l)	125,1 ± 19,1	94	169
	Bạch cầu (G/l)	12,5 ± 3,3	8,3	19,9
	Procalcitonin (ng/ml)	6 ± 16,9	0,4	78
	CRPhs(mg/l)	10,1 ± 13,1	0,07	38
	NT- ProBNP (pmol/l)	746 ± 1125,5	9,4	4138
	Glucose (mmol/l)	9,2 ± 2,7	5,8	15
	Natri (mmol/l)	137 ± 4,3	129	148
	Kali (mmol/l)	4,1 ± 0,5	3,1	4,9
Chỉ số lâm sàng	BMI	20,11±3,93	14,6	27,6
	Điểm SOFA	5,6 ± 2,61	1	11
	Điểm APACHE II	17,19 ± 4,6	8	25

Nhận xét:

Các xét nghiệm đánh giá tình trạng nhiễm trùng và suy tim ở mức tương đối cao. Glucose máu lúc vào viện cao hơn mức bình thường. Trong số các người bệnh tại thời điểm nhập viện, gặp cả người bệnh tăng natri máu và hạ kali máu. Nhóm nghiên cứu có điểm SOFA và điểm APACHE II ở mức trung bình. Đa phần người bệnh có BMI thấp.

Bảng 3.3. Kết quả khí máu động mạch của nhóm người bệnh khi nhập viện

	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	Lactat (mmol/L)
Trung bình ± SD	7,21±0,07	82,8±20,4	114,5±59,6	32,2±7,4	3,9±1,9
Trung vị	7,19	80	98	32	3,8
Giá trị mode	7,19	109	98	30	2,8
Thấp nhất	7,11	44	69	20	0,8
Cao nhất	7,33	112	280	50	8

Nhận xét:

Khí máu lúc nhập viện thể hiện tình trạng toan hô hấp cấp, tăng CO₂ máu và giảm oxy máu. Chỉ số lactat và HCO₃⁻ đều cao hơn mức bình thường.

2. Kết quả cai máy của phương thức thông khí thích ứng (AVM) cho người bệnh đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.4. Tỷ lệ rút nội khí quản thành công

	Số người bệnh (n=25)	Tỷ lệ (%)
Thành công	21	84
Không dung nạp phương thức thở	3	12
Đặt lại NKQ (dưới 48h)	1	4

Nhận xét:

1 người bệnh rút nội khí quản thất bại đặt lại sau 1 ngày. Số người bệnh rút nội khí quản thành công khi tiến hành cai thở máy bằng phương thức thở AVM chiếm tỉ lệ rất cao, chỉ một số ít người bệnh không dung nạp phương thức thở, phải chuyển lại phương thức thở ban đầu. Những người bệnh không dung nạp với phương thức thở AVM, không dung nạp với phương thức cai thở máy khác và phải mở khí quản.

Bảng 3.5. Thời gian cai thở máy bằng kiểu thở AVM và thời gian nằm ICU

	Thành công (n=21)	Thất bại (n=4)	p
Số giờ cai thở máy (Trung bình ± SD)	9,06 ± 4,5	16,75 ± 5,38	0,008
Số ngày nằm ICU (Trung bình ± SD)	6,29 ± 2,61	20,75 ± 27,58	0,032

Nhận xét:

Nhóm cai thở máy thất bại có thời gian cai thở cao hơn nhiều so với nhóm cai thở máy thành công với khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$.

Nhóm người bệnh cai thở máy thành công có thời gian nằm ICU thấp hơn so với nhóm cai thở máy thất bại với khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của nhóm người bệnh nghiên cứu của chúng tôi là $74,04 \pm 9,92$ tuổi, Nhóm người bệnh nghiên cứu đa phần là ≥ 65 tuổi (84%), độ tuổi cao nhất là 91 tuổi, thấp nhất là 59 tuổi. Cao hơn của tác giả Kirakli⁶ là 64 tuổi (thấp nhất 54 tuổi cao nhất 70 tuổi), và Mohamed⁷ là $66,9 \pm 7,8$ tuổi. Tỷ lệ người bệnh nam (92%) gặp nhiều hơn nữ (8%). Tỷ lệ nam trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương của tác giả Kirakli⁶ là 90% và cao hơn của tác giả Mohamed⁷ là 76%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 9 (36%) người bệnh tăng huyết áp, 7 (28%) người bệnh suy tim, 6 (24%) người bệnh đái tháo đường, 2 (8%) người bệnh suy thượng thận, 1 (4%) người bệnh TBMMN. Trong đó có 7 (28%) người bệnh mắc từ hai bệnh lý kèm theo trở lên. So với nghiên cứu của Mohamed⁷ có tỷ lệ cao huyết áp và đái tháo đường cao hơn tương ứng là 64% và 44%.

Khí máu khi nhập viện của nhóm người bệnh nghiên cứu thể hiện tình trạng toan hô hấp cấp (pH $7,21 \pm 0,07$), tăng CO_2 máu (PaCO_2 $82,8 \pm 20,4$ mmHg), điều này phù hợp với tính chất của đợt mất bù cấp COPD. Oxy máu trung bình trong giới hạn cho phép ($114,5 \pm 59,6$ mmHg), chỉ có 3 người bệnh có mức PaO_2 dưới 80 mmHg. Chỉ số HCO_3^- tăng ($32,2 \pm 7,4$ mmol/l), thể hiện tình trạng tăng CO_2 mạn tính trong nhiều năm, là đặc điểm đặc trưng của bệnh lý COPD. Chỉ số lactat tăng ($3,9 \pm 1,9$ mmol/l) ở những người bệnh COPD có thể do quá trình vận động nhẹ nhàng cũng dễ gây tăng lactat hoặc do thiếu Oxy gây nên. Kết quả này tương đồng với kết quả của Mohamed⁷ khí máu người bệnh trước khi đặt nội khí quản pH $7,25 \pm 0,06$, PaCO_2 $76,42 \pm 17,7$ mmHg, PaO_2 $53,7 \pm 19,2$ mmHg, HCO_3^- $39,21 \pm 6,8$ mmol/l.

Khi tiến hành cai thở máy bằng phương thức thông khí AVM, chúng tôi ghi nhận 21 trường hợp cai thở máy thành công, chiếm 84%, cao hơn của tác giả Kirakli và cộng sự⁶ 71,4%, trong số 21 trường hợp này không có người bệnh nào phải đặt lại ống nội khí quản trong vòng 48 giờ. Kết quả này cho thấy phương thức thông khí có tỷ lệ cai thở máy và rút ống nội khí quản thành công cao ở người bệnh COPD có thông khí cơ học.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm cai thở máy thành công có thời gian thở AVM trung bình là $9,06 \pm 4,5$ giờ thấp hơn nghiên cứu tác giả Kirakli và cộng sự⁶, thời gian cai thở máy trung bình 24 giờ, tác giả Mohamed và cộng sự⁷ trung bình là $27,3 \pm 12,3$ giờ. Kết quả này có thể do khác nhau về mức độ nặng của người bệnh khi nhập viện: nghiên cứu của tác giả trên được tiến hành trên các người bệnh nằm tại các đơn vị hồi sức cấp cứu. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nhóm thất bại có thời gian cai thở máy cao hơn nhiều $16,75 \pm 5,38$ giờ, cao hơn rất nhiều so với nhóm cai thở máy thành công. Sự khác biệt

này cho thấy với người bệnh cai thở máy thất bại, ban đầu có sự dung nạp với phương thức thở tuy nhiên càng về sau, có thể do tình trạng mệt cơ, dinh dưỡng kém cùng với các bệnh lý nền phức tạp khác dẫn đến tình trạng cai máy thất bại.

Khi tiến hành thống kê thời gian nằm đơn vị ICU tại trung tâm Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai ở 25 người bệnh tham gia nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy nhóm cai thở máy thành công có thời gian nằm tại đơn vị ICU trung bình là $6,29 \pm 2,61$ ngày thấp hơn của tác giả Mohamed và cộng sự là $10,7 \pm 4,2$ ngày, thời gian nằm viện là $15,53 \pm 8,99$ ngày, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp với tác giả Kirakli với thời gian nằm ICU 11 ngày.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nhóm thất bại có thời gian nằm ICU và thời gian nằm viện cao hơn nhiều tương ứng $20,75 \pm 27,58$ ngày và $27,75 \pm 27,5$ ngày, cao hơn rất nhiều so với nhóm cai thở máy thành công. Sự khác biệt này cho thấy sử dụng phương thức thông khí thích ứng giúp giảm thời gian nằm đơn vị ICU và làm giảm thời gian nằm viện cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Phương thức AVM cải thiện được các chỉ số lâm sàng, khí máu và rút ngắn thời gian thở máy cũng như nằm ICU trên người bệnh đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):183-192.
2. Kacmarek RM, Stoller JK, Heuer A. Egan's Fundamentals of Respiratory Care-E-Book. Elsevier Health Sciences; 2016.
3. Nguyễn Đạt Anh (2009). Những Vấn Đề Cơ Bản Trong Thông Khí Nhân Tạo Bản Dịch Tiếng Việt. Nhà Xuất Bản Y Học, Hà Nội.
4. Brunner JX, Iotti GA. Adaptive Support Ventilation (ASV). *MINERVA Anesthesiol*. 2002;68(5):5.
5. MacIntyre NR. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001;120(6):375S-395S.
6. Kirakli C, Ozdemir I, Ucar ZZ, Cimen P, Kepil S, Ozkan SA. Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2011;38(4):774-780. doi:10.1183/09031936.00081510
7. Mohamed KAE, kamal El Maraghi S. Role of adaptive support ventilation in weaning of COPD patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2014;63(2):449-454.

Bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già và phương pháp điều trị

Nguyễn Thị Thu Lan Hương

Khoa Liên chuyên khoa

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già (aged-related macular degeneration-AMD) là nguyên nhân gây mù hàng đầu với người trên 50 tuổi ở các nước phát triển và là nguyên nhân gây mù quan trọng ở các nước đang phát triển [1].

Ở Mỹ ước tính có khoảng 1,6 triệu người bị mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già nặng ở một hay hai mắt và có khoảng 7 triệu người khác có nguy cơ bị đe dọa [2]. Khi đã bị mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già nặng ở một mắt thì nguy cơ mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già nặng ở mắt thứ hai trong vòng 5 năm lên tới 43% [3]. Theo các nghiên cứu mới đây tại các nước châu Á trong đó có các nước Đông Nam Á tỷ lệ mắc bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già được ghi nhận gần tương đương như ở người da trắng với tỷ lệ khoảng 3,5% dân số trong độ tuổi từ 40 đến 80 tuổi mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già giai đoạn sớm và 0,34% mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già giai đoạn muộn [4]. Tại Việt Nam tuy chưa có số liệu thống kê chính thức nhưng với việc tuổi thọ trung bình tăng lên đáng kể tình hình các bệnh tật liên quan đến tuổi già trong đó có bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già có xu hướng ngày càng tăng mạnh.

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già là một bệnh lý liên quan đến quá trình lão hóa tại mắt. Cơ chế bệnh sinh của bệnh khá phức tạp và còn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Bệnh có 2 thể chính: thể khô và thể xuất tiết (hay còn gọi là thể tân mạch). Thể tân mạch của bệnh là do sự phát triển của các mạch máu bất thường, các tân mạch hắc mạc gây thoát dịch và máu với hậu quả là tạo nên các mô sẹo xơ phá hủy cấu trúc vùng võng mạc trung tâm. Đây là thể gây mù chủ yếu trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già.

Các biện pháp điều trị trước đây đều rất khó khăn, chủ yếu với mục đích bảo tồn thị lực chứ không thể cải thiện được thị lực sau điều trị. Gần đây, việc phát hiện ra vai trò quan trọng của yếu tố tăng sinh tế bào nội mạc A (VEGF-A) trong quá trình hình thành mạch và là một yếu tố then chốt trong việc phát triển các tân mạch đã mở ra một hướng điều trị hoàn toàn mới tác động chọn lọc trực tiếp đến nguyên nhân gây

bệnh đem lại nhiều hi vọng cho người bệnh. Đó là sử dụng các thuốc ức chế VEGF để điều trị bệnh.

Trên lâm sàng, một số thuốc ức chế VEGF đã được chứng minh có giá trị tích cực trong việc điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch [7]. Pegaptanib (Macugen) là một aptamer gắn và ức chế isoform 165 của VEGF-A là chế phẩm thế hệ đầu đã ổn định được thị lực của các mắt được điều trị [8]. Các chế phẩm tiếp theo như bevacizumab (Avastin) là một kháng thể toàn phần có khả năng ức chế tất cả isoform của VEGF-A cũng cho những kết quả điều trị cải thiện thị lực rõ rệt sau điều trị và được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trên toàn thế giới từ năm 2005 [9]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy thuốc có hiệu quả điều trị tốt ít tác dụng phụ nghiêm trọng và giá thành điều trị tương đối rẻ. Ranibizumab (Lucentis) là một đoạn kháng thể trên cơ sở công thức bevacizumab, gắn và ức chế tất cả isoform VEGF-A cũng cho hiệu quả điều trị tích cực trong nhiều nghiên cứu khác nhau [10].

II. Bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già và các thể lâm sàng

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già (AMD) là một bệnh lý bán phần sau của mắt đã được biết đến từ rất lâu và nhận được nhiều sự quan tâm của các nhà nghiên cứu về lâm sàng cũng như cận lâm sàng bởi đây là một bệnh gây mù lòa chính ở các người bệnh trên 50 tuổi ở các nước phát triển cũng như đang phát triển [1]. Bệnh diễn tiến qua hai giai đoạn là bệnh lý hoàng điểm liên quan đến tuổi. Đây là giai đoạn khởi phát của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già xuất hiện ở độ tuổi khoảng 50 với tỷ lệ khoảng 6% ở những người từ 50-60 tuổi. Drusen thanh dịch là dấu hiệu điển hình của bệnh lý hoàng điểm liên quan đến tuổi. Các drusen này tạo bởi những chất cặn của võng mạc thải ra do quá trình lão hóa của võng mạc. Đây là những chất biến hình ít nhiều ngấm nước. Tiếp theo là thoái hóa hoàng điểm tuổi già đây là giai đoạn toàn phát của bệnh, trên lâm sàng có hai thể thoái hóa:

2.1 Thể khô

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể khô thường gặp nhiều hơn so với thể tân mạch [3]. Đó là tình trạng mất các tế bào biểu mô sắc tố đi kèm với mất các thụ thể cảm quang và thoái hóa các mao mạch hắc mạc phía dưới. Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể khô gây giảm thị lực tùy theo vị trí của vùng teo. Thị lực giảm trầm trọng thoái hóa ở vùng hoàng điểm, tuy nhiên tổn thương này xuất hiện muộn. Ở những giai đoạn này người bệnh thường phàn nàn vì giảm thị lực nhìn gần do ánh sáng không đủ. Khám đáy mắt thấy những vùng teo sẽ xuất hiện có hình thái là những tổn thương nhỏ hơi trắng, hình tròn, hình ô van đôi khi có hình đa vòng. Những vùng này thường nhạt hơn vùng võng mạc lành lân cận. Khi teo rõ có thể nhìn thấy các mạch máu lớn

của hắc mạc đi ngang qua vùng thoái hóa. Chụp đáy mắt lọc ánh sáng đỏ có thể cho thấy rõ ranh giới của các vùng teo. Chụp mạch huỳnh quang thường không cần thiết. Trên OCT vùng teo sẽ cho hình ảnh tầng phản quang, lõm sâu, giải tầng phản quang này khá dày và lan rộng ra phía sau cho thấy hình ảnh võng mạc bị mỏng đi. Tiến triển của các hình thái teo thường lan rộng trên bề mặt. Tiến triển này thường chậm nhưng liên tục và không thể ngăn hay hạn chế. Tân mạch thường xuất hiện trong hình thái teo với tỷ lệ từ 10% đến 20% trong vòng 5 năm.

2.2. Thể ướt hay còn gọi thể tân mạch

Thể bệnh được biểu hiện bằng bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc, tân mạch dưới võng mạc, gây phù xuất huyết và phá huỷ nhanh chức năng của hoàng điểm [5]. Thể này có các triệu chứng lâm sàng như sau:

2.2.1. Triệu chứng cơ năng

Trên lâm sàng người bệnh thường có biểu hiện hội chứng hoàng điểm.

- Ám điểm: nhìn có chấm đen hoặc vùng tối trước mắt.
- Nhìn hình ảnh biến dạng, vật thu nhỏ lại, méo mó, ở giai đoạn muộn thường không còn triệu chứng này.
- Rối loạn màu sắc, thay đổi định khu về màu sắc.
- Nhìn mờ: người bệnh nhìn mờ qua nhiều năm do thoái hóa của tế bào biểu mô sắc tố và tế bào cảm thụ võng mạc. Người bệnh có thể nhìn mờ nhanh đôi khi là đột ngột do xuất huyết.

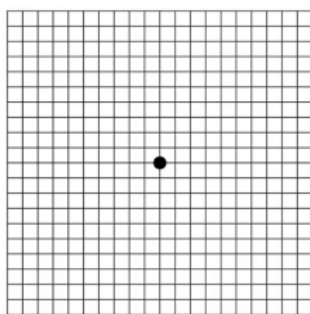
2.2.2. Dấu hiệu thực thể

Tân mạch thường khó quan sát trên lâm sàng, biểu hiện thông được đánh giá qua các triệu chứng gián tiếp và các dấu hiệu tổn thương đi kèm.

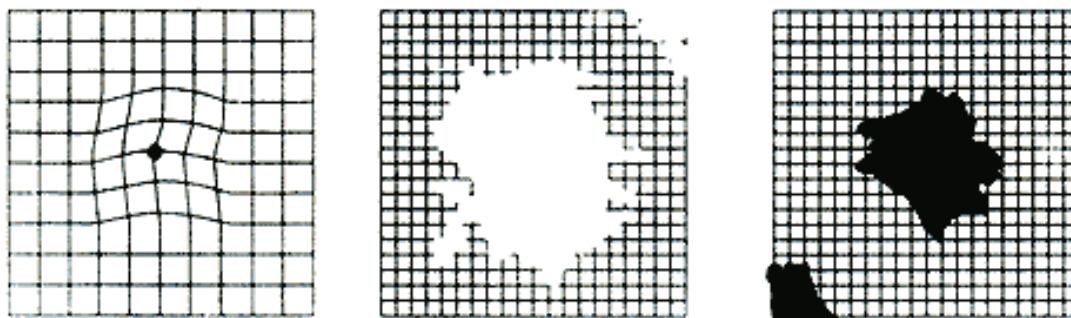
- Test Amsler (*Hình 1.1* và *Hình 1.2*):

Sử dụng test này để đánh giá người bệnh có tổn thương vùng hoàng điểm nghi do tân mạch theo qui trình sau:

- + Để hình kẻ ngang tầm mắt người bệnh cách mắt khoảng 30 cm.
- + Đeo kính đọc sách của người bệnh (nếu có).



Hình 1.1: Kết quả test Amsler của mắt bình thường



Hình 1.2: Kết quả test Amsler mắt bệnh lý

+ Che một mắt của người bệnh và hướng dẫn người bệnh nhìn vào điểm trung tâm của bảng.

+ Ghi nhận về các hàng và hình vuông.

+ Kiểm tra lặp lại với mắt còn lại.

Test âm tính: mắt không có tổn thương khi tất cả các đường kẻ là đường thẳng và những hình vuông có cùng kích thước (Hình 1: Kết quả test Amsler của người bệnh bình thường).

Test dương tính: Mắt nghi có tân mạch khi biến dạng đường kẻ như biến dạng, mờ mắt màu hay có những vùng tối hay vùng mờ (Hình 2: Kết quả test Amsler của mắt có hội chứng hoàng điểm).

- Các dấu hiệu gián tiếp tân mạch:

+ Bong biểu mô sắc tố: bong hoặc tách lớp biểu mô sắc tố võng mạc do thanh dịch. Vùng biểu mô sắc tố nhô lên (đội nhẹ võng mạc) có ranh giới rõ, hình tròn, màu vàng, kích thước nhỏ hoặc vừa (thường nhỏ hơn một đường kính gai thị) cùng với drusen mềm. Bong biểu mô sắc tố báo trước tân mạch hắc mạc phát triển. Bong biểu mô sắc tố có thể đơn thuần hoặc phối hợp với bong thanh dịch võng mạc.

+ Bong thanh dịch võng mạc: thường nằm trung tâm hoàng điểm, có hình bầu dục hoặc hình tròn, kích thước thường lớn hơn một đường kính gai.

+ Xuất huyết dưới võng mạc: xuất huyết thường nằm sâu ở trung tâm hoàng điểm, một số trường hợp ở ngoài hoàng điểm. Có thể một đám xuất huyết hoặc nhiều đám nối nhau tuổi khác nhau, kích thước không đều, bờ rõ.

+ Phù hoàng điểm: hoàng điểm phù nhạt màu, tăng về chiều dày và mất ánh trung tâm.

+ Xuất tiết: do lắng đọng lipoprotein có màu vàng mức độ nhiều hoặc ít, xuất tiết tiêu đi để lại đám sắc tố màu sẫm hơn võng mạc xung quanh.

- Các dấu hiệu kèm theo:

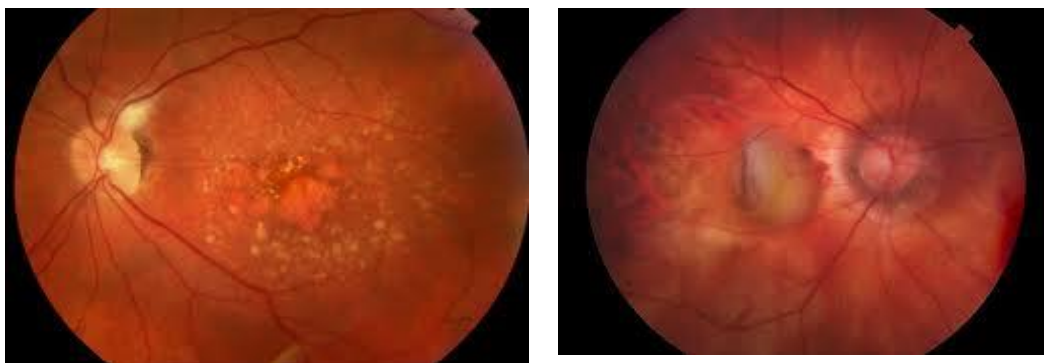
+ Drusen: là tổn thương điển hình của bệnh hoàng điểm liên quan đến tuổi (giai đoạn sớm của thoái hóa hoàng điểm tuổi già). Đây là những lắng đọng giữa lớp

màng đáy của biểu mô sắc tố và lớp collagen trong của màng Bruch. Có nhiều dạng khác nhau: dạng cứng, dạng mềm, dạng hợp lưu, dạng canxi hóa, dạng nốt (hay gập ở người trẻ và có tính chất gia đình). Có thể phân loại dưới dạng: dạng hạt kê (drusen cứng); dạng hỗn hợp, dạng drusen thành dịch (drusen mềm). Thành phần chủ yếu của drusen bao gồm: lipide, polysaccharide, glucosaminoglycans và protein.

+ Biến đổi biểu mô sắc tố gồm: di thực sắc tố và teo biểu mô sắc tố.

Di thực sắc tố biểu hiện sự chết của tế bào sắc tố, sắc tố này gồm tế bào mà tế bào biểu mô sắc tố đã thực bào, đặc điểm: chấm màu nâu, bờ không đều, thường liên kết với nhau tạo thành mảng nhỏ không có sắc tố ở xung quanh. Các chấm sắc tố nằm xen kẽ với các đám mắt biểu mô sắc tố hoặc phối hợp với drusen cứng, mềm. Teo biểu mô sắc tố: mảng tổn thương ở trung tâm màu nhạt hơn võng mạc xung quanh, có hình tròn hoặc hình bầu dục, qua đó có thể quan sát được mạch máu hắc mạc.

+ Sẹo xơ: vùng võng mạc bệnh lý màu vàng xám, thường đội nhẹ võng mạc so với vùng võng mạc lành.



Hình 1.3. Các hình ảnh tổn thương thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch (A: Drusen (1), B: Drusen (1), xuất huyết dưới võng mạc (2), xuất huyết trong võng mạc)

2.2.3. Dấu hiệu cận lâm sàng

Dựa trên các xét nghiệm cận lâm sàng có thể phân theo các hình thái của tân mạch như sau:

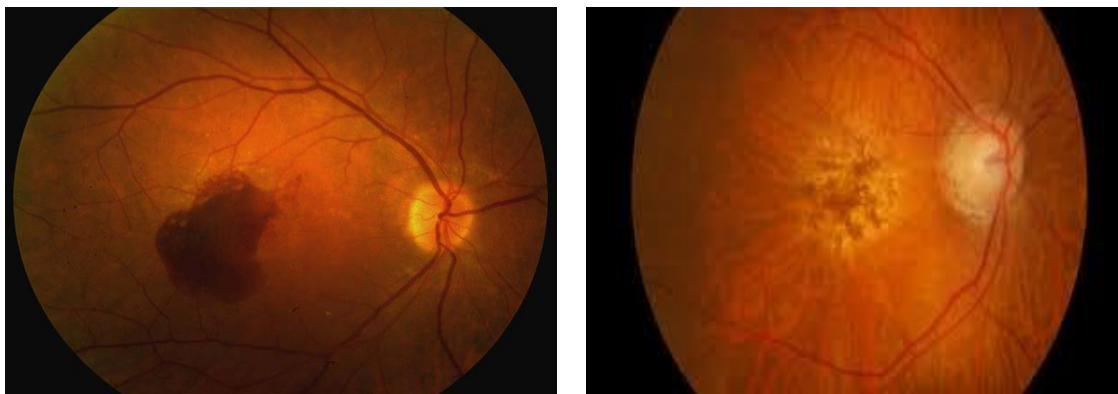
Tân mạch nhìn thấy

Các tân mạch có nguồn gốc từ hắc mạc xuyên qua màng Bruch và phát triển xuống ở dưới biểu mô sắc tố và/hoặc dưới lớp võng mạc cảm thụ. Các tân mạch nhìn thấy là hình thái được nghiên cứu nhiều nhất của bệnh nhưng chỉ chiếm khoảng 20% thể xuất tiết [4].

Sự xuất hiện của tân mạch nhìn thấy thường đi kèm với những biến đổi chức năng trầm trọng: Giảm thị lực, có cảm giác ám điểm trung tâm nhưng trên hết là nhìn biến dạng. Khám đáy mắt các biến đổi biểu hiện cho tân mạch hắc mạc: Phù, hoặc bong thanh dịch võng mạc, xuất huyết. Chụp mạch huỳnh quang là khám nghiệm cần

thiết duy nhất để chẩn đoán trong những thể tân mạch nhìn thấy. Tân mạch có thể nhìn thấy dưới dạng một màng tân mạch phát triển từ một mạch nuôi. Từ mạch chính này các nhánh sẽ phân ra theo hình giẻ quạt. Màng tân mạch sớm đôi khi được thay thế bởi một vùng tăng huỳnh quang ở thì sớm thường trước giây thứ 30 và ngấm tối đa ở thì muộn. Chụp mạch huỳnh quang cho phép định vị chính xác tân mạch so với vùng hoàng điểm. Trên OCT, tân mạch nhìn thấy cho một hình ảnh theo quy luật tăng độ dày của lớp được tạo bởi các thụ thể cảm quang và biểu mô sắc tố. Thường gặp nhất là vùng này bị phù lên do phù hoàng điểm và trong những ca điển hình thì có bong thanh dịch võng mạc. Phía sau của lớp được tạo bởi biểu mô sắc tố và thụ thể cảm quang chúng ta có thể thấy hình ảnh hơi mờ của các cấu trúc phía dưới.

Tân mạch hắc mạc nhìn thấy là những tân mạch hoạt tính do đó thường tiến triển nhanh lên bề mặt và lan rộng. Nếu không được điều trị tất cả các nghiên cứu đều cho thấy tiên lượng xấu của tân mạch hắc mạc tiến.



Hình 1.4. Hình ảnh màng tân mạch hắc mạc toàn bộ vùng hoàng điểm và xuất huyết dưới võng mạc

Tân mạch hắc mạc ẩn

Các tân mạch ẩn là những tân mạch hắc mạc chưa phát triển qua lớp biểu mô sắc tố nên khó định vị trên chụp mạch huỳnh quang thường, có thể định vị rõ hơn trên chụp huỳnh quang ICG. Các tân mạch ẩn gặp nhiều hơn tân mạch cổ điển chiếm từ 60 – 85% các ca tân mạch. Phân loại chính xác tân mạch phụ thuộc vào các khám nghiệm bổ trợ. Tuy nhiên, bên cạnh phân loại dựa vào vị trí giải phẫu người ta còn phân loại dựa vào hình thái tiến triển của tân mạch. Những tân mạch không hoặc ít tiến triển được gọi là tân mạch bất hoạt hay tân mạch ngủ, những tân mạch tiến triển nhanh được gọi là tân mạch hoạt tính. Tân mạch ẩn được chẩn đoán khi xuất hiện thị lực kém kèm theo nhìn biến dạng diễn ra âm thầm từ lâu nên người bệnh không nhớ chính xác thời gian xuất hiện triệu chứng. Thị lực giảm thường rất thay đổi giữa các người bệnh. Khám đáy mắt thường thấy xuất hiện các triệu chứng gián tiếp của tân

mạch hắc mạc xuất huyết hoặc xuất tiết. Xuất tiết thường gặp hơn nhiều ở tân mạch ẩn so với tân mạch hiện.

Chụp mạch huỳnh quang tân mạch thường không rõ ràng ở thì sớm tuy nhiên nó cho thấy hình ảnh huỳnh quang không đồng nhất tiến triển kèm theo tỏa lan huỳnh quang muộn. Các dấu hiệu huỳnh quang thường gặp nhất là các điểm tăng huỳnh quang nhỏ rải rác gọi là pin-points. Chụp mạch huỳnh quang cho phép chẩn đoán tân mạch ẩn khi có tất cả các dấu hiệu trên nhưng vị trí chính xác của điểm dò huỳnh quang và nhất là các ranh giới của tân mạch hắc mạc sẽ không xác định được bằng xét nghiệm này mà phải tiến hành chụp huỳnh quang ICG. Ở thì sớm chụp huỳnh quang ICG có thể xác định chính xác vị trí của tân mạch trong 25-60% số ca. Ở thì muộn thì những tân mạch ẩn sẽ tạo thành một mảng tăng huỳnh quang lan tỏa. Dựa trên kích thước của mảng tăng huỳnh quang người ta phân biệt tân mạch khu trú (Hot spots) khi dưới 1 đường kính gai, tân mạch mảng (plaques) khi trên một đường kính gai. OCT đánh giá tân mạch ẩn sẽ cho thấy phù hoàng điểm hoặc bong thanh dịch võng mạc kín đáo. Tân mạch có thể tạo nên hình ảnh tăng phản quang ở lớp được tạo bởi biểu mô sắc tố và thụ thể cảm quang. OCT có giá trị nhất trong việc xác định chính xác bong biểu mô sắc tố kèm theo. Tiên lượng của tân mạch ẩn thường không tốt, hầu hết các nghiên cứu cho thấy tiến triển tự nhiên gây giảm thị lực trầm trọng trong vòng một năm ở 65% số trường hợp [5].

Tân mạch hỗn hợp

Thể này hay gặp và có các đặc điểm về lâm sàng và hình thái học pha.

III. Điều trị

3.1. Tiêm nội nhãn các thuốc ức chế VEGF điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

Trong quá trình tiến triển của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già, các tổn thương ở lớp biểu mô sắc tố và màng Bruch này sẽ biến đổi sớm và kích thích việc quá tiết VEGF trong lớp biểu mô sắc tố và võng mạc. VEGF sẽ gắn vào các tế bào nội mạc và kích thích quá trình tạo mạch, tăng tính thấm thành mạch và tăng tiết các men tiêu protein và các cytokines khác. Quá trình này sẽ dẫn đến phá vỡ hàng rào máu võng mạc và xuất hiện tân mạch. Có 3 cơ chế chính đang được nghiên cứu để chống lại tác động của VEGF: Ức chế sự gắn VEGF trên các thụ thể; Bịt các thụ thể bằng các phân tử thuốc; Ức chế sự sản xuất VEGF.

Các phân tử đang được nghiên cứu bao gồm có Pegatanib (Macugen); Ranibizumab (Lucentis) và Bevacizumab (Avastin). Các nghiên cứu sử dụng các thuốc này để điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cho kết quả rất khả quan để ổn định thị lực và đặc biệt là cải thiện thị lực của người bệnh sau điều trị.

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tuy chỉ chiếm 10% tổng số các ca bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già nói chung nhưng lại nguyên nhân của 90% mù lòa do bệnh.

Phương pháp tiêm nội nhãn các thuốc ức chế VEGF đang dần được trở thành phương pháp được ưu tiên điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

Ranibizumab, kháng thể ức chế VEGF phân mảnh có khả năng ức chế mọi đồng phân của VEGF cũng đã được FDA chấp thuận cho điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch năm 2006 và cho thấy có hiệu quả điều trị tốt trên lâm sàng có cải thiện thị lực của người bệnh [3]. Gần đây việc tiêm nội nhãn Bevacizumab, một kháng thể toàn phần có khả năng ức chế mọi đồng phân của VEGF cũng cho thấy có cải thiện về mặt thị lực và chức năng trên lâm sàng cho các người bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tương tự như thuốc ranibizumab.

3.2. Hiệu quả điều trị

Tại Việt Nam do nhận thức của người dân về bệnh còn chưa cao, các phương tiện điều kiện và nhân lực để chẩn đoán sớm bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già ở các tuyến còn chưa đủ nên người bệnh thường chẩn đoán muộn. Mặt khác thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch là một bệnh gây tổn thương nặng nề vùng hoàng điểm làm giảm thị lực trung tâm trầm trọng nên người bệnh thường chỉ được điều trị khi bệnh khá nặng.

Hiện nay tại Khoa Mắt - Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ đã triển khai kỹ thuật tiêm nội nhãn bằng thuốc kháng VEGF điều trị bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Đây là phương pháp hiện đại nhất hiện nay ở Việt Nam cũng như trên thế giới được ứng dụng trong điều trị đưa lại những kết quả tốt nhằm cải thiện thị lực cho người bệnh. Đây là một bước tiến lớn trong việc thăm khám và điều trị bệnh lý đáy mắt cho người bệnh tại tuyến tỉnh nhằm nâng cao chất lượng bệnh viện trong công tác khám chữa bệnh cho nhân dân trong địa bàn tỉnh và các tỉnh lân cận.

VI. Kết luận:

1. Thoái hóa hoàng điểm tuổi già là một căn bệnh nguy hiểm gây mù lòa với người cao tuổi ở Việt Nam do đó cần nâng cao nhận thức cho nhân viên y tế và người bệnh để phát hiện sớm và điều trị sớm bệnh tránh các tổn thương thị lực không hồi phục.

2. Với kết quả điều trị tốt cả về mặt chức năng và giải phẫu và ít tai biến, biến chứng, phương pháp tiêm nội nhãn bevacizumab điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cần trở thành lựa chọn điều trị đầu tay cho các bác sỹ nhãn khoa tại Việt Nam.

3. Việc lựa chọn liệu trình điều trị tiêm liều nạp vừa giúp đảm bảo duy trì tác dụng điều trị của thuốc vừa phù hợp với điều kiện kinh tế và y tế tại Việt Nam.

4. Để đánh giá hiệu quả lâu dài của phương pháp điều trị cần thực hiện tiếp các nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bressler NM (2004). *Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness*. JAMA, 291 (15), 1900-1901.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J, *Eye Diseases Prevalence Research G* (2004). *Prevalence of age-related macular degeneration in the United States*. Arch Ophthalmol, 122 (4), 564-572.
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP (2004). *Global data on visual impairment in the year 2002*. Bulletin of the World Health Organization, 82 (11), 844-851.
4. Chan W-M (2009). *Age-related Macular Degeneration in Asia*. Retina Today.
5. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrback K, Probst C, Sledge I (2008). *The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis*. Ophthalmology, 115 (1), 116-126.
6. Ferrara N (2010). *Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy*. Nat Med, 16(10), 1107-1111.
7. Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS, Recchia FM, American Academy of O (2008). *Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 115 (10), 1837-1846.8. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR (2004). *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med, 351(27), 2805-2816.
8. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA (2005). *Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 36 (4), 331-335.
9. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T (2009). *Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study*. Ophthalmology, 116 (1), 57-65 e55.

VAI TRÒ VITAMIN D VÀ CÁC BỆNH LÝ NGOÀI XƯƠNG

Trần Thế Anh, Nguyễn Thị Lan Hương

Khoa Dinh dưỡng - Tiết chế

1. Đặt vấn đề

Vitamin D là vitamin đặc biệt do có thể được cung cấp qua 2 nguồn là thực phẩm và hấp thu thông qua việc da tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời.

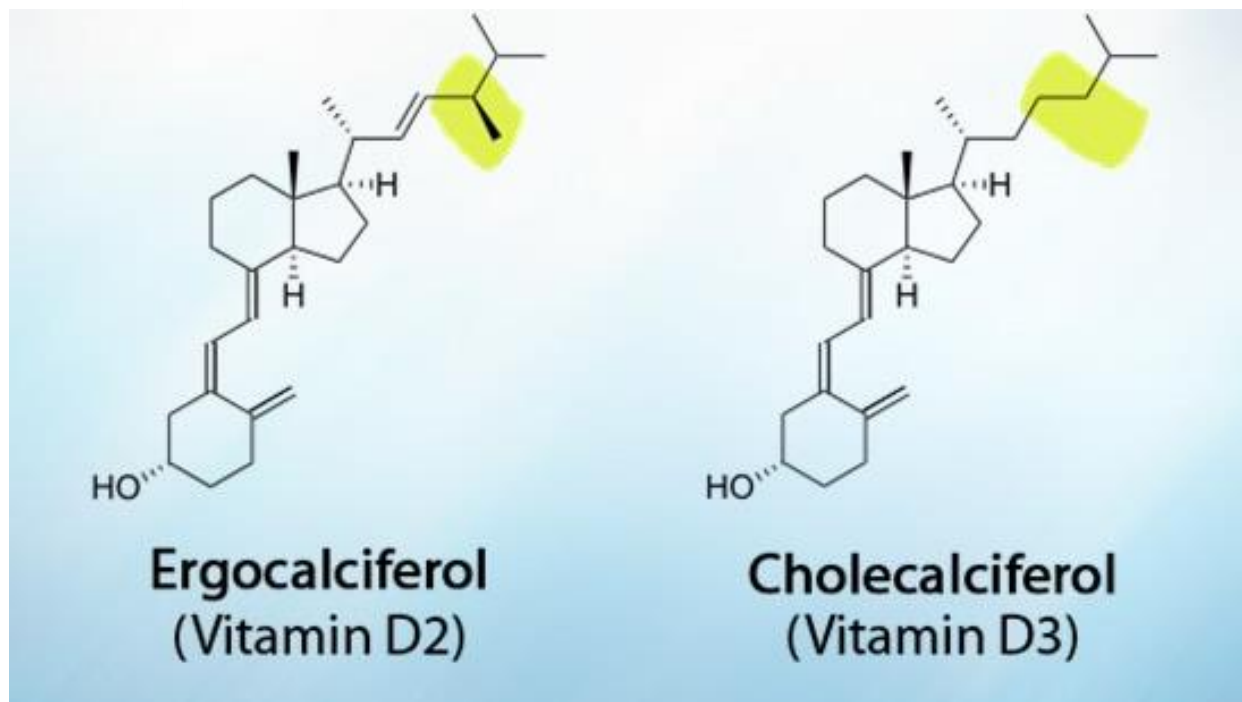
Từ lâu người ta đã xác định được $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (calcitriol) là sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính sinh học cao nhất của vitamin D, đóng vai trò quan trọng trong cân bằng canxi và photphat vì vậy rất quan trọng với xương và răng, tuy vậy enzym cần cho quá trình chuyển hóa từ vitamin D thành calcitriol được tìm thấy trong các loại tế bào khác nhau của cơ thể (tế bào ống thận gần, tế bào ruột, tế bào sừng, bạch cầu đơn nhân, tế bào lympho T và tế bào đuôi gai...) do đó có thể xác định thêm nhiều chức năng khác bên cạnh vai trò đã biết trong xương và răng của loại vitamin này.

Dựa trên nghiên cứu thử nghiệm trong những năm gần đây về vai trò vitamin D với các bệnh lý như hen suyễn, COPD, tim mạch, đái tháo đường type... Trong bài viết này chúng tôi tổng hợp các cập nhật mới về vai trò vitamin D trên một số bệnh lý ngoài xương điển hình.

2. Tổng quan vitamin D

2.1. Cấu trúc vitamin D

Vitamin D (calciferol): gồm một nhóm seco-sterol tan trong chất béo, được tìm thấy rất ít trong thức ăn tự nhiên. Vitamin D được quang hợp trong da của động vật có xương sống nhờ tác động bức xạ B của tia tử ngoại (UVB). Vitamin D có thể có nhiều cấu trúc, tuy nhiên có 2 cấu trúc sinh lý chính là D_2 (Ergocalciferol) và D_3 (Cholecalciferol), trong đó Vitamin D_2 có nguồn gốc từ men nấm và sterol thực vật, ergosterol; Vitamin D_3 được tổng hợp từ 7-dehydrocholesterol ở da dưới ánh nắng mặt trời và có trong cá hồi, cá ngừ, dầu gan cá... [1] Xét về góc độ dinh dưỡng ở người, hai loại này có giá trị sinh lý tương tự nhau. Vitamin D giúp cơ thể sử dụng tốt calci và phospho để hình thành và duy trì hệ xương, răng vững chắc. [2]



Hình 1: Cấu trúc D₂ và D₃ của vitamin D

2.2. Hấp thu vitamin D

Vitamin D được lấy từ thức ăn (chiếm khoảng 10% nhu cầu khuyến nghị) chủ yếu từ gan, trứng, bơ, dầu cá thu, cá hồi, dầu gan cá... được cơ thể hấp thu tại ruột non (chủ yếu ở tá tràng), rồi theo hệ thống bạch huyết vào máu. Khoảng 90% còn lại, vitamin D tổng hợp qua da, dưới tác động quang hóa của tia tử ngoại có trong ánh nắng mặt trời, biến tiền chất của vitamin D là 7 - dehydrocholesterol ở lớp Malpighi của biểu bì chuyển thành tiền vitamin D₃ (ergocalciferol) rồi thành vitamin D₃ (cholecalciferol). Quá trình này phụ thuộc vào nhiều yếu tố: độ tuổi, tiền vitamin D₃, màu da, mùa, thời gian trong ngày, vùng địa lý...

Trong một nghiên cứu kéo dài 12 năm từ 2005 - 2017 tại Thụy Sĩ, các nhà nghiên cứu đã đo lường được thời gian tạo ra 1000 IU vitamin D, vào mùa hè và mùa xuân với trung bình 22% da tiếp xúc trực tiếp ánh nắng, thời gian cần từ 10 - 15 phút, vào mùa đông và mùa thu 8 - 10% da tiếp xúc ánh nắng, thời gian có thể kéo dài tới 6,5 giờ, do vậy vào các tháng này nếu không bổ xung vitamin D bằng đường uống sẽ rất khó để đạt đủ nhu cầu khuyến nghị. [3]

Nhu cầu khuyến nghị vitamin D ở người Việt Nam

Tham khảo nhu cầu khuyến nghị của Viện nghiên cứu Y học Hoa Kỳ (IMO, 2011), đồng thời xem xét đến thực trạng thiếu vitamin D ở người Việt Nam trong những năm qua. Nhu cầu khuyến nghị về vitamin D ($\mu\text{g}/\text{ngày}$) theo tuổi giới và tình trạng sinh lý như bảng dưới đây: [2]

Nhu cầu khuyến nghị vitamin D ($\mu\text{g}/\text{ngày}$)*

Nhóm tuổi	Nam		Nữ	
	RDA	UL	RDA	UL
0 - 5 tháng	10	25	10	25
6 - 8 tháng	10	37,5	10	37,5
9 - 11 tháng	10	37,5	10	37,5
1 - 2 tuổi	15	62,5	15	62,5
3 - 5 tuổi	15	75	15	75
6 - 7 tuổi	15	75	15	75
8 - 9 tuổi	15	100	15	100
10 - 11 tuổi	15	100	15	100
12 - 14 tuổi	15	100	15	100
15 - 19 tuổi	15	100	15	100
20 - 29 tuổi	15	100	15	100
30 - 49 tuổi	15	100	15	100
50 - 69 tuổi	20	100	20	100
≥ 70 tuổi	20	100	20	100
Phụ nữ có thai			20	100
Phụ nữ cho con bú			20	100

* 01 đơn vị quốc tế (IU) tương đương với $0,025 \mu\text{g D}_3$.

Hoặc $01 \mu\text{g D}_3 = 40$ đơn vị quốc tế (IU).

2.3. Ảnh hưởng của tiêu thụ thiếu và thừa vitamin D

2.3.1. Thiếu vitamin D

Tình trạng thiếu vitamin D gây giảm quá trình khoáng hóa hoặc khử khoáng calci từ xương, dẫn tới còi xương ở trẻ nhỏ, thiếu vitamin D ở người trưởng thành dẫn tới khiếm khuyết trong quá trình khoáng hóa gây chứng nhuyễn xương, đồng thời gây tăng cường tủy cận giáp, tăng huy động calci từ xương dẫn tới chứng portico. [2]

Bất cứ sự thay đổi nào trong tổng hợp vitamin D₃ ở da, hấp thu vitamin D trong ruột non hay chuyển hóa vitamin D sang dạng hoạt tính (1,25 - (OH)₂D) đều có thể dẫn tới tình trạng thiếu vitamin D.

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy thiếu vitamin D có thể liên quan tới nguy cơ mắc các bệnh ung thư đại tràng, ung thư vú... [2]

2.3.2. Thừa vitamin D

Tiêu thụ quá nhiều vitamin D thường ít gặp vì vitamin D không có nhiều trong nguồn thức ăn có sẵn, vì vậy ít trường hợp ngộ độc vitamin D được ghi nhận. Ở những

người uống vitamin D liều quá cao kéo dài có khả năng bị ngộ độc vitamin D: biểu hiện tăng nồng độ calci trong máu, nước tiểu, chán ăn, buồn nôn, nôn, khát nước, đa niệu, yếu cơ, đau khớp, mất phương hướng, nếu không xử trí có thể tử vong. [2]

3. Vai trò vitamin D trong một số bệnh lý ngoài xương

3.1. Vai trò trong bệnh lý COPD

Thiếu hụt vitamin D trên người bệnh COPD rất thường gặp do nhiều nguyên nhân như ít tiếp xúc ánh nắng, suy giảm chức năng gan, sử dụng một số thuốc kháng sinh, kháng nấm, béo phì... Trong một nghiên cứu năm (2016) trên 3224 người bệnh COPD ở Trung Quốc có tới 77% người bệnh thiếu vitamin D. [4]

Vitamin D có tính điều hòa miễn dịch, đặc biệt calcitriol có ảnh hưởng tới các chức năng của hệ thống miễn dịch cả bẩm sinh và miễn dịch thích ứng (hoặc miễn dịch thu được).

Trong biểu mô đường thở vitamin D tạo ra I κ B α một chất ức chế NF- κ B làm giảm các triệu chứng của virus gây nhiễm trùng phổi và đường hô hấp, gây viêm tiểu phế quản, viêm phổi (RSV). Ngoài ra ảnh hưởng của vitamin D lên tế bào biểu mô đường thở còn làm giảm phản ứng protein kích thích interferon (MxA và ISG15) làm giảm sản xuất các cytokine gây viêm. [5]

Trong 18 nghiên cứu (8 thuần tập, 5 bệnh chứng, 5 ngẫu nhiên), với liều lượng bổ sung nhằm đáp ứng khuyến nghị (10 μ g đến 20 μ g (400–800 IU/ngày) giúp tăng nồng độ VTM D từ 25 nmol/l lên 50 nmol/l. Các nghiên cứu này cho thấy vitamin D có thể ức chế đợt cấp COPD, và cải thiện sức mạnh cơ hô hấp đồng thời tăng khả năng hấp thu oxy trên người bệnh COPD. Ngoài ra vitamin D giúp ngừa đợt cấp khi bổ sung trên người bệnh có nồng độ 25 (OH) D huyết thanh ban đầu thấp dưới 20 ng/mL. Hiệu quả cũng được chỉ rõ qua những cải thiện trên phim X-quang ở người bệnh sau bổ sung. [6]

3.2. Vai trò trong bệnh lý tim mạch

Vitamin D có nhiều vai trò trong các bệnh lý tim mạch thông qua nhiều cơ chế, thụ thể vitamin D có trong tế bào cơ trơn, tế bào cơ tim, mạch vành. Thụ thể vitamin D được chứng minh giúp ức chế sự tăng sinh của tế bào cơ trơn mạch máu, giúp bảo vệ tim mạch. Hơn nữa tình trạng viêm cũng đóng vai trò quan trọng trong khởi phát và tiến triển của bệnh mà vitamin D được chứng minh bảo vệ tim mạch bằng cơ chế giảm viêm, thụ thể vitamin D có thể kiểm soát huyết áp thông qua cơ chế điều hòa hệ thống renin - angiotensin - aldosterone (RAAS). [7]

Trong 30 nghiên cứu quan sát và can thiệp với 4744 người tham gia liều bổ sung vitamin D \geq 800 IU thời gian dưới 6 tháng trên đối tượng người trưởng thành, kết quả

bổ sung vitamin D làm giảm đáng kể (khoảng -6,18 mmHg đến -2,44 mmHg) mà không ảnh hưởng đến HATTr. [8] [9]

3.3. Vai trò trong bệnh lý đái tháo đường

Vitamin D có vai trò quan trọng trong hoạt động và bài tiết insulin, các nghiên cứu hiện nay tìm đã thấy (1α -hydroxylase) là chất xúc tác dạng tổng hợp của vitamin D ở tuyến tụy, việc thiếu vitamin D ức chế bài tiết insulin của tuyến tụy. Ảnh hưởng giữa vitamin D và kháng insulin còn thông qua tình trạng viêm, thiếu vitamin D làm gia tăng dấu hiệu viêm [10].

Trong 10 nghiên cứu bổ sung vitamin D trên 7512 người bệnh mắc đái tháo đường với liều bổ sung từ 400 IU tới liều bolus 100,000 IU, các nghiên cứu kéo dài từ 6 tháng tới 7 năm. Kết quả giúp giảm đáng kể nồng độ glucose lúc đói ở nhóm có dùng vitamin D so với nhóm dùng giả dược ($-0,32$ mmol/l, 95% CI $-0,57$ đến $-0,07$, $P = 0,01$). Trong đề kháng insulin sự khác biệt trung bình tiêu chuẩn đối với người bệnh có bổ sung vitamin D là 0,25 (KTC 95% 0,03–0,48, $P = 0,03$). Tuy vậy khi đánh giá bằng HbA_{1c}, việc bổ sung vitamin D không làm giảm chỉ số này so với nhóm không bổ sung. [11]

4. Kết luận

Từ kết quả các nghiên cứu chúng ta thấy có mối liên hệ giữa vitamin D và một số bệnh lý ngoài xương như bệnh lý tim mạch, tiểu đường, bệnh lý hô hấp... Tuy rằng mối liên hệ này còn chưa rõ ràng nhưng các nghiên cứu đã chứng minh được việc thiếu hụt vitamin D dẫn tới các ảnh hưởng xấu cho sức khỏe người bệnh.

Nhìn chung liều lượng bổ sung vitamin D cho người bệnh 10–20 μ g (400–800 IU) là an toàn và góp phần đáng kể giúp người bệnh đạt được nồng độ 25 (OH) D trong máu ở mức bình thường.

Tài liệu tham khảo

1. BS Phan Công Tân (2011). *Thiếu vitamin D*. Tạp chí thời sự y học 03/2011, số 58.
2. PGS.TS. Lê Danh Tuyên, PGS.TS. Lê Bạch Mai. (2016). *Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam*. Nhà xuất bản y học Hà Nội.
3. A Religi, C Backes (2019): *Estimation of exposure durations for vitamin D production and sunburn risk in Switzerland*. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2019 Oct;29(6): 742-752.
4. Min Zhu, Ting Wang (2016). *The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 2597–2607.
5. Sif Hansdottir, Martha M (2010). *vitamin D Decreases RSV Induction of NF- κ B-linked Chemokines and Cytokines in Airway Epithelium While Maintaining the Antiviral State*.

6. Friederike Maretzke, Angela Bechthold. (2020). *Role of vitamin D in Preventing and Treating Selected Extraskkeletal Diseases—An Umbrella Review*. 2020. 12 (4): 969.
7. Schnatz PF, Vila-Wright S, Jiang X, Register TC, Kaplan JR, Clarkson TB et al. *The association between plasma 25-hydroxy vitamin D₃ concentrations, C-reactive protein levels, and coronary artery atherosclerosis in postmenopausal monkeys*. *Menopause* 2012; 19: 1074–1080.
8. Miles D Witham, M Adnan Nadir (2009). *Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis*.
9. Lars Rejnmark, Conceptualization (2017). *Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data*. 12 (7): e0180512.
10. Ishida H, Norman AW. *Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxy vitamin D₃ in rat pancreas*. *Mol Cell Endocrinol* 1988; 60: 109–117
11. PS George, ER Pearson, MD Witham. (2012). *Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis*. *Diabet Med*. 29, e142–e150 (201)

HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH LÂM SÀNG THEO EUGOGO VỀ QUẢN LÝ Y TẾ BỆNH HỐC MẮT GRAVES

Tạp chí: **Tạp chí Châu Âu về Nội tiết**

Lược dịch: **Phùng Thị Tuyết Nhung**

Đơn vị Nghiên cứu Khoa học & Hợp tác Quốc tế

Nguồn: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/185/4/EJE-21-0479.xml>

Tóm tắt: Bệnh hốc mắt Graves (GO) là biểu hiện ngoài tuyến giáp chủ yếu của bệnh Graves (GD). Lựa chọn phương pháp điều trị nên dựa trên đánh giá biểu hiện lâm sàng và mức độ nghiêm trọng của GO. Đối với hầu hết người bệnh GO, điều cơ bản nhất là cần giới thiệu họ đến các trung tâm chuyên khoa sớm. Các yếu tố nguy cơ cao bao gồm hút thuốc, rối loạn chức năng tuyến giáp, nồng độ kháng thể kháng thụ thể thyrotrophin trong huyết thanh cao, từng điều trị bằng i-ốt phóng xạ (RAI) và tăng cholesterol máu. Đối với GO cấp tính thể nhẹ, kiểm soát các yếu tố nguy cơ, điều trị tại chỗ và sử dụng selen (cho vùng thiếu selen) thường là đủ; nếu lựa chọn điều trị GD bằng RAI, cần điều trị dự phòng bằng prednisone đường uống liều thấp, đặc biệt khi các yếu tố nguy cơ cùng tồn tại. Đối với cả GO cấp tính thể trung bình đến nặng và mức đe dọa thị giác, ưu tiên sử dụng thuốc kháng giáp khi điều trị cường giáp do Graves. Đối với GO cấp tính thể trung bình đến nặng, truyền glucocorticoid có hiệu quả hơn và dung nạp tốt hơn glucocorticoid đường uống. Dựa trên bằng chứng hiện tại và hồ

sơ hiệu quả/an toàn, chi phí và bồi hoàn, tính sẵn có của thuốc, hiệu quả lâu dài và sự lựa chọn của người bệnh sau khi tư vấn, sự kết hợp của truyền methylprednisolone và mycophenolate natri được khuyến cáo là lựa chọn đầu tay. Phác đồ tối ưu là mỗi tuần truyền methylprednisolone trong 12 lần với liều tích lũy là 4,5 g. Có thể sử dụng đơn trị liệu với liều tích lũy cao hơn không quá 8 g đối với hầu hết các trường hợp nặng và nhìn đôi liên tục/từng lúc. Phương pháp điều trị thứ hai cho GO cấp tính thể từ trung bình đến nặng bao gồm (a) truyền methylprednisolone liệu trình thứ hai (7,5 g) sau khi đánh giá nhãn khoa và sinh hóa cẩn thận; (b) prednisone/prednisolone kết hợp với cyclosporine hoặc azathioprine đường uống; (c) xạ trị hốc mắt kết hợp với uống hoặc truyền glucocorticoid; (d) teprotumumab; (e) rituximab và (f) tocilizumab. GO đe dọa thị giác được điều trị bằng một số liều đơn cao của methylprednisolone dạng truyền mỗi tuần và nếu không đáp ứng, hạ áp hốc mắt khẩn cấp. Phẫu thuật phục hồi (hạ áp hốc mắt, phẫu thuật lác và mí mắt) được chỉ định cho các biểu hiện GO mạn tính còn lại.

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

1. Glucocorticoid toàn thân và tiêm tại chỗ

Glucocorticoid toàn thân liều cao có tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch mạnh đã được áp dụng thành công để điều trị GO cấp tính mức độ từ trung bình đến nặng. [1] Glucocorticoid đường tiêm tĩnh mạch đã được chỉ định là phương pháp điều trị đầu tiên cho GO cấp tính mức độ từ trung bình đến nặng. Một thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT) cho thấy sự cải thiện đáng kể kết quả điều trị GO ở những người bệnh được điều trị bằng truyền methylprednisolone so với giả dược (tỷ lệ đáp ứng 83% so với 11%).

Mặc dù glucocorticoid đường uống có hiệu quả, nhưng glucocorticoid được ưu tiên sử dụng qua đường truyền vì đường truyền đã được chứng minh trong RCT là hiệu quả hơn (77-88% so với 51-63%) và dung nạp tốt hơn. Quy trình phổ biến nhất sử dụng liều tích lũy 4,5 g methylprednisolone, truyền trong 12 lần mỗi tuần (6 lần truyền 0,5 g, tiếp theo là 6 lần truyền 0,25 g). Phác đồ 4,5 g này được dung nạp rất tốt và cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống người bệnh. Mặc dù phác đồ này phù hợp với hầu hết người bệnh, nhưng liều tích lũy cao hơn – 7,5 g (bắt đầu bằng 1 liều đơn truyền 0,75 g) dành cho các trường hợp GO cấp tính từ trung bình đến nặng, vì liều cao hơn có nguy cơ tác dụng phụ do thuốc gây ra cao hơn. Dữ liệu về an toàn cho thấy, ngoại trừ GO đe dọa thị giác, một liều truyền không được vượt quá 0,75 g, liều tích lũy nên ít hơn 8,0 g mỗi chu kỳ, và nên tránh điều trị trong nhiều ngày liên tiếp, vì những lịch trình này có liên quan đến tỷ lệ cao hơn đáng kể của các phản ứng lâm sàng do glucocorticoid gây ra, bao gồm ngộ độc gan và các tác dụng phụ nghiêm trọng do thuốc đối với tim mạch.

Thực hiện truyền dịch chậm, trong 1-2 giờ dưới sự giám sát chặt chẽ. Do đó, trước khi bắt đầu điều trị, cần loại trừ nhiễm trùng (đếm số lượng bạch cầu), nguy cơ tim mạch, men gan và đánh giá các dấu hiệu của viêm gan vi rút, để đánh giá rủi ro và chống chỉ định. Ngoài ra, trong quá trình điều trị, cần theo dõi chặt chẽ men gan. Những chống chỉ định tuyệt đối đối với điều trị bằng truyền glucocorticoid là gần đây mắc viêm gan vi rút, rối loạn chức năng gan nghiêm trọng, bệnh tim mạch nặng, hoặc rối loạn tâm thần; bệnh tiểu đường và tăng huyết áp nên được kiểm soát tốt trước khi bắt đầu điều trị. Nên bảo vệ xương và sử dụng thuốc ức chế bơm proton khi thích hợp.

Đáp ứng với glucocorticoid đường truyền thường xuất hiện sớm, nhưng nó có thể bị trì hoãn đến nửa sau của quá trình điều trị. Đây là lý do tại sao những người đáp ứng một phần đối với glucocorticoid đường truyền nên được hoàn thành phác đồ 12 tuần. Ngược lại, nếu có tình trạng các dấu hiệu xấu đi và triệu chứng lâm sàng nhãn khoa, cần chuyển sang phương pháp điều trị thứ hai.

Điều trị bằng glucocorticoid đường tĩnh mạch cần phải được thực hiện ở các

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

trung tâm và cơ sở chuyên khoa, tuy nhiên, điều này có thể không dễ dàng có được ở tất cả các nước. Điều này phần nào giải thích tại sao ở nhiều nơi glucocorticoid chỉ được dùng theo đường uống hoặc sau khi bắt đầu một liệu trình điều trị với một vài dịch truyền để giảm nhập viện. [2] Theo đề xuất của một số RCT, đối với glucocorticoid đường uống, nên bắt đầu điều trị với liều cố định 100 mg prednisone/prednisolone hoặc tốt hơn là 1 mg/kg thể trọng và giảm dần theo 5-10 mg/tuần cho đến khi ngừng thuốc (4-6 tháng). Kết hợp với các phương pháp điều trị khác, bao gồm xạ trị hốc mắt hoặc thuốc ức chế miễn dịch không chứa steroid, (tức là mycophenolate hoặc cyclosporine) có thể được dùng như một quy trình không sử dụng steroid và tăng hiệu quả của glucocorticoid đường uống.

Glucocorticoid tại chỗ (dưới kết mạc) đã được sử dụng ở một số người bệnh. Trong một RCT, tiêm methylprednisolone acetate vào sau nhãn cầu ít hiệu quả hơn glucocorticoid toàn thân khi kết hợp với xạ trị Cobalt hốc mắt. Trong một RCT mù đơn, tiền cứu có đối chứng với giả dược, tiêm triamcinolone acetate vào hốc mắt vào góc phần tư phía dưới bên (4 lần tiêm mỗi tuần, mỗi lần 40 mg) làm giảm chứng song thị và kích thước cơ ngoại nhãn. Trong một RCT qui mô nhỏ, tiêm triamcinolone dưới kết mạc mí trên (1-3 lần tiêm, mỗi lần 20 mg) đã được báo cáo là có hiệu quả để điều trị chứng co rút mí mắt trên ở những người bệnh bị GO trong thời gian ngắn. Tuy nhiên, điều trị bằng glucocorticoid tại chỗ có nguy cơ tăng nhãn áp đáng kể, có thể liên quan đến tăng lipid máu hốc mắt và có nguy cơ thấp nhưng đáng kể xuất huyết sau nhãn cầu, đặc biệt ở những người bệnh bị ức chế tiểu cầu kép. [3] Do đó, glucocorticoid tại chỗ chỉ có thể được xem xét ở những người bệnh có chống chỉ định dùng glucocorticoid toàn thân.

2. Phương pháp điều trị hàng đầu và hàng thứ hai cho GO cấp tính từ trung bình đến nặng.

Sau khi xem xét tất cả các RCT đã được công bố, đánh giá ưu và nhược điểm, hiệu quả và độ an toàn, cũng như so sánh các báo cáo dựa trên bằng chứng hiện có với các báo cáo từ 6 năm trước, các phương pháp điều trị đầu tiên sau đây và các phương pháp tiếp cận thứ hai thay thế được khuyến nghị.

3. Các phương pháp điều trị hàng đầu

Như được chứng minh bởi 2 RCT lớn bao gồm hơn 300 người bệnh GO cấp tính mức độ từ trung bình đến nặng và liên quan đến mycophenolate và glucocorticoid, liệu pháp kết hợp này hiệu quả và an toàn với ý nghĩa thống kê và hiệu quả lâm sàng cao hơn so với truyền glucocorticoid đơn trị liệu. Do đó, kết hợp methylprednisolone truyền (liều tích lũy vừa phải, 4,5 g trong 12 tuần) và mycophenolat natri 0,72 g mỗi ngày trong 24 tuần được khuyến cáo là điều trị đầu tay cho hầu hết người bệnh GO cấp

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

tính từ trung bình đến nặng. Nếu không có sẵn mycophenolat natri tan trong ruột, thì dùng mycophenolat mofetil (1 g mofetil tương đương với 0,72 g chế phẩm natri). Đối với các thể nặng nhất (bao gồm nhìn đôi liên tục/từng lúc, các dấu hiệu mô mềm nghiêm trọng) của GO cấp tính từ trung bình đến nặng, liều tích lũy cao hơn của methylprednisolone truyền (7,5 g) dưới dạng đơn trị liệu cũng được khuyến cáo như một phương pháp đầu tay thay thế. Chưa có các RCT so sánh liều cao hơn (7,5 g) của methylprednisolone khi kết hợp với mycophenolate so với truyền glucocorticoid đơn trị liệu.

4. Các phương pháp điều trị dòng thứ hai

Như đã được khuyến nghị trong hướng dẫn ETA/EUGOGO 2016 [4] và theo một đánh giá nhãn khoa và sinh hóa (men gan) cẩn thận, sau 3 - 4 tuần, đợt thứ hai của truyền methylprednisolone đơn trị liệu sử dụng liều tích lũy cao hơn - 7,5 g và bắt đầu với liều đơn 0,75 g trong 6 tuần là liệu pháp hàng thứ hai hợp lý và được thừa nhận. Cần lưu ý, được phép truyền liều tích lũy 8 g methylprednisolone mỗi chu kỳ. Ngoài ra, khuyến cáo kết hợp prednisone/prednisolone và cyclosporine đường uống, vì 2 RCT đã chứng minh lợi ích của sự kết hợp này. Ngoài ra, 1 RCT đã cho thấy azathioprine có thể được sử dụng cùng với glucocorticoid đường uống vì đặc điểm có tác dụng mà không chứa steroid.

Kinh nghiệm lâm sàng lớn nhất cho đến nay đối với một liệu pháp thay thế dựa trên bằng chứng là về sự kết hợp của prednisone/prednisolone đường uống và xạ trị hốc mắt. Tuy nhiên, các bằng chứng cho thấy glucocorticoids truyền có hiệu quả hơn và dung nạp tốt hơn glucocorticoid đường uống và glucocorticoid truyền kết hợp với xạ trị hốc mắt hiệu quả hơn glucocorticoid đường uống kết hợp với xạ trị hốc mắt, do đó chúng tôi đề nghị rằng xạ trị hốc mắt kết hợp với truyền glucocorticoid có thể được coi là liệu pháp điều trị thứ hai (ý kiến chuyên gia), đặc biệt ở những người bệnh bị rối loạn chức năng cơ mắt, mặc dù chưa có RCT tiến cứu so sánh trực tiếp giữa truyền glucocorticoid đơn trị liệu so với truyền glucocorticoid kết hợp với xạ trị hốc mắt và không có khuyến nghị dựa trên bằng chứng cho một liều glucocorticoid duy nhất.

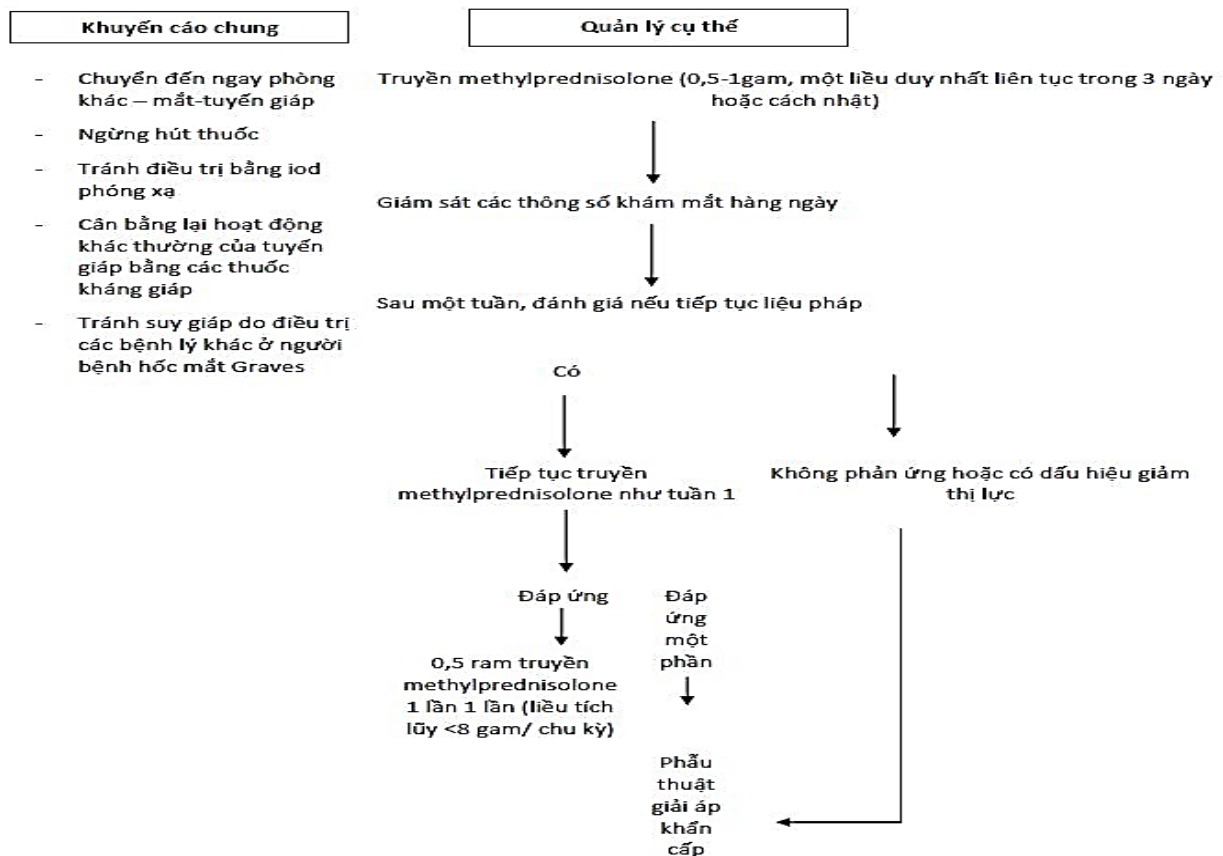
Rituximab có thể được khuyến nghị là phương pháp điều trị bậc hai với liều lượng được báo cáo trong một RCT là một lần tiêm 500 mg hoặc ở liều thấp hơn (một lần tiêm 100 mg) [5], tuy nhiên không dùng rituximab ở những người bệnh có nguy cơ tiềm ẩn đối với DON (rối loạn hệ thần kinh thị giác do rối loạn tuyến giáp). Rituximab là loại thuốc duy nhất đã được so sánh trực tiếp với glucocorticoid truyền. Tocilizumab cũng có thể được xem xét ở những người bệnh kháng glucocorticoid, mặc dù vẫn còn thiếu dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn. Cuối cùng, Teprotumumab, như một loại thuốc đầy hứa hẹn và hiệu quả cho GO, hiện chỉ có ở Mỹ. Sau khi được Cơ quan Y tế

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

Châu Âu thông qua, công bố dữ liệu về hiệu quả và an toàn lâu dài, thông tin về nhu cầu phẫu thuật phục hồi sau khi dùng teprotumumab, và tối ưu là sau khi so sánh trực tiếp với glucocorticoid truyền trong RCT trong tương lai, teprotumumab có thể sẽ đóng một vai trò thích hợp trong việc quản lý người bệnh mắc bệnh GO cấp tính mức độ từ trung bình đến nặng miễn là nó có sẵn và giá cả phải chăng cho người bệnh.

Nhìn chung và dựa trên các đặc điểm của GO thì truyền glucocorticoids, mycophenolate, tocilizumab, rituximab và cyclosporine có nhiều khả năng hiệu quả nhất vì về cơ bản làm giảm đáng kể các dấu hiệu mắt bị viêm trong khi xạ trị hốc mắt (tốt nhất là kết hợp với glucocorticoid) cải thiện đáng kể vận động cơ mắt và/hoặc nhìn đôi. Trong khi đó, teprotumumab cho thấy tác dụng mạnh nhất đối với mắt lồi.

Bệnh hốc mắt Graves đe dọa thị giác (Bệnh thần kinh thị giác)



5. Quản lý GO đe dọa thị giác

Trên đây là thuật toán quản lý bệnh hốc mắt của Graves đe dọa thị giác. Phương pháp điều trị đầu tiên cho bệnh thần kinh thị giác là truyền methylprednisolone liều cao (liều duy nhất từ 500 đến 1000 mg) trong ba ngày liên tiếp hoặc vì lý do an toàn thì tốt nhất là truyền cách nhật (1 ngày truyền, 1 ngày nghỉ) trong tuần đầu tiên, có thể

lặp lại trong một tuần nữa. Khi phản ứng không có hoặc kém kèm theo sự suy giảm thị lực hoặc trường thị giác, thì bắt buộc phải phẫu thuật giải áp hốc mắt khẩn cấp.

6. Kết luận và quan điểm

Kết hợp truyền methylprednisolone và mycophenolate (natri) là một đề xuất hợp lý về tiêu chuẩn chăm sóc cập nhật đối với bệnh GO cấp tính từ trung bình đến nặng, dựa trên tính khả thi và hiệu quả vượt trội so với truyền glucocorticoid hàng tuần đơn trị liệu. Các sinh phẩm, đặc biệt là teprotumumab và ở mức độ thấp hơn, tocilizumab hoặc rituximab, có nhiều hứa hẹn trong việc quản lý GO trong tương lai và có thể hữu ích đối với người bệnh không dung nạp hoặc kháng với điều trị ức chế miễn dịch tiêu chuẩn. Tuy nhiên, chúng không được kiểm tra nghiêm ngặt trong các RCT lớn tương phản với tiêu chuẩn chăm sóc hiện tại, cụ thể là truyền glucocorticoid. Thực tế là chúng có thể không được phổ biến rộng rãi hoặc giá cả không hợp lý, cũng như

thiếu thông tin về nhu cầu phẫu thuật phục hồi sau đó, càng làm tăng thêm những hạn chế hiện tại của chúng.

Vì có nhiều con đường gây bệnh liên quan đến GO, một số liệu pháp nhắm mục tiêu đáng được khám phá trong các thử nghiệm lâm sàng, ví dụ, các kháng thể đơn dòng và/hoặc các phân tử nhỏ nhắm mục tiêu TSHR hoặc phân tử CD40 được biểu hiện trong cả tế bào giáp và nguyên bào sợi hốc mắt, hoặc kháng IL-23/kháng IL-17 cho trục IL-23/IL-17 và sirolimus cho con đường mTOR. [6] Nhìn chung, bất kỳ chiến lược điều trị mới nào cho GO đều phải được kiểm tra trong RCTs trước khi có thể đưa ra bất kỳ kết luận nào về hiệu quả (tức là chứng tăng cận thị và nhìn đôi) và tính an toàn.

Tài liệu tham khảo

1. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K & Boschi A Et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology* 2008 158 273–285. (<https://doi.org/10.1530/EJE-07-0666>)
2. Nedeljkovic Beleslin B, Ciric J, Stojkovic M, Savic S, Lalic T, Stojanovic M, Miletic M, Knezevic M, Stankovic B, Zarkovic M. Comparison of efficacy and safety of parenteral versus parenteral and oral glucocorticoid therapy in Graves' orbitopathy. *International Journal of Clinical Practice* 2020 74 e13608. (<https://doi.org/10.1111/ijcp.13608>)
3. Gupta OP, Boynton JR, Sabini P, Markowitch Jr W, Quatela VC. Proptosis after retrobulbar corticosteroid injections. *Ophthalmology* 2003 110 443–447. ([https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01743-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01743-8))

4. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM & European Group on Graves. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European Thyroid Journal* 2016 5 9–26. (<https://doi.org/10.1159/000443828>)
5. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L & Avignone S et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 422–431. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3014>)
6. Roos JCP, Murthy R. Sirolimus (rapamycin) for the targeted treatment of the fibrotic sequelae of Graves' orbitopathy. *Eye* 2019 33 679–682. (<https://doi.org/10.1038/s41433-019-0340-3>)

ĐIỀU TRỊ CƠ CỨNG CƠ BẰNG PHƯƠNG PHÁP TIÊM BOTULINUM TOXINE TYPE A VÀO ĐIỂM VẬN ĐỘNG CƠ VẬN

Lâm Thùy Mai

Trung tâm Y học cổ truyền và Phục hồi chức năng

I. Đặt vấn đề

Co cứng cơ (*Spasticity*) là biểu hiện thường gặp của các tổn thương thần kinh trung ương (hội chứng bó tháp) như: đột quỵ, chấn thương sọ não, xơ cứng rải rác, chấn thương tủy. Co cứng cơ gây khó khăn cho người bệnh trong việc thực hiện các hoạt động tự chăm sóc thường ngày như ăn uống, mặc quần áo, tắm rửa, vệ sinh cá nhân... Co cứng cơ còn gây khó chịu hoặc đau, gây co rút biến dạng, dẫn đến mất thẩm mỹ, giảm chức năng và tàn tật.

Trong phục hồi chức năng giai đoạn liệt cứng (liệt có co cứng cơ), giải quyết tình trạng co cứng là một bước quan trọng. Các phương pháp điều trị co cứng cơ phổ biến hiện nay thì hiệu quả còn nhiều hạn chế như: Các phương pháp điều trị bằng vật lý ít có tác dụng với những trường hợp co cứng nặng, mạn tính; Các thuốc uống điều trị toàn thân, không những có tác dụng lên các cơ co cứng mà còn có tác động lên các cơ bình thường nên có thể gây mất chức năng, thêm nữa là tác dụng của các thuốc đường uống này bị giảm đi khi dùng lâu dài.

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

Trong những năm gần đây Botulinum Toxin Type A được xem như là một chất chống co cứng có hiệu quả đã được dùng phổ biến trên thế giới. Việc sử dụng Botulinum Toxin Type A để điều trị co cứng cơ có ưu điểm như đơn giản, hiệu quả, có thể thực hiện cho người bệnh ngoại trú, không cần gây tê, không gây mất cảm giác da, dị cảm và chỉ tác dụng vào cơ đích được điều trị. Tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ chúng tôi cũng đã sử dụng phương pháp tiêm BTX-A để điều trị co cứng cơ từ năm 2017.

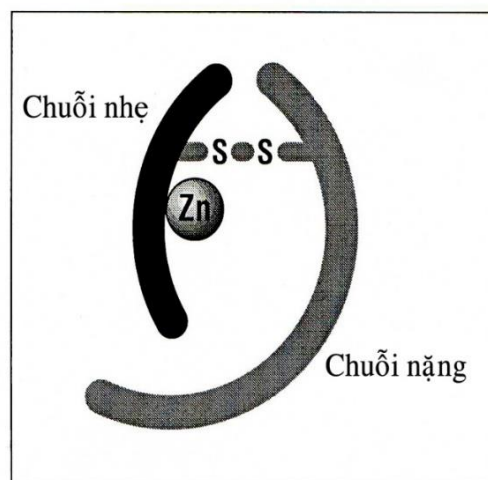
II. Thuốc Botulinum Toxin type A (BTX-A)

1. Bản chất Botulinum:

Botulinum là một protein và là một độc tố thần kinh do vi khuẩn Clostridium botulinum tạo ra. Độc tố Botulinum có thể gây ra bệnh liệt mềm nghiêm trọng ở người và các động vật khác.

Năm 1910, Leuchs đã thông báo tìm ra loại độc tố thần kinh thứ hai và hiện nay chúng ta đã biết có bảy nhóm huyết thanh độc tố thần kinh khác nhau: A, B, C1, C2, D, E và F. Chỉ có nhóm A, B và E có liên quan đến các trường hợp nhiễm độc Botulinum ở người.

Các Botulinum bản chất là những protein có cấu trúc phân tử tương tự nhau và có trọng lượng phân tử khoảng 140.000 -170.000 Dalton. Chúng được tổng hợp dưới dạng các chuỗi polypeptid đơn, có độc lực yếu. Trong quá trình bài tiết từ vi khuẩn, chúng bị phân cắt và hoạt hoá bởi các enzym phân huỷ protein tạo thành một phân tử chuỗi kép có độc tính mạnh hơn rất nhiều. Phân tử này gồm một chuỗi nặng (H) có trọng lượng phân tử 85.000-105.000 Dalton và một chuỗi nhẹ (L) có trọng lượng phân tử 50.000- 59.000 Dalton, được nối với nhau bởi một cầu nối disulphid, có gắn một phân tử Zn.



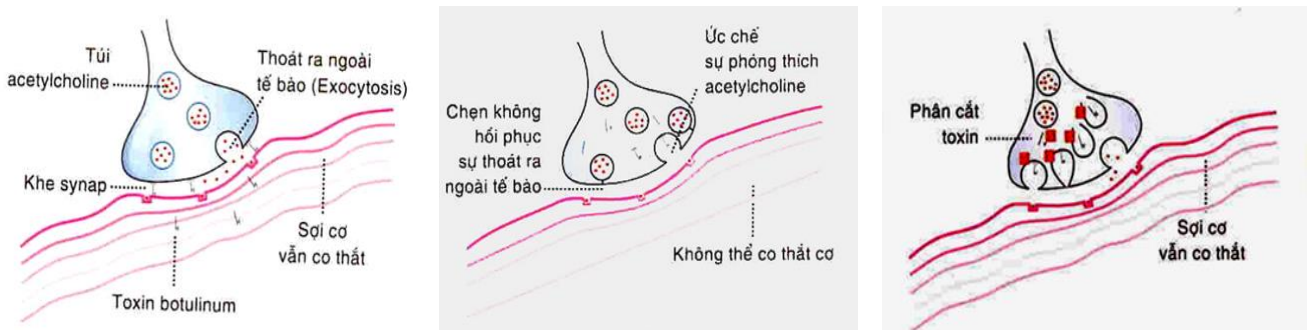
Hình 1 Cấu trúc Botulinum

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

Từ gần hai mươi năm nay, Botulinum đã được sử dụng để điều trị các chứng loạn trương lực cơ khu trú. BTX-A được áp dụng lần đầu tiên ở Hoa Kỳ để điều trị lác mắt, sau đó là điều trị các bệnh khác như: co thắt thanh quản, co thắt mí mắt, loạn trương lực cơ cổ, co thắt nửa mặt.

2. Cơ chế tác dụng của BTX-A

BTX-A tác động một cách chọn lọc vào các đầu tận thần kinh chứa Cholin do làm phong bế phóng thích Acetylcholin, ức chế dẫn truyền thần kinh qua xinap. Tác động này có hiệu quả nhất tại các bản vận động thần kinh - cơ do đó có tác dụng làm yếu và giảm trương lực cơ vân, giảm co cứng. BTX-A không gây tổn thương chết các tế bào thần kinh vận động, chỉ gây phong bế tạm thời dẫn truyền thần kinh-cơ.



Hình 2: Cơ chế tác dụng của BTX-A

Quá trình tác dụng gồm ba giai đoạn (Hình 2)

- Giai đoạn gắn: Botulinum được gắn vào các điểm tiếp nhận ở màng trước khớp thần kinh.
- Giai đoạn xâm nhập: đi qua màng tế bào để vào bên trong các đầu tận thần kinh.
- Giai đoạn hoạt động: gồm nhiều bước để làm ức chế phóng thích Acetylcholin

tiêm trực tiếp vào trong cơ co cứng, BTX-A được khuếch tán vào bản thần kinh-cơ và xâm nhập vào các đầu tận thần kinh có chứa Cholin, BTX-A phân cắt chọn lọc protein SNAP-25 (là một thành phần cần thiết cho việc phóng thích các túi khớp thần kinh từ các đầu tận thần kinh). Khi BTX-A phá hủy SNAP-25, sự phóng thích các Acetylcholin vào khe khớp thần kinh khi có hiện tượng khử cực sẽ bị giảm đi. Tác dụng này sẽ được truyền theo sợi trục tới các tế bào vận động ở sừng trước tủy sống cùng bên.

Chỉ định của BTX-A

Người bệnh bị co cứng cơ do các nguyên nhân tổn thương thần kinh trung ương: chấn thương sọ não, tai biến mạch máu não, chấn thương tủy sống, viêm tủy, u tủy, xơ cứng rải rác...

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

Khi co cứng gây ảnh hưởng đến chức năng: như ảnh hưởng đến việc đặt tư thế người bệnh, khi vận động, khi thực hiện các hoạt động chăm sóc hàng ngày (ADL), chăm sóc vệ sinh cá nhân...

Khi co cứng có thể dẫn đến những biến chứng: như loét, đau, co rút, biến dạng khớp...

3. Chống chỉ định BTX-A

- Co cứng mức độ nhẹ
- Người bệnh bị co rút cổ định.
- Người bệnh rối loạn ý thức nặng.
- Người bệnh rối loạn đông máu.
- Bị chứng nuốt khó: Sặc, nghẹn khi uống hoặc ăn thức ăn lỏng, mềm, cứng
- Thất ngôn nặng.
- Bệnh cơ hoặc rối loạn teo cơ tại chỗ: bệnh nhược cơ nặng, bệnh Charcot-Marie-Tooth, xơ cứng cột bên teo cơ...
- Bệnh lý toàn thân nặng (suy thận, nhiễm khuẩn nặng...)

III. Một số ca lâm sàng:

1. Người bệnh Tạ Hồng P., 45 tuổi

Địa chỉ: Gia Cẩm, Việt Trì, Phú Thọ

Đột quỵ- chảy máu thân não để lại di chứng liệt tứ chi, co cứng nhiều khớp khuỷu tay, cổ tay và bàn tay bên trái gây khó khăn trong việc chăm sóc như khó vệ sinh, khó mặc được áo dài tay.

Sau khi tiêm BTX-A, khuỷu tay của người bệnh duỗi được, tạo điều kiện thuận lợi trong việc vệ sinh, chăm sóc.



CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

2. Người bệnh Hán Văn T., 68 tuổi

Địa chỉ: Nông Trang, Việt Trì, Phú Thọ.

Đột quỵ- Nhồi máu não để lại di chứng liệt nửa người phải, co cứng nhiều khớp cổ tay phải khiến người bệnh khó khăn khi thực hiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày như khó bung bát com, khó cầm cốc nước...

Sau khi tiêm BTX-A, khớp cổ tay của người bệnh đỡ co cứng, tạo điều kiện thuận lợi trong việc thực hiện các động tác.



IV. Kết luận:

Co cứng cơ là di chứng thường gặp trong tổn thương thần kinh trung ương, là một khó khăn lớn đối với nhân viên y tế và người nhà người bệnh trong việc chăm sóc và phục hồi chức năng cho người bệnh. Điều trị co cứng bằng phương pháp tiêm Botulinum Toxin Type A vào điểm vận động cơ vận là một phương pháp điều trị đơn giản, an toàn, hiệu quả, ít gặp tai biến, có thể triển khai rộng rãi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Quang Anh và cs, 2019, “Điều trị co cứng bằng Botulinum Toxin type A trên người bệnh tổn thương thần kinh trung ương”
2. Peck, MW (2009). *Biologycoat and genomic analysis of Clostridium botulinum*. *Advances in Microbial Physiology*. 55. tr. 183–265, 320
3. Ryuji Kaji¹, 2010, *Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*
4. Patricia Khan, 2020, *The Effectiveness of Botulinum Toxin Type A (BoNT-A) Treatment in Brazilian Patients with Chronic Post-Stroke Spasticity: Results from the Observational, Multicenter, Prospective BCause Study*

RefleXion X1 - Hệ thống gia tốc xạ trị theo hướng dẫn ảnh sinh học ba trong một

**Phạm Tiên Chung
Hoàng Thị Hồng Vân**

Đơn vị xạ trị và Y học hạt nhân - Trung tâm Ung bướu

Đặt vấn đề

Có hai trở ngại lớn trong xạ trị ung thư (UT) ngày nay. Đầu tiên là khối u di chuyển theo các nhu động tự nhiên của các tạng như tim, phổi, hệ tiêu hóa, tiết niệu... Điều này có nghĩa là xạ trị phải đáp ứng được thách thức là bắn trúng mục tiêu di động một cách chính xác. Trở ngại thứ hai là các mô lành nằm ngay gần các khối u có nguy cơ tổn thương cao nếu bức xạ không được phân phối với độ chính xác đến từng milimet. Để giải quyết hai vấn đề này, cần có các kế hoạch và thiết bị phức tạp để xác định vị trí và điều trị chỉ một khối u. Do đó, ở những người bệnh có nhiều khối u nhỏ nằm rải rác hay khi các khối u đã di căn đến nhiều vị trí trong cơ thể, lượng thời gian và thiết bị cần thiết để điều trị toàn bộ căn bệnh có thể trở nên quá nặng nề thậm chí là không thể.

RefleXion X1 là hệ thống xạ trị có hướng dẫn ảnh sinh học đầu tiên sử dụng chính tế bào ung thư để hướng dẫn việc phân phối bức xạ - ngay trong khi các khối u đang di chuyển. Đây là một bước tiến lớn trong quản lý chuyển động liên tục của mục tiêu, giảm thể tích chiếu xạ giúp cho giảm độc tính tới tế bào lành xung quanh, để có thể điều trị nhiều khối u/khối di căn song song trong cùng một phiên.

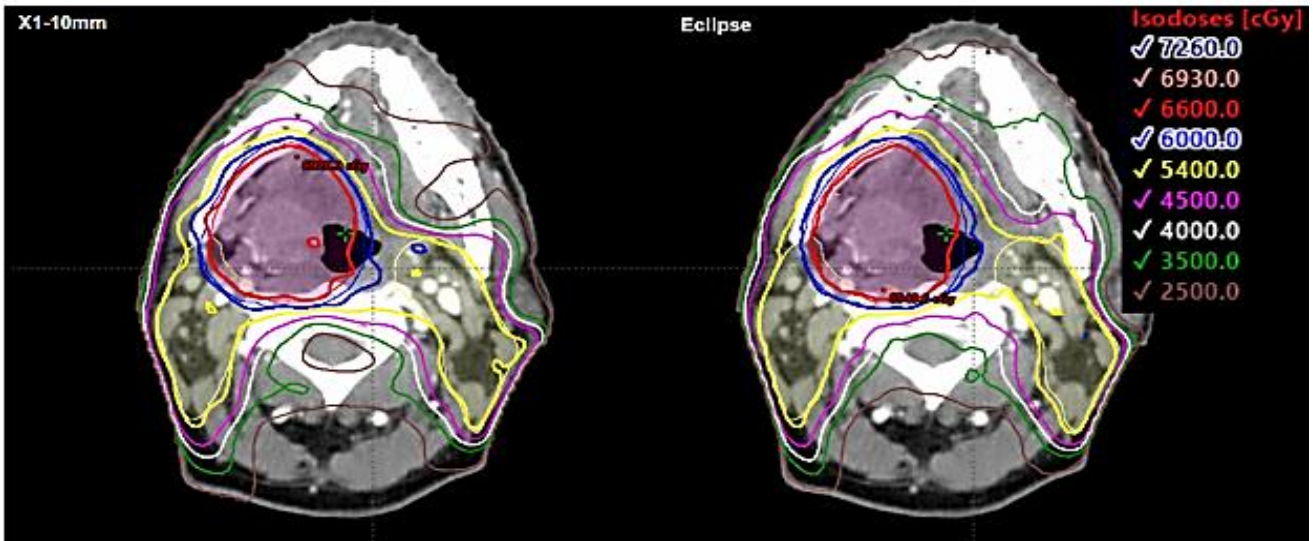
Bài báo này nhằm mục đích cập nhật các tiến bộ khoa học kỹ thuật y tế mới nhất trên thế giới cho định hướng phát triển chuyên ngành Xạ trị & YHHN tại Việt Nam.

Những ưu điểm của hệ thống RefleXion X1:

Nền tảng RefleXion X1 được thiết kế để cung cấp các kỹ thuật xạ trị tiên tiến hiện nay như xạ trị điều biến liều (Intensity modulated radiotherapy - IMRT), xạ phẫu (stereotactic radiosurgery - SRS) và xạ phẫu lập thể định vị thân (Stereotactic body radiation therapy - SBRT) dưới hướng dẫn ảnh CT [5]. Đồng thời RefleXion X1 bổ sung kỹ thuật xạ trị theo hướng dẫn ảnh sinh học (Biology guided RadioTherapy - BgRT) như một phương thức mới hàng đầu. Kết hợp hình ảnh phát xạ positron

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

(Positron Emission Tomography - PET) với hình ảnh kVCT chùm tia quạt, RefleXion X1 giúp giảm thiểu rủi ro của xạ trị trong khi tung ra một đòn mạnh vào khối u.



Hình 1: So sánh hai kế hoạch xạ trị UT Amydal phải bằng kỹ thuật IMRT sử dụng hệ thống máy Reflexion X1 (trái) và máy TrueBeam (phải) - hệ thống xạ trị tiên tiến nhất của Varian hiện nay. Hình ảnh phân bố đường đồng liều cho ta thấy chất lượng khá tương đồng, thậm chí các đường 25Gy, 35Gy trong kế hoạch của Reflexion X1 còn thu nhỏ hơn, giảm liều vào tủy và xương hàm, tuyến mang tai... [5]

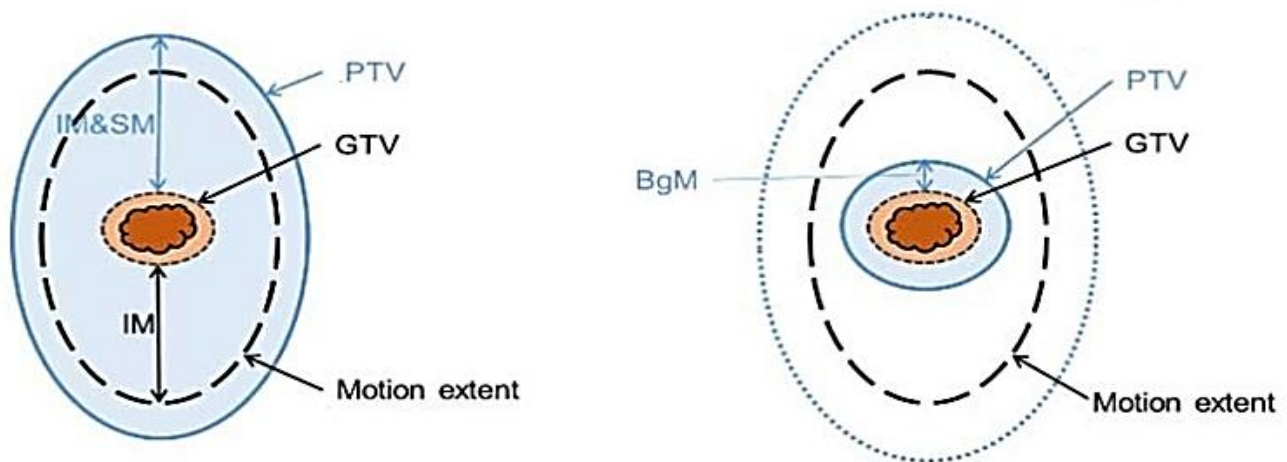
Thường các người bệnh UT giai đoạn 4 thường không thể xạ trị/phẫu thuật dứt điểm được mà phụ thuộc vào điều trị hóa chất hay các mô thức khác vì nếu xạ tất cả các tổn thương trong một phiên thì kế hoạch quá phức tạp, lượng phóng xạ phân bố quá nhiều gây nên tác dụng phụ quá lớn; còn nếu xạ trị lần lượt từng tổn thương thì số buổi xạ quá nhiều và các tổn thương vẫn phát triển trong khi chờ đến lượt được điều trị quá lâu.

Khác với việc sử dụng các ảnh PET được chụp từ trước để lập kế hoạch xạ trị cho cả đợt điều trị dài ngày, RefleXion X1 phản hồi theo thời gian thực các chùm tia xạ của máy gia tốc tuyến tính (LINear ACcelerator - LINAC) đối với phát xạ PET, đây là nguyên tắc cơ bản của BgRT, cho phép các biên khối u nhỏ hơn tránh được nhiều mô khỏe mạnh hơn, do vậy có thể xạ được cùng lúc nhiều vị trí UT trong cùng một phiên xạ trị.

Thông thường người bệnh UT được chỉ định xạ trị 2 - 3Gy/ngày trong 10 - 25 buổi xạ, nhưng với RefleXion X1, kết quả bao phủ chuyển động chỉ ra rằng thể tích lập kế hoạch BgRT nhỏ hơn 48,4% so với SBRT nên các mô lành xung quanh được bảo vệ tối đa, do vậy có thể xạ tăng tốc với liều cao gần tương đương xạ phẫu, thường chỉ

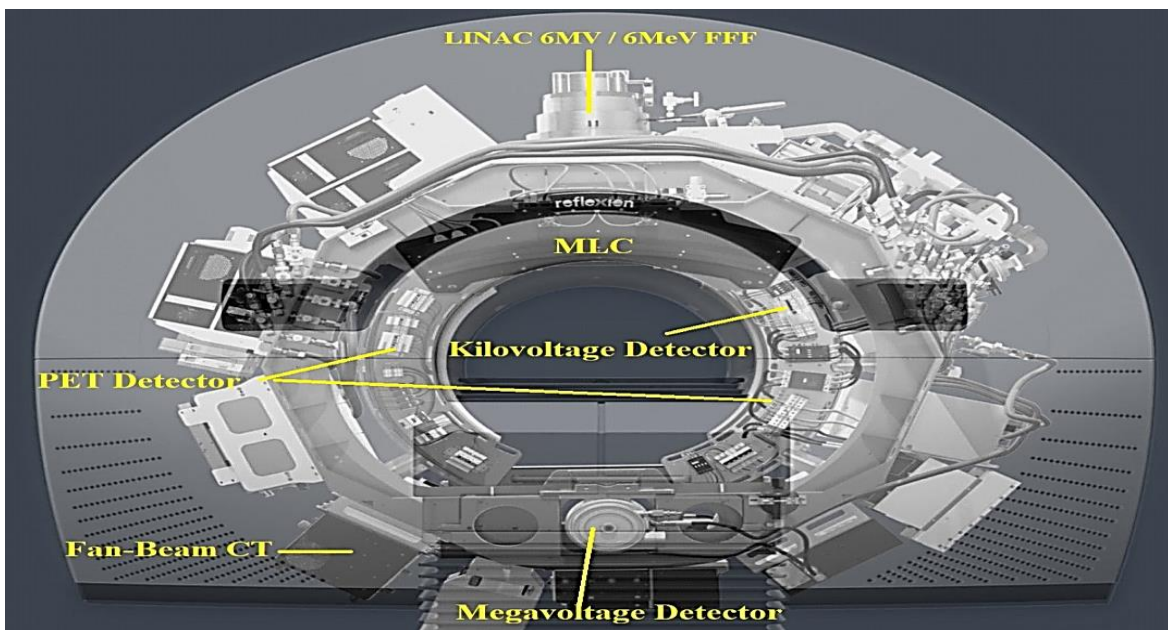
CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

cần 5 lần sử dụng PET cho 5 buổi xạ để đạt tổng liều 50 Gy, giúp bám sát theo sự thu nhỏ của khối u, hạch di căn, sự di động của các tạng, đặc biệt là bàng quang đầy void trong xạ trị UT tiền liệt tuyến... Kết hợp xạ trị bằng RefleXion X1 với phương pháp điều trị đa mô thức như hóa trị, điều trị miễn dịch, thuốc trúng đích,... có thể cải thiện kết quả điều trị UT ở bất cứ giai đoạn nào, thậm chí là giai đoạn IV. [4]



Hình 2: Hình ảnh so sánh PTV khi lập kế hoạch xạ trị UT phổi sử dụng kỹ thuật IMRT/SBRT (trái) và BgRT (phải). Với kỹ thuật BgRT, PTV được thu nhỏ đáng kể, giúp bảo vệ mô lành xung quanh khối u.

Cấu tạo và nguyên lý hoạt động của RefleXion X1:



Hình 3: Các module CT, PET, LINAC tích hợp bên trong hệ thống RefleXion X1

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

Cấu tạo

Hệ thống RefleXion X1 tích hợp máy chụp ảnh PET đầy đủ chức năng kết hợp với hệ thống kVCT chùm quạt tạo ảnh CT và kiến trúc của máy LINAC dạng vòng để xạ trị dưới hướng dẫn sinh học (BgRT). Tất cả 3 hệ thống này cùng được gắn trên 1 gantry dạng vòng, quay liên tục với tốc độ 60 vòng/phút, giúp cho X1 có kích thước rất gọn và thân thiện (như một máy CT) so với các máy gia tốc tuyến tính hiện nay.

Việc tích hợp PET vào khung LINAC yêu cầu các tính năng thiết kế khác với máy PET chẩn đoán. RefleXion X1 có hai vòng cung 90° đối lập nhau chứa các dây SiPM detector quay ở tốc độ 60 vòng/phút, thu thập hàng chục nghìn tín hiệu phát xạ trùng phùng để tạo ra các hình ảnh PET được tái tạo lại, thay vì một vòng tròn các dây detector tĩnh như máy PET thông thường. Để hiểu rõ hơn về hiệu suất của X1-PET, các kỹ sư đã tiến hành so sánh các hình ảnh của một phantom thu được tuần tự trên hệ thống X1-PET và một máy PET/CT truyền thống. Kết quả cho thấy hệ thống X1-PET tạo ra hình ảnh có chất lượng tương đương với máy PET/CT truyền thống. [1]

Bóng CT tạo chùm tia X hình quạt đối diện với 16 dây kV detector, cũng quay với tốc độ 60 vòng/phút tạo nên ảnh CT chất lượng cao hỗ trợ đắc lực cho các kỹ thuật IMRT, SRT, SBRT và cả BgRT.

Hệ thống gia tốc thu gọn là bộ G-force magnetron được tối ưu hóa tạo ra chùm tia photon 6MV hoặc chùm electron 6MeV dạng xung không lọc phẳng. Bên dưới đầu LINAC là bộ chuẩn trực đa lá (MultiLeaf Collimator - MLC) có độ mở tối đa là 40x40cm, gồm 64 cặp với tốc độ di chuyển 100 lần/giây cho phép đồng bộ hóa với tần số xung của LINAC, giúp định dạng chùm tia cực nhanh và chuẩn theo hình thái khối u. Đối diện với đầu LINAC là bộ đầu dò bức xạ cao (Megavoltage detector) dạng tấm phẳng, có tốc độ ghi hình rất cao, là công cụ hữu hiệu để kiểm tra, giám sát chất lượng chùm LINAC, và hoạt động của MLC.

RefleXion X1 được trang bị bàn điều trị có thể hiệu chỉnh sai số định vị theo 5 hướng, đồng thời có thể thay đổi độ cao hoặc chuyển động tịnh tiến vào/ra trong quá trình xạ trị như bàn PET/CT thông thường. Mặt bàn có thể gắn các thiết bị cố định người bệnh chuyên dụng hiện có trên thị trường hoặc các thiết bị cố định hiện có của trung tâm ung bướu.

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

Nguyên lý hoạt động:



Hình 4: LINAC phát chùm tia chính xác đến từng vị trí đánh dấu PET (các nốt xanh dương) được các bác sỹ ung bướu xác nhận là khối ung thư/di căn trong thời gian thực.

Các bước lập một kế hoạch xạ trị thông thường bao gồm: Chụp ảnh CT mô phỏng, kết hợp các hình ảnh chẩn đoán khác như MRI, PET... để bác sỹ ung bướu xác định vị trí khối u cần xạ trị và vẽ các thể tích điều trị; kỹ sư sử dụng hệ thống lập kế hoạch để tính toán phân phối liều bức xạ cho từng vị trí tổn thương. Khi được bác sỹ thông qua kế hoạch thì sẽ sử dụng cho cả quá trình điều trị dài ngày và hầu như ít thay đổi theo đáp ứng của khối u với quá trình điều trị.

Nhưng với xạ trị đáp ứng sinh học BgRT thì kế hoạch xạ trị gần như thay đổi trước mỗi phiên xạ để phù hợp với hình thái mới của khối u và bảo vệ tối đa tế bào lành xung quanh.

Nguyên lý hoạt động của RefleXion X1 như sau: Sau khi đã có kế hoạch xạ trị được thông qua từ những ngày trước (có thông tin về vị trí/hình thái u, liều xạ, tổng thời gian 1 phiên xạ trị...), trước mỗi phiên xạ trị người bệnh sẽ được tiêm một lượng dược chất phóng xạ FDG18 vừa đủ để duy trì phát xạ gamma liên tục trong thời gian đã tính toán. Bản thân tế bào ung thư hấp thụ đồng vị phóng xạ đánh dấu này sẽ phát ra các tia gamma một cách nhanh chóng và liên tục báo hiệu vị trí của khối u ngay cả khi nó đang chuyển động. Các vòng cung SiPM detector đối xứng trên máy RefleXion X1 quay liên tục để phát hiện các tín hiệu trùng phùng này, và LINAC sử dụng thông tin vị trí đó, đối chiếu tương quan với vị trí khối u trong kế hoạch, ngay lập tức cung cấp một chùm bức xạ với liều lượng theo kế hoạch tới khối u một cách chính xác đến từng mm để phá hủy khối u.

Những thay đổi đáng kể trong phân phối sinh học FDG18 giữa các buổi xạ do khối u đã thu nhỏ lại có thể giúp phần mềm lập kế hoạch cập nhật điều chỉnh ngay lập tức và điều khiển LINAC phát ra những chùm tia phù hợp với hình thái mới của khối u để bảo vệ mô lành xung quanh.

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

Hiện tại, RefleXion X1 chưa được cục quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (U.S. Food & Drug Administration - FDA) thông qua kỹ thuật BgRT nên chưa công bố đại chúng. Nhưng đã có rất nhiều nghiên cứu so sánh về hiệu quả khi thử nghiệm trên các mẫu phantom cho các loại bệnh UT ở các giai đoạn khác nhau.

Hai kế hoạch BgRT khác nhau đã được tạo ra với chỉ định 50Gy/5 phân liều cho hai mẫu hấp thu FDG18 đồng nhất và không đồng nhất riêng biệt. Chất lượng của mỗi kế hoạch xạ trị được đánh giá dựa trên mức độ bao phủ của thể tích lập kế hoạch (Planning Target Volume - PTV). Các kế hoạch BgRT cho cả mục tiêu hấp thu FDG đồng nhất và không đồng nhất đã được tạo thành công. Liều phân phối trung bình lần lượt là 94,2% và 96,3% đối với PTV1 và PTV2. [3]

Ba mẫu có hai tổn thương phổi đồng thời với kích thước tối đa 5cm đã được lập 02 kế hoạch một tâm điểm và hai tâm điểm với hệ thống lập kế hoạch điều trị RefleXion X1. Liều điều trị phù hợp với tiêu chí AAPM TG101 (50Gy/5 phân liều) và được lập kế hoạch sao cho 95% PTVs sẽ nhận được ít nhất 95% liều chỉ định. Trong kế hoạch 1 tâm, isocenter được đặt giữa hai tổn thương, trong khi kế hoạch hai tâm khoanh vùng các isocenter trên mỗi mục tiêu với một giới hạn về hướng IEC-X để tránh va chạm giữa bàn điều trị và vòng gantry. Với RefleXion X1, suất liều được đặt ở 850MU/phút, thì sự khác biệt về tổng thời gian phát tia giữa hai kế hoạch này là khoảng 33 giây. Tuy nhiên, thời gian thiết lập cho tâm điểm thứ hai trong kế hoạch hai tâm có thể sẽ kéo dài tổng thời gian điều trị. [2]

Kết luận:

RefleXion X1 giúp cải thiện chất lượng điều trị ở người bệnh UT giai đoạn cuối bằng cách nâng cao vai trò xạ trị trong điều trị đa mô thức. Hỗ trợ ổn định bệnh bằng cách tiêu diệt đồng thời cả khối u cũng như các khối di căn. Bên cạnh đó có thể sử dụng RefleXion X1 cho chuyên khoa YHHN, Chẩn đoán hình ảnh để tăng hiệu quả đầu tư và sử dụng thiết bị. Đây là một hướng đi mới cho các trung tâm ung bướu trong tương lai.

Tài liệu tham khảo:

1. M.Surucu, D.T. Chang. *Comparison of a First-in-Class LINAC-Integrated PET System and a Diagnostic PET/CT Scanner*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1411>
2. O.M. Oderinde, S. Tian. *Dosimetric Comparison of Single-Isocenter and Multiple-Isocenter Techniques for Two-Lesion Lung SBRT using the RefleXion High-Speed Ring-Gantry system*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.582>

CẬP NHẬT KỸ THUẬT MỚI

3. M. Surucu, D.T. Chang. *Initial evaluation of Biology-Guided Radiotherapy (BgRT) plans generated using PET acquired on the First Installation of new system.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1412>
4. M. Narayanan, D. Zaks. *Physical validation of Biology-Guided Radiotherapy for delivering a tracked dose distribution to a Moving PET-Avid Target.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.078>
5. Daniel Pham, D.T. Chang. *IMRT and SBRT Treatment Planning Study for the First clinical Biology-Guided Radiotherapy system.* DOI: <https://doi.org/10.1177/15330338221100231>

BỆNH SỐT CHUỘT CẢN - SODOKU

Nguyễn Thị Thanh Lý

Khoa Bệnh Nhiệt đới

Mở đầu

Vừa qua, Khoa Bệnh Nhiệt đới - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ tiếp nhận người bệnh Vũ Thị L, 70 tuổi, địa chỉ: Tiên Cát - Việt Trì - Phú Thọ. Cách ngày vào viện một tháng người bệnh bị chuột cắn vào mu chân, sau khi bị cắn người bệnh không xử trí vết thương. Năm ngày trước khi vào viện người bệnh sưng đau nhức mu chân phải, đi lại hạn chế. Người bệnh vào Khoa Chấn thương 1 sau được hội chẩn chuyển xuống khoa Bệnh Nhiệt đới điều trị. Người bệnh được chẩn đoán: viêm mô mềm (Bệnh Sodoku). Người bệnh được điều trị đặc hiệu với kháng sinh Doxycyclin 100 mg x 4 viên/ngày, giảm phù nề, giảm đau. Sau 10 ngày điều trị người bệnh được xuất viện.



Ngày vào viện thứ 1

CA LÂM SÀNG



Ngày vào viện thứ 5



Ngày xuất viện

CA LÂM SÀNG

Bệnh sốt do chuột cắn là một bệnh khá hiếm gặp, được biết đến bởi tính chất đặc trưng theo từng vùng khác nhau trên thế giới. Phần lớn các người bệnh có biểu hiện các triệu chứng mức độ nhẹ và đáp ứng tốt với các thuốc kháng sinh thông thường, nhưng nó có thể dẫn đến những biến chứng nặng với tỷ lệ tử vong khoảng 13% nếu như không được điều trị.

Nhiều trường hợp bệnh không rõ về tiền sử bị chuột cắn và có các biểu hiện triệu chứng như: sốt, nổi ban, viêm khớp thường dễ bị nhầm với các bệnh khác. Tiêu chuẩn về dịch tễ học là rất quan trọng, đồng thời với các dấu hiệu lâm sàng giúp thầy thuốc phát hiện ra bệnh và đưa ra phác đồ điều trị hợp lý, giúp bệnh tiến triển tốt và tránh những trường hợp tử vong đáng tiếc xảy ra.

Bệnh sốt do chuột cắn là bệnh do động vật truyền sang người, thông qua các vết cắn, vết cào của các con vật thuộc bộ gặm nhấm, đặc biệt là chuột hoặc các con vật nuôi trong nhà (chó, mèo vv...). Dựa theo căn nguyên và các biểu hiện lâm sàng chúng ta có thể phân biệt.

- Bệnh Sodoku, được mô tả bởi tác giả người Nhật Bản, gây nên bởi *Spirillum minus*
- Bệnh sốt Haverhill được mô tả bởi tác giả người Mỹ, gây nên bởi *Streptobacillus moniliformis*

Bệnh Sodoku

Bệnh Sodoku được ghép 2 từ tiếng Nhật, so = chuột, doku = nhiễm độc. Người ta phân lập ra xoắn khuẩn từ máu của người bệnh và đặt tên là *Spirillum minus* vào năm 1924. Xoắn khuẩn Gram âm ngắn với 2 vòng xoắn và không mọc được trong môi trường nuôi cấy nhân tạo.

1. Dịch tễ

Spirillum minus thường gây bệnh sốt do chuột cắn ở châu Á, một vài ca bệnh rải rác được báo cáo ở châu Úc, châu Phi, châu Mỹ và châu Âu.

S.minus được tìm thấy ở cơ lười của các loài chuột, chó, mèo hoàn toàn khỏe mạnh. Bệnh được lây một cách tình cờ, trực tiếp qua các vết cắn hoặc vết cào, hoặc gián tiếp thông qua tiếp xúc, hoặc ăn các thức ăn có lẫn nước tiểu của chuột chứa mầm bệnh. 25% số chuột được xét nghiệm có mang *S.minus*.

CA LÂM SÀNG



2. Biểu hiện lâm sàng

Thời kỳ ủ bệnh của bệnh Sodoku thường từ 5 ngày đến 4 tuần. Khởi phát đột ngột với biểu hiện sốt cao (39°C - 40°C), ớn lạnh, sốt thành từng cơn, sốt không có tính chu kỳ, xen kẽ là thời kỳ không sốt, đây là những biểu hiện thường thấy ở các người bệnh bị chuột cắn gây ra bởi *Spirillum minus*. Cơn sốt có thể tái phát vài lần trong vòng từ 1 đến 3 tháng. Các dấu hiệu ngoài da là các xuất huyết, có xu hướng dính liền với nhau, thường tập trung ở da đầu, mặt và nửa thân trên. Ở chỗ bị cắn, các tổn thương ngoài da có thể tự khỏi, nhưng phần lớn các trường hợp xuất hiện ban xuất huyết hoại tử tại chỗ và có phản ứng của hạch khu vực. Trong quá trình bị bệnh, người bệnh có thể có các biểu hiện đau cơ, đau khớp và thường diễn biến dẫn tới viêm khớp.

Trong những trường hợp nặng, người bệnh có thể có các dấu hiệu của hệ thống thần kinh: đau đầu, ảo giác, mê sảng dẫn đến hôn mê. Biến chứng có thể xảy ra: viêm nội tâm mạc, viêm màng não, nhồi máu cơ tim, viêm gan, viêm màng phổi, viêm mào tinh hoàn, thiếu máu nặng. Nếu người bệnh không được điều trị, bệnh kéo dài thường 1 đến 2 tháng và gây ra tỷ lệ tử vong khoảng 6 đến 10%.

3. Chẩn đoán

Bệnh Sodoku thường được chẩn đoán bằng việc tìm thấy tác nhân gây bệnh ở trong máu, hạch lympho, vết thương bị cắn, phát ban trên da. *Spirillum minus* có thể được tìm thấy trên kính hiển vi nền đen, nhuộm Giemsa, nhuộm Wright hoặc nhuộm bạc. Vi khuẩn hình xoắn khuẩn ngắn, gram âm (rộng $0.2 - 0.5 \mu\text{m}$ và dài $3 - 5 \mu\text{m}$), có lông roi ở hai đầu. Hiện nay vẫn chưa thể nuôi cấy vi khuẩn trên môi trường nhân tạo. Trong trường hợp soi kính hiển vi không phát hiện được, máu hoặc dịch tại chỗ tổn thương có thể được cấy vào chuột, để phân lập *S.minus*.

Tuy nhiên việc chẩn đoán thường dựa theo kinh nghiệm.

Chẩn đoán căn cứ vào người bệnh có sốt không rõ nguyên nhân hoặc nhiễm trùng huyết và có tiền sử tiếp xúc với chuột hoặc bị chuột cắn. Đặc biệt chú ý ở những người bệnh có kiểu sốt tái phát hoặc không liên tục, phát ban dát sần và/hoặc viêm đa khớp hoặc polyarthralgia (thường liên quan đến đầu gối và mắt cá chân).

4. Chẩn đoán phân biệt

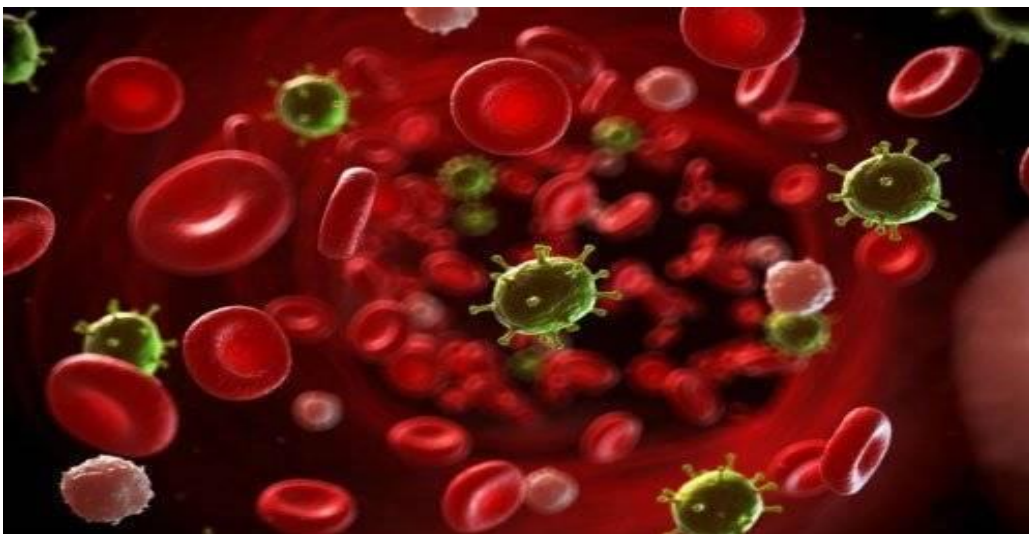
Chẩn đoán phân biệt: cho người bệnh trình bày dịch tễ, kết hợp xem xét triệu chứng như sốt, phát ban dát sần, và/hoặc viêm đa khớp, xem xét liên quan đến những sinh vật truyền nhiễm.. Các tác nhân này thường có thể được chẩn đoán thông qua các kỹ thuật nuôi cấy, huyết thanh học và phân tử có sẵn. Điều quan trọng là có lịch sử đi lại và/hoặc tiếp xúc gần đây để giúp ưu tiên các sinh vật có khả năng truyền nhiễm. Chi tiết về cách chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng này được thảo luận riêng trong các đánh giá chủ đề phù hợp..

5. Biến chứng bệnh sốt chuột cắn

Nhiễm khuẩn huyết là biến chứng phổ biến nhất. Các biến chứng nghiêm trọng khác bao gồm viêm màng não, viêm nội tâm mạc, viêm cơ tim, viêm phổi, áp xe khu trú, viêm khớp nhiễm trùng, viêm xương khớp mạn.

Viêm nội tâm mạc là biến chứng được mô tả nhiều. Các cá nhân thường có tiền sử bệnh van tim và các triệu chứng tương tự như viêm nội tâm mạc do các nguyên nhân khác, bao gồm sự hiện diện của thiếu máu, hạch Osler và gan lách to. Trong một loạt trường hợp, tỷ lệ tử vong liên quan đến viêm nội tâm mạc do *S.moniliformis* là 53%.

Xét nghiệm máu: số lượng bạch cầu tăng vừa phải và tốc độ lắng máu tăng ở một số người bệnh.



Tràn dịch khớp: cấy dịch khớp phát hiện được vi khuẩn. Lượng dịch khác nhau giữa các khớp. Nhiễm khuẩn huyết là biến chứng phổ biến nhất.

6. Điều trị bệnh sốt chuột cắn



Nguyên tắc: chăm sóc vết thương tại chỗ bị chuột cắn, cũng như thuốc kháng sinh thích hợp cho những người có triệu chứng lâm sàng

- ❖ Xử trí vết cắn của động vật

Tỉ lệ mắc bệnh hơn 25% số người bệnh không được điều trị. Việc điều trị bệnh sốt chuột cắn kết hợp với việc chăm sóc vết cắn của chuột. Việc chăm sóc vết thương bao gồm rửa sạch vết thương và tiêm phòng uốn ván. Chuột và các động vật thuộc họ gặm nhấm không bị nhiễm virus dại và chưa có báo cáo về việc lây truyền virus dại cho người từ nhóm động vật này.

- ❖ Điều trị bằng kháng sinh

- ❖ Diễn hình là Penicillin G tiêm tĩnh mạch với liều 200.000 đơn vị mỗi 4 giờ hoặc Ceftriaxone 1 gram tiêm tĩnh mạch mỗi ngày. Một khi người bệnh cải thiện về mặt lâm sàng, có thể chuyển Thuốc tiêm tĩnh mạch sang Penicillin V 500 mg x 4 lần một ngày hoặc Ampicillin 500 mg x 4 lần một ngày hoặc Amoxicillin 500 mg x 3 lần một ngày. Tổng thời gian dùng kháng sinh là 2 tuần. Ở những người bệnh dị ứng với Penicillin, có thể thay thế Doxycycline 100 mg x 2 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch hoặc uống.

- ❖ Theo dõi

Ở người bệnh có thể biến chứng nghiêm trọng, đáp ứng điều trị phải được đánh giá cẩn thận và điều trị tích cực hơn (ví dụ, dùng kháng sinh tiêm tĩnh mạch cao hơn hoặc kéo dài) nếu người bệnh không có dấu hiệu lâm sàng cải thiện.

Biến chứng do chuột cắn là rất hiếm. Nhưng nếu có là viêm màng não, viêm nội tâm mạc, viêm cơ tim, viêm phổi, áp xe khu trú, nhiễm khuẩn huyết, viêm khớp do sinh

CA LÂM SÀNG

mủ và suy đa tạng. Mặc dù tử vong đến 50 phần trăm, nhưng phần lớn trong số này xảy ra khi điều trị kháng sinh không hiệu quả.

Thuốc dùng cho người bệnh bị biến chứng nghiêm viêm nội tâm mạc hay đối với người bệnh có liên quan đến van giả, nên cân nhắc sử dụng penicillin liều cao hơn và kết hợp aminoglycoside, tương tự như điều trị viêm nội tâm mạc do liên cầu khuẩn khác.

Ở cả người lớn và trẻ em bị dị ứng với penicillin và cephalosporin, có thể điều trị bằng doxycycline có thể được thực hiện với liều được mô tả ở trên.

7. Phòng ngừa bệnh sốt chuột cắn



Những người nuôi chuột không nên hôn hoặc liếm chúng

Bệnh sốt chuột cắn có thể diễn biến nhanh chóng và gây tử vong. Các biện pháp nhằm hạn chế tỷ lệ mắc bệnh bao gồm diệt chuột ở khu vực thành thị, tránh sữa chưa tiệt trùng và nước có khả năng bị ô nhiễm và sử dụng găng tay của nhân viên phòng thí nghiệm khi xử lý chuột hoặc làm sạch chuồng chuột. Những người nuôi chuột là thú cưng không nên hôn hoặc liếm chúng, và nên rửa tay sau khi xử lý động vật.

Tuyên truyền giáo dục về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh do chuột cắn để nâng cao nhận thức giúp ngăn ngừa bệnh nặng ở những người tiếp xúc với chuột. Ngoài ra, sau khi bị chuột cắn, việc sử dụng thuốc penicillin V trong ba ngày là hợp lý (người lớn: 500 mg x 4 lần mỗi ngày; trẻ em: 25 đến 50 mg/kg mỗi ngày trong ba hoặc bốn liều chia, tối đa 2 gram mỗi ngày). Tuy nhiên, hiệu quả của điều trị dự phòng bằng kháng sinh vẫn chưa được biết rõ.

Báo cáo ca lâm sàng đầu tiên được thực hiện (Hybrid) phẫu thuật và can thiệp đặt stent graft điều trị phình động mạch chủ ngực tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

Dương Xuân Phương, Hán Văn Hòa
Đơn vị Phẫu thuật Tim mạch - Lồng ngực

Phình động mạch chủ ngực:

Tần suất phình động mạch chủ (ĐMC) ngực 6 - 10 trường hợp/100.000 người bệnh mỗi năm. Gặp ở nam gấp 2 lần nữ. Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ hàng đầu, chiếm hơn 60% các trường hợp. Khoảng 25% trường hợp có phình động mạch chủ bụng đi kèm.

Đường kính trung bình ĐMC là 14 - 30 mm. Đường kính các đoạn khác nhau của ĐMC ngực được nêu trên bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Đường kính các đoạn khác nhau của ĐMC ngực.

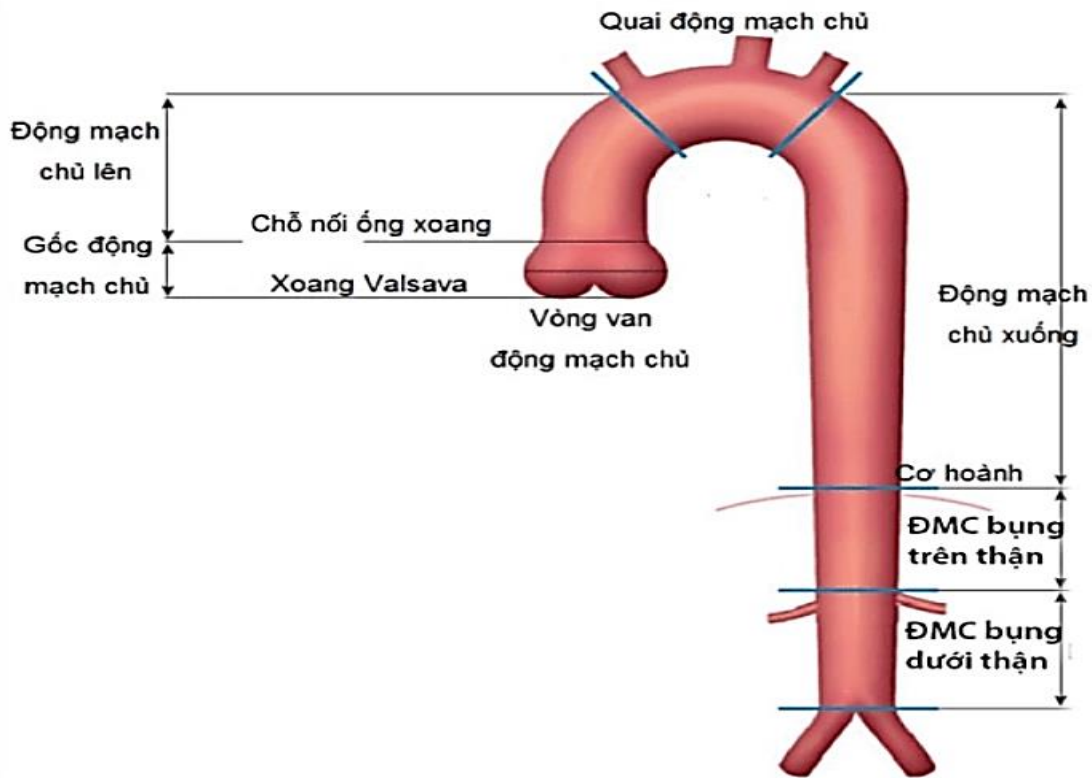
	Nam	Nữ
Xoang ĐMC	36 - 39 mm	35 - 37 mm
ĐMC lên	28,5 mm	28,5 mm
Đoạn giữa ĐMC xuống	24 - 30 mm	24,5 - 26,5 mm
Đoạn ngay cơ hoành	24 - 27 mm	24 - 24,5 mm

Chẩn đoán phình động mạch chủ ngực

Gọi là phình ĐMC ngực khi đường kính ĐMC ngực > 30 mm hoặc lớn hơn 50% đường kính của đoạn ĐMC ngực bình thường.

Khi phát hiện phình ĐMC ngực cần khảo sát toàn bộ ĐMC (Hình 1) và các mạch máu ngoại biên để tầm soát những chỗ phình khác đi kèm.

CA LÂM SÀNG



Hình 1: Các phần của động mạch chủ.

Lâm sàng

Triệu chứng rất thay đổi, có thể không có triệu chứng hoặc đau ngực lan ra sau lưng, có thể kèm ho, khó nuốt, khàn giọng, thiếu máu não, khó thở...

Cận lâm sàng

Gồm siêu âm tim qua thành ngực, siêu âm tim qua thực quản, X-quang ngực, MSCT, MRI, chụp mạch máu, xạ hình (PET).

Chụp cắt lớp vi tính đa dãy (MSCT) đóng vai trò quan trọng nhất, có thể tái tạo 3D, đo chính xác các đường kính, phát hiện được chỗ bóc tách lan đến đâu, sự lan rộng đến các nhánh xuất phát từ ĐMC ngực, mức độ vôi hoá, huyết khối trong thành mạch. MSCT có thể phân biệt được huyết khối, túi phình giả, vỡ túi phình và có thể xác định bệnh mạch vành đi kèm.

Chụp MSCT cản quang: cho hình ảnh lớp trong và lớp ngoài của thành mạch, thấy được lòng giả, lòng thật giúp đo được đường kính, chiều dài chỗ hẹp, mức độ gấp khúc của ĐMC ngực, lưu ý nếu bệnh nhân có chỉ định đặt stent graft cần yêu cầu chụp động mạch đùi, động mạch chậu, động mạch cổ, động mạch thận, động mạch mạc treo tràng dưới, để có kế hoạch chuẩn bị trước cho thủ thuật.

MRI có thể giúp ích cho việc chẩn đoán cũng như theo dõi sau thủ thuật trong trường hợp sử dụng stent bằng chất liệu nitinol, tuy nhiên chất cản từ Gadolinium cũng có thể gây suy thận.

CA LÂM SÀNG

Chụp mạch máu: rất hạn chế vì chỉ thấy được lòng trong, không thấy được thành mạch, không đánh giá được đường kính thật của động mạch, sai số khi đo đặc vì góc chụp khác nhau.

Điều trị

Điều trị các bệnh đi kèm: tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu.

Thay đổi lối sống: ngừng hút thuốc lá, tránh thể thao đối kháng.

Trường hợp có bóc tách ĐMC ngực cần cho thuốc chẹn beta (nếu không có hở van ĐMC đi kèm) để giảm tần số tim và huyết áp tâm thu về mục tiêu 100 - 120 mmHg.

Để đạt mục tiêu huyết áp dài hạn < 140/90 mmHg: phối hợp thêm một thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin.

Chỉ định can thiệp phình ĐMC ngực được nêu trên bảng 2.

Bảng 2: Chỉ định can thiệp phình động mạch chủ ngực (ESC, 2014)

<p>Phẫu thuật ĐMC lên</p> <ul style="list-style-type: none"> - Đường kính gốc ĐMC ≥ 50 mm kèm hội chứng Marfan (class I).
<ul style="list-style-type: none"> - Đường kính gốc ĐMC ≥ 45 mm kèm hội chứng Marfan và yếu tố nguy cơ: tiền sử gia đình bóc tách ĐMC, kích thước chỗ phình tăng > 3 mm/năm, hở van ĐMC nặng hoặc hở van 2 lá nặng, bệnh nhân muốn có thai (class IIa). - Đường kính gốc ĐMC ≥ 50 mm kèm van ĐMC 2 mảnh và yếu tố nguy cơ (class IIa). - Đường kính gốc ĐMC ≥ 55 mm cho các đối tượng khác (class IIa).
<ul style="list-style-type: none"> - Có thể chỉ định sớm hơn trong các trường hợp: người bệnh có diện tích da nhỏ, kích thước phình phát triển nhanh, hở van ĐMC, bệnh nhân muốn có thai (class IIb).
<p>Phẫu thuật cung ĐMC</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phẫu thuật phình cung ĐMC đơn độc nếu đường kính chỗ phình ≥ 55 mm (class IIa).
<p>Đặt stent graft ĐMC xuống</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nên xem xét đặt stent graft ĐMC xuống ở người bệnh có chỉ định phẫu thuật nếu giải phẫu học thích hợp cho đặt stent (class IIa).
<ul style="list-style-type: none"> - Đường kính chỗ phình ĐMC xuống ≥ 55 mm (class IIa).
<ul style="list-style-type: none"> - Đối với bệnh nhân không đặt stent graft được thì chỉ định phẫu thuật ĐMC xuống khi đường kính ≥ 60 mm (class IIa).
<ul style="list-style-type: none"> - Đối với bệnh nhân có kèm hội chứng Marfan hay bệnh lý mô đàn hồi (Ehlers Danlos, Loeys Dietz syndrom) khi có chỉ định can thiệp phình ĐMC xuống thì nên chọn phương pháp phẫu thuật hơn là đặt stent (class IIa).

Chỉ định phẫu thuật phình quai động mạch chủ:

- Với những trường hợp phình ĐMC ngực kèm đoạn gần của quai ĐMC, phẫu thuật thay một phần quai ĐMC cùng với sửa chữa ĐMC lên.

- Thay toàn bộ quai ĐMC nếu tách cấp tính khi quai ĐMC phình hoặc nếu có tổn thương lan rộng và rò rỉ.

- Thay toàn bộ quai ĐMC nếu có phình toàn bộ hoặc khi có tách thành mạn tính mà quai ĐMC to lên, và phình quai ĐMC đoạn xa, liên quan với ĐMC xuống đoạn gần với thủ thuật thân voi.

- Với những người bệnh nguy cơ cho phẫu thuật thấp, có phình quai ĐMC do thoái hóa hay xơ vữa đơn độc, sẽ hợp lý nếu phẫu thuật cho những người bệnh không có triệu chứng khi đường kính quai ĐMC > 55 mm.

- Ở những người bệnh phình quai ĐMC đơn độc đường kính < 40 mm, sẽ hợp lý khi đánh giá lại bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ mỗi 12 tháng để theo dõi tiến triển của khối phình.

- Ở những người bệnh phình quai ĐMC đơn độc đường kính ≥ 40 mm, sẽ hợp lý khi đánh giá lại bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ mỗi 6 tháng để theo dõi tiến triển của khối phình.

STENT GRAFT ĐỘNG MẠCH CHỦ

Stent graft ĐMC:

* ĐMC ngực

- Stent graft là lựa chọn đầu tiên khi bóc tách ĐMC tuýp B có biến chứng (huyết áp không kiểm soát được bằng thuốc, bệnh nhân còn đau, có dấu hiệu giảm tưới máu các cơ quan sau chỗ bóc tách, ĐMC phình to, có dấu hiệu xuất huyết: màng phổi, trung thất) (I-C).

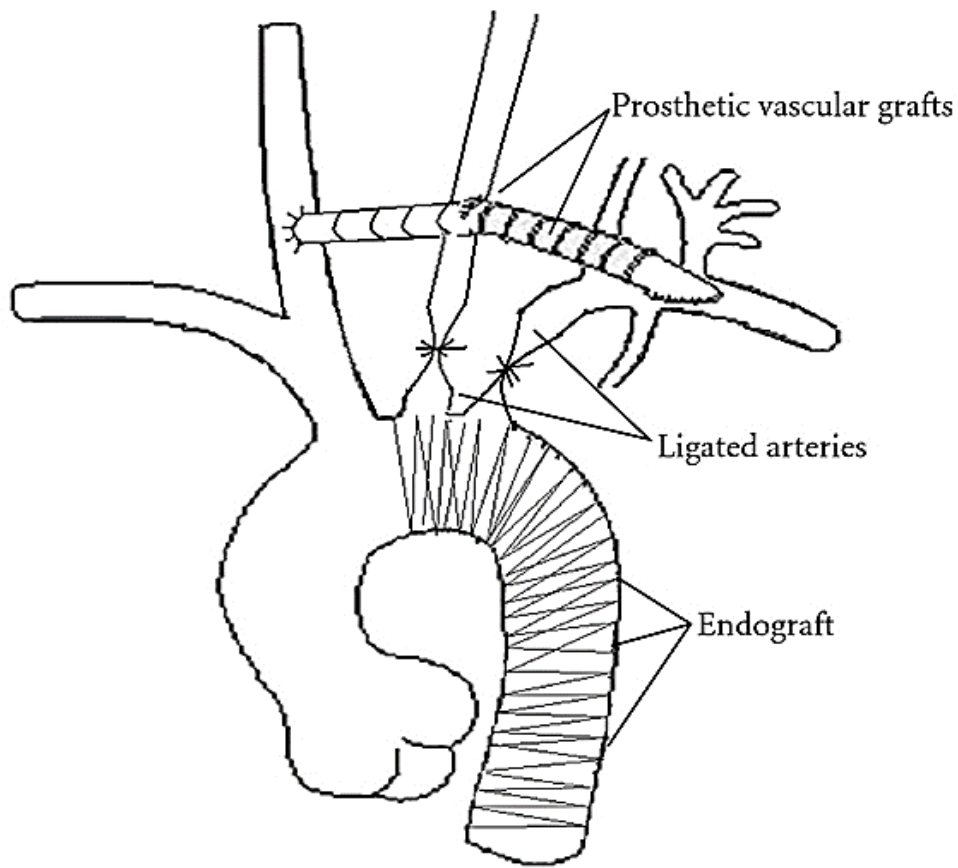
- Nếu không đặt được stent graft trong bóc tách ĐMC tuýp B có biến chứng thì chuyển phẫu thuật (IIb-C).

- Nếu chỗ stent sau khi bung bám vào (landing zone) < 2 cm, hoặc chỗ phình, bóc tách ngay sát động mạch dưới đòn trái, hoặc chỗ phình trước thân cánh tay đầu: có thể

kết hợp phẫu thuật với stent graft.

- Phẫu thuật tạo cầu nối từ ĐMC lên đến các nhánh của cung ĐMC, sau đó phủ stent graft từ ĐMC lên. Phẫu thuật nối 2 nhánh động mạch cảnh với nhau, nối động mạch cảnh với động mạch dưới đòn trái, thắt gốc động mạch dưới đòn trái; sau đó phủ stent graft.

CA LÂM SÀNG



Hình 4: Kết hợp phẫu thuật và can thiệp qua da.

Điều cần biết khi đặt stent graft:

- Stent graft: cần thiết trước và sau tổn thương stent 2 cm là ĐMC không bị phình để tránh biến chứng dò sau khi đặt stent (I-C).
- Đường kính stent graft lớn hơn đường kính ĐMC đoạn gần (hoặc xa) chỗ stent sau khi bung bám vào (landing zone) từ 10 - 15% (I-C).
- Trong khi đặt stent graft: theo dõi huyết áp xâm lấn và kiểm soát tốt huyết áp (I-C).

Biến chứng khi đặt stent graft:

Biến chứng khi đặt stent graft ĐMC chiếm tỉ lệ khoảng 10%.

Tổn thương động mạch đùi, động mạch chậu, stent không cố định đủ, không áp hết chỗ phình, gãy khung stent. 50% trường hợp đường kính túi phình sẽ nhỏ lại sau 12 tháng. Hình dạng stent, vị trí stent có thể thay đổi khi đường kính túi phình thay đổi.

Biến chứng dò bên trong (endoleak) gồm 4 tuýp (hình 5):

- Tuýp I: khoảng 10% các biến chứng, dòng chảy ngoài stent vào túi phình do stent không áp sát thành mạch ở đầu gần hoặc đầu xa của stent. Khi phát hiện biến chứng này cần sửa chữa càng sớm càng tốt bằng cách nong lại bằng bóng hoặc đặt thêm

CA LÂM SÀNG

1 stent graft khác.

- Tuýp II: 10 - 25% các biến chứng, dòng chảy từ các nhánh động mạch bị stent graft phủ qua dò ngược vào và ra túi phình do các nhánh này được tưới máu từ tuần hoàn bàng hệ, đa số các trường hợp sẽ tự bít lại, chỉ can thiệp khi túi phình tăng kích thước hoặc dò kéo dài hơn 6 - 12 tháng.

- Tuýp III: ít gặp, do tách các thành phần của stent hoặc rách stent, cần đặt thêm stent graft khác khi phát hiện biến chứng này.

- Tuýp IV: hiếm gặp do máu dò qua các lỗ li ti của stent, không cần điều trị.

Hội chứng sau đặt stent: sốt, tăng bạch cầu, tăng CRP, có khí bên ngoài stent kéo dài 7 - 10 ngày sau thủ thuật.

Cơ chế không rõ, có thể do tăng nội độc tố, interleukin 6, nhưng không phải do nhiễm trùng.

Stent di lệch là một trong những biến chứng nặng.

Theo dõi sau can thiệp

Siêu âm, X-quang bụng, CT theo dõi kích thước chỗ phình: sau 1 tháng, 6 tháng, 12 tháng, mỗi năm.

Báo cáo ca lâm sàng đầu tiên được thực hiện phẫu thuật và can thiệp đặt stent graft điều trị phình động mạch chủ ngực tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

Họ và tên: Hoàng Văn L. 66 tuổi,

Địa chỉ: Xã Hương Nộn - Tam Nông - Phú Thọ

Vào viện: 22/6/2021

Lý do: tức ngực ngày một tăng dần.

Tiền sử: tăng huyết áp, đặt Stent động mạch vành

Bệnh sử: người bệnh khám định kỳ và điều trị theo đơn của bác sỹ. Tuy nhiên, gần đây người bệnh có phình quai động mạch chủ tăng dần vào viện điều trị.

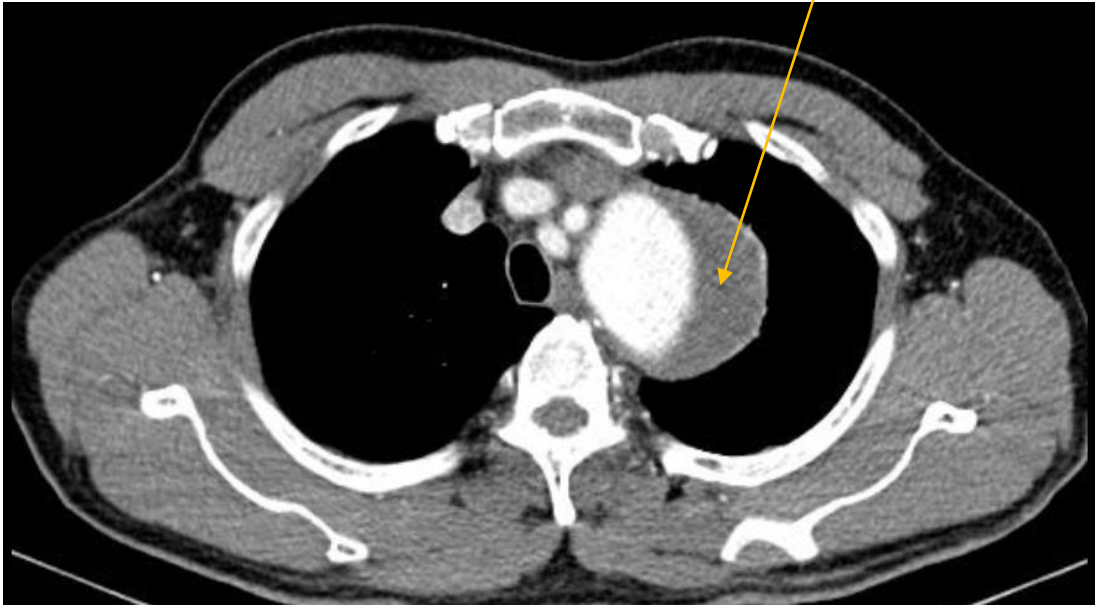
Lâm sàng: người bệnh có đau tức ngực tăng dần, tim nhịp đều, phổi thông khí được, huyết áp 2 tay đều.

Cắt lớp vi tính lồng ngực: phình động mạch chủ ngực ngay sau vị trí xuất phát của động mạch dưới đòn trái kích thước 6,09 cm.

Chẩn đoán: Phình động mạch chủ ngực dọa vỡ

CA LÂM SÀNG

Phình động mạch
chủ ngực



Điều trị: có 2 phương pháp:

1. Phẫu thuật thay đoạn động mạch chủ ngực phình (là phẫu thuật rất lớn và khó, nhiều nguy cơ cho người bệnh)
2. Phẫu thuật Hybrid: kết hợp bắc cầu động mạch cảnh - cảnh, cảnh dưới đòn trái và đặt stent graft động mạch chủ ngực (là biện pháp nhẹ nhàng hơn nhiều so với phẫu thuật thay đoạn phình).

Sau khi hội chẩn Trung tâm Tim mạch và sự quyết tâm điều trị cùng khả năng chỉ trả cho điều trị của người bệnh, phương án 2 được lựa chọn.

Ekip phẫu thuật: phẫu thuật bắc cầu động mạch cảnh phải - động mạch cảnh trái; động mạch cảnh trái - động mạch dưới đòn trái; bộc lộ động mạch đùi 2 bên (thời gian 3 giờ).

Ekip can thiệp: Đặt stent graft động mạch chủ (30 phút)

Hậu phẫu người bệnh ổn định, ra viện sau phẫu thuật 10 ngày.

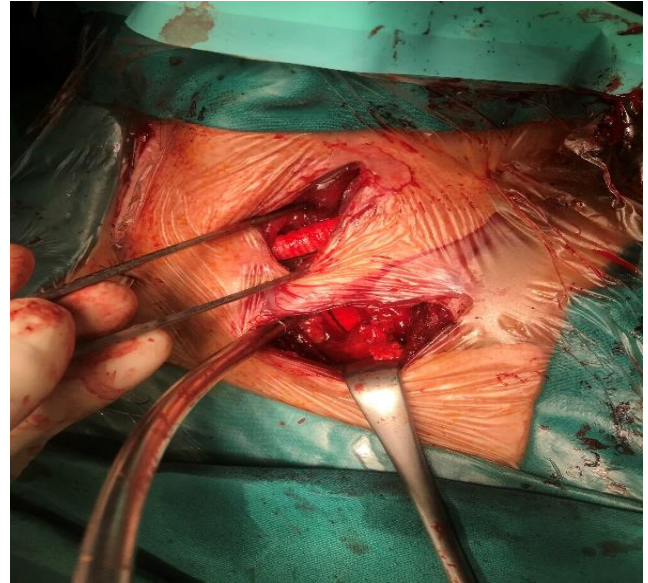
Chúng tôi tiếp tục theo dõi tình trạng của người bệnh sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm. Ca phẫu thuật Hybrid tại bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện tuyến tỉnh đầu tiên của khu vực phía Bắc, khẳng định sự phát triển của ngành y tế tỉnh Phú Thọ.

CA LÂM SÀNG

Một số hình ảnh phẫu thuật và can thiệp:



Tư thế và đường mổ cánh - cánh; cánh - dưới đòn trái



Cầu nối động mạch cánh phải - cánh trái; động mạch cánh trái - dưới đòn



Ekip phẫu thuật cho người bệnh

Tài liệu tham khảo

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. *2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases*. Eur Heart J 2014. DOI:10.1093/eurheartj/ehu281.
2. Cao P, De Rango P, Czerny M, et al. *Systematic review of clinical outcomes in hybrid procedures for aortic arch dissections and other arch diseases*. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:1286-1300.
3. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA, Mell MW. *Impact of the Screening Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently (SAAAVE) Act on abdominal ultrasonography use among Medicare beneficiaries*. Arch Intern Med 2012;172:1456-1462.
4. Hiroshi Kubota. *Endovascular stent graft repair of the ascending aorta – final frontier in the endovascular treatment of the aorta*. J Thorac Dis 2016;8:E1358-E1360.
5. Muetterties C, Menon R, Wheatley G. *Ascending TEVAR: A Systematic Review of Isolated Endovascular Repair of the Ascending Aorta*. J Vasc Surg 2016;63 suppl:152S-153S.

Cứu sống sản phụ sau đẻ thường mắc hội chứng nguy hiểm hiếm gặp PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrom - Hội chứng bệnh não sau có hồi phục)

Hà Thị Bích Vân

Khoa Cấp cứu

Chiều ngày 27/6/2022 Khoa Cấp cứu - Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ tiếp nhận ca bệnh lâm sàng: Người bệnh nữ, 31 tuổi vào viện với lý do đau đầu, co giật liên tục. Tiền sử tăng huyết áp không điều trị, PARA 4004, đẻ thường lần thứ 4 cách đây 5 ngày, con khỏe mạnh.

Trước vào viện 1 ngày, người bệnh ở nhà xuất hiện đau đầu dữ dội, co giật từng cơn được gia đình đưa vào Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ cấp cứu sau đó chuyển sang Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ điều trị. Người bệnh được đưa vào Khoa Cấp cứu trong tình trạng: tỉnh, chậm, lú lẫn, co giật toàn thân từng cơn, liệt nửa người trái, chỉ số sinh tồn: Mạch 100 l/p, nhiệt độ: 37 độ C, huyết áp: 160/100 mmHg.

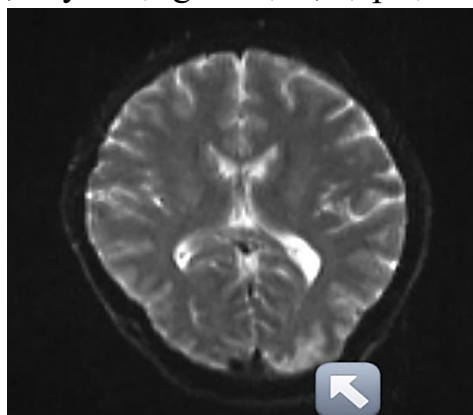
Kết quả cận lâm sàng của người bệnh cho thấy:

- MRI sọ não: Hình ảnh nhiều ổ tổn thương nhỏ dạng phù não tập trung chủ yếu thùy chẩm hai bên.

- Dịch não tủy: Bình thường.

- Các xét nghiệm khác cho kết quả bình thường.

Sau khi kết hợp tiền sử, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng các bác sĩ Khoa Cấp cứu thống nhất chẩn đoán: người bệnh mắc Hội chứng PRES. Người bệnh điều trị bằng thuốc chống co giật, kiểm soát huyết áp. Sau 2 ngày điều trị, người bệnh hết co giật, ý thức cải thiện, huyết động ổn định, tự phục vụ sinh hoạt cá nhân.



Tổn thương trên MRI sọ não



Người bệnh đã ổn định sau điều trị

I. Tổng quan

Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có hồi phục (PRES) là một trạng thái nhiễm độc thần kinh xảy ra thứ phát do tuần hoàn não sau không có khả năng tự điều hòa để đáp ứng với những thay đổi cấp tính của huyết áp. Huyết áp tăng cao dẫn đến mất khả năng tự điều chỉnh, tăng tưới máu cùng với sự phá vỡ hàng rào máu não dẫn đến phù nề mạch máu, vị trí tổn thương hay gặp nhất ở vùng chẩm.

Được mô tả lần đầu bởi tác giả Hinchey vào năm 1996, thường gặp trên người bệnh sản giật hoặc bệnh lí tự miễn và tăng huyết áp với những triệu chứng đau đầu, rối loạn tri giác, mờ mắt và co giật [1].

Đa số hồi phục hoàn toàn nhưng do hiếm gặp và triệu chứng lâm sàng đa dạng nên việc chẩn đoán khó khăn.

II. Các bệnh lí có liên quan đến hội chứng PRES

1. Tiền sản giật và sản giật

Y văn ghi nhận khoảng 7 - 20% các trường hợp PRES có kèm theo tiền sản giật hoặc sản giật, thời gian thường xảy ra trong khoảng 28 tuần đến ngày thứ 13 sau sinh [1].

2. Điều trị ức chế miễn dịch

Các thuốc ức chế miễn dịch và corticoids liều cao đều có liên quan đến PRES, nồng độ thuốc không có tương quan đến khả năng xuất hiện hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có hồi phục nhưng việc ngưng thuốc thường sẽ giúp làm giảm triệu chứng

3. Hóa trị liệu

Các thuốc có thể gây ra PRES: cisplatin, gemcitabine, oxaliplatin, carboplatin, cytarabine, methotrexate, vincristine, bevacizumab...

4. Nhiễm khuẩn huyết

Tình trạng tổn thương nội mô mạch máu do nội độc tố trong nhiễm khuẩn huyết dẫn đến sự bất ổn định của mạch máu, co mạch và giảm tưới máu não. PRES thường liên quan đến nhiễm khuẩn gram dương [1].

5. Bệnh lí tự miễn

Thường gặp 8 - 10% bao gồm lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, viêm nút quanh động mạch, u hạt Wegener, bệnh Crohn, bệnh lí vi mạch huyết khối, viêm động mạch Takayasu và bệnh não Hashimoto [1].

6. Các bệnh lí khác

Bệnh hồng cầu hình liềm, hội chứng Guillain- Barre, hạ magie, tăng kali máu, hội chứng ly giải u, cushing...

III. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của PRES có thể rất đa dạng, bao gồm đau đầu dữ dội, thay đổi thị giác, bán manh, yếu liệt, nôn ói, rối loạn tri giác và co giật [1]. Khoảng 70 - 80% các trường hợp có tăng huyết áp trung bình đến nặng, tuy nhiên đến nay người ta vẫn không xác định được mối tương quan giữa độ nặng tăng huyết áp với độ nặng của triệu chứng hay các đặc điểm hình ảnh học [1]. Những trường hợp PRES không kèm tăng huyết áp có thể gặp trên những người bệnh được điều trị thuốc ức chế miễn dịch [2]. Rối loạn tri giác trong PRES có thể biểu hiện dưới tình trạng lú lẫn, kích thích, lơ mơ hoặc hôn mê, và có thể gặp trong 13 - 90% các trường hợp dựa trên các báo cáo khác nhau [1]. Ngoài ra, co giật cũng là một triệu chứng rất thường gặp, với tỉ lệ > 70%. Các dấu hiệu thần kinh khu trú rất ít gặp trong hội chứng này, chúng tỏ đặc điểm hồi phục hoàn toàn của tổn thương não trong PRES, mặc dù vẫn có một số ít trường hợp ghi nhận có tổn thương não không hồi phục [1].

IV. Đặc điểm hình ảnh học

Cộng hưởng từ não là lựa chọn tốt nhất với hình ảnh điển hình của phù não vùng dưới vỏ đối xứng hai bên. Hình ảnh thường gặp khác có thể gặp ở PRES là phù khu trú ở thùy trán hoặc phù vận mạch lan tỏa từ thùy trán, thùy đỉnh đến thùy chẩm mà không có tổn thương ở thùy thái dương [1].

V. Điều trị

Hiện tại chiến lược điều trị vẫn là điều trị triệu chứng, kiểm soát tốt huyết áp, chống co giật, thường cải thiện sau 3 - 8 ngày. Tuy nhiên tổn thương não có thể tồn tại vĩnh viễn hoặc thậm chí người bệnh tử vong nếu như không phát hiện và điều trị đúng [3].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rykken, J.B. and A.M. McKinney, *Posterior reversible encephalopathy syndrome*. Semin Ultrasound CT MR, 2014. 35(2): p. 118-35.
2. Naqi, R. and M. Azeemuddin, *Posterior reversible encephalopathy syndrome*. J Pak Med Assoc, 2012. 62(7): p. 657-60.
3. Tetsuka, S. and H. Nonaka, *Importance of correctly interpreting magnetic resonance imaging to diagnose posterior reversible encephalopathy syndrome associated with HELLP syndrome: a case report*. BMC Med Imaging, 2017. 17(1): p. 35.

Viêm đa rễ dây thần kinh (Hội chứng Guillain - Barre)

Lê Thị Bích Thủy

Khoa Nội Thần kinh - Cơ xương khớp

Vừa qua, Khoa Nội Thần kinh - Cơ xương khớp Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ đã điều trị cho Người bệnh T.V.L (56 tuổi, xã Võ Miếu, huyện Thanh Sơn, tỉnh Phú Thọ). Người bệnh nhập viện trong tình trạng yếu tứ chi, cơ lực chi trên 2/5, chi dưới 3/5 2 bên, tê bì chân tay, nuốt khó, nói ngọng, giảm phản xạ gân xương tứ chi (Hình 1). Người bệnh đã đi khám bệnh tại cơ sở y tế và uống thuốc theo đơn nhưng không đỡ vì vậy vào viện. Dựa trên

các biểu hiện lâm sàng và tổng hợp kết quả điện cơ, phân tích dịch não tủy và chụp cộng hưởng từ, xét nghiệm máu và các kết quả cận lâm sàng khác, người bệnh được chẩn đoán là viêm đa rễ dây thần kinh và được điều trị theo phác đồ chuyên sâu về bệnh lý thần kinh.

Sau thời gian điều trị tại khoa, tình trạng của người bệnh tiến triển tốt, đỡ tê bì tứ chi nhiều, đi lại, vận động tốt, ăn uống tốt, đủ điều kiện ra viện (Hình 2).



Hình 1



Hình 2

Viêm đa rễ dây thần kinh là gì?

Viêm đa rễ dây thần kinh (hay còn gọi là Hội chứng Guillain - Barre) là một cấp cứu thần kinh xảy ra ở mọi lứa tuổi. Cơ thể sinh ra các kháng thể chống lại các nguyên nhân nhiễm trùng, nhưng cũng chính các kháng thể này tấn công làm tổn thương Myelin và hoặc sợi trục của rễ và dây thần kinh ngoại biên. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là yếu cơ tiến triển nhiều nơi, đặc biệt nặng khi có liệt cơ hô hấp và rối loạn thần kinh tự động.

Nếu không phát hiện và điều trị kịp thời, người bệnh có thể tử vong do suy hô hấp, sặc phổi do rối loạn chức năng nuốt, hay do các rối loạn thần kinh thực vật nghiêm trọng.

Nguyên nhân và biểu hiện bệnh

Mặc dù cho đến nay nguyên nhân của bệnh vẫn chưa được xác định rõ nhưng bệnh thường xuất hiện sau tình trạng nhiễm khuẩn vài ngày hoặc vài tuần do vi khuẩn, virus hoặc sau dùng một số thuốc, sau can thiệp ngoại khoa...

Các biểu hiện sớm của bệnh thông thường là rối loạn cảm giác tê và ngứa các vùng da kèm theo yếu hoặc liệt vận động tăng dần từ 2 chân hoặc tứ chi, đi lại khó khăn. Đồng thời người bệnh có thể bị đau cơ, rối loạn thị lực, liệt dây thần kinh VII ngoại biên (liệt mặt), nhắm mắt không kín, ăn uống rơi vãi, khó nuốt, dễ bị sặc khi ăn uống. Nặng hơn là các biểu hiện rối loạn thần kinh thực vật đòi hỏi sự đánh giá tỉ mỉ của các bác sỹ. Tuy nhiên khởi phát bệnh khoảng gần một nửa số người bệnh lại biểu hiện triệu chứng từ cánh tay hoặc là vùng mặt. Khi bệnh tiến triển nặng, yếu cơ có thể nặng lên dẫn tới liệt.

Các dấu hiệu và triệu chứng của Hội chứng Guillain - Barre bao gồm:

- Cảm giác đau nhói, kiến bò, kim châm ở các ngón tay, ngón chân, mắt cá chân hoặc cổ tay.
- Yếu cơ, tăng lên dần trong vòng vài ngày hoặc 1 - 2 tuần. Yếu cơ thường có tính đối xứng 2 bên, yếu cả cơ gốc chi cũng như cơ ngoại vi, thường yếu chân trước khi yếu tay, về sau yếu cơ thân mình và cơ thuộc các dây thần kinh sọ não. Yếu cơ có thể phát triển nhanh tới mức liệt vận động hoàn toàn và chết do suy hô hấp trong vòng vài ngày. Trong giai đoạn đầu, chân yếu nặng hơn tay nhiều, có khi chân yếu mà tay hoàn toàn bình thường.
- Giảm hoặc mất phản xạ gân xương, phản xạ gót thường mất trước tiên.
- Đi không vững, không thể leo cầu thang hoặc thậm chí không thể đi lại.
- Các rối loạn thực vật cũng hay có nhưng không kéo dài: nhịp tim (nhịp xoang nhanh), ít khi có nhịp chậm, huyết áp dao động và có thể hạ huyết áp, da khô nhưng có khi kèm các đợt vã mồ hôi, cũng có thể có bí tiểu (chiếm khoảng 15% các trường hợp) nhưng thường chỉ vài ngày.

CA LÂM SÀNG

Các triệu chứng của người bệnh mắc hội chứng Guillain - Barre thường tiến triển đến mức tối đa trong vòng từ hai tới bốn tuần sau khi xuất hiện.

Khi được thăm khám kịp thời, người bệnh sẽ nhanh chóng vượt qua giai đoạn nguy hiểm, và hồi phục hoàn toàn sau 6 tháng đến 1 năm. Chỉ khoảng 10% người bệnh có thể để lại di chứng về vận động hoặc cảm giác.

Chính vì vậy, phát hiện và điều trị sớm có ý nghĩa đặc biệt quan trọng giúp tăng khả năng hồi phục cho người bệnh.

Cận lâm sàng

Ghi điện thần kinh cơ và xét nghiệm dịch não tủy là 2 kỹ thuật cơ bản để chẩn đoán bệnh.

Xét nghiệm dịch não tủy: có hiện tượng phân ly đạm tế bào: protein tăng, số lượng tế bào dịch bình thường hoặc giảm. Tuy nhiên thường thấy hiện tượng này sau khi bệnh diễn biến khoảng 1 tuần, với các trường hợp xét nghiệm sớm kết quả dịch não tủy có thể hoàn toàn bình thường. Có khoảng 10% người bệnh không tăng protein dịch não tủy trong suốt quá trình bệnh.

Điện cơ: kéo dài thời gian tiềm tàng, tốc độ dẫn truyền thần kinh của các rễ và sợi thần kinh bị giảm, biên độ đáp ứng của phức hợp điện thế hoạt động của cơ (CMAP) giảm với các tổn thương sợi trục, phản xạ sóng F kéo dài, giảm hoặc mất với các tổn thương rễ thần kinh. Những biến đổi mô tả ở trên có thể có rất sớm, trong vòng vài ngày đầu tiên của bệnh và là tiêu chuẩn chẩn đoán sớm của bệnh

- Ngoài ra có các kỹ thuật sinh thiết thần kinh - cơ, xét nghiệm các tự kháng thể GM1, GD1a.

- Một số trường hợp tổn thương thần kinh sọ cần phối hợp chụp MRI sọ não để loại trừ các bệnh lý vùng thân não (viêm, u não, đột quy...).

- Các xét nghiệm sinh hóa khác để tìm kiếm nguyên nhân: đường máu, chức năng tuyến giáp, chức năng thận, vitamin B12...

Điều trị

- Cần đảm bảo chức năng sống đặc biệt là chức năng hô hấp, điều trị tích cực thở máy nếu có liệt cơ hô hấp.

- Cần đặt sonde dạ dày với các trường hợp rối loạn nuốt tránh nguy cơ sặc gây nặng hơn tình trạng hô hấp.

- Corticosteroids: Solumedrol 10 mg/kg \times 5 ngày tuy nhiên hiện tại về hiệu quả điều trị của phương pháp ức chế miễn dịch trên chưa thực sự rõ ràng.

- Thuốc Immunoglobulin liều 0,4 g/kg ngày trong 5 ngày. Tổng liều khoảng 2 mg/kg.

CA LÂM SÀNG

- Lọc huyết tương với các trường hợp diễn biến nặng không đáp ứng với điều trị trên.
- Dự phòng bội nhiễm phổi hoặc tiết niệu bằng kháng sinh.
- Dinh dưỡng thần kinh: Các vitamin nhóm B: B1, B6, B12, các thuốc tăng cường tái tạo myelin như nucleofort, nivalin...thuốc chống gốc tự do: eckhart Q10, vitamin E,...
- Giảm đau thần kinh bằng các nhóm thuốc chống co giật: Pregabalin, Gabapentin...thuốc chống trầm cảm Nortriptyline, Amitriptyline, Doxepin, Venlafaxine...
- Tập vận động phục hồi chức năng nên thực hiện sớm tránh tình trạng cứng khớp, teo cơ...cần lăn trở thường xuyên tránh loét vùng tỳ đè.
- Các biện pháp y học cổ truyền, vật lý trị liệu như điện châm, điện xung, hồng ngoại, siêu âm sóng ngắn giúp hỗ trợ điều trị trong giai đoạn hồi phục của bệnh.

BÁO CÁO ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG CA BỆNH HIẾM GẶP HỘI CHỨNG LERICHE TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ

Dương Xuân Phương, Trương Văn Hải
Đơn vị *Phẫu thuật Tim mạch - Lồng ngực*

Tóm tắt:

Hội chứng Leriche gồm bộ ba triệu chứng: rối loạn chức năng cương dương; đau mỗi chi dưới khi đi lại (đau cách hồi); chi dưới nhợt lạnh. Hội chứng này khá hiếm gặp. Báo cáo trường hợp của chúng tôi: người bệnh có các triệu chứng đau tiến triển ở hai chân làm hạn chế hoạt động thể chất. Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh đã xác định hội chứng Leriche. Người bệnh đã được phẫu thuật tái thông mạch máu thành công.

Đặt vấn đề:

Hội chứng Leriche là một bệnh tắc động mạch chủ - chậu, biểu hiện như một bộ ba bao gồm: rối loạn chức năng cương dương; đau mỗi chi dưới khi đi lại (đau cách hồi); chi dưới nhợt lạnh. Bệnh lý này được mô tả vào năm 1940, nhưng Rene Leriche là người đầu tiên xác định mối tương quan giữa bộ ba lâm sàng với bệnh lý mạch máu và đặt tên là “hội chứng Leriche” [1]. Do tưới máu vùng xa kém, người bệnh có thể bị teo cơ, vết thương kém lành, lạnh chi và thiếu máu cục bộ chi dưới. Chẩn đoán dựa trên sự

CA LÂM SÀNG

kết hợp của các triệu chứng và chụp cắt lớp vi tính (CT) động mạch chủ - chậu. Việc điều trị tập trung vào tái thông mạch bằng phẫu thuật thay đoạn mạch hoặc lấy huyết khối, bóc nội mạc. Báo cáo trường hợp của chúng tôi: Người bệnh có các triệu chứng đau tiến triển ở 2 chân làm hạn chế hoạt động thể chất. Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh đã xác định hội chứng Leriche. Người bệnh đã được phẫu thuật tái thông mạch máu thành công.

Báo cáo trường hợp:

Người bệnh nam, 71 tuổi, vào viện ngày 27/01/2021

Lý do vào viện: đau đùi, bắp chân 2 bên

Tiền sử: tăng huyết áp 10 năm; hút thuốc lá > 30 năm

Bệnh sử: người bệnh đau căng - bàn chân, đùi 2 bên khi đi lại, đỡ đau và không đau khi nghỉ, biểu hiện trên tăng dần, người bệnh đã khám, siêu âm mạch máu tại Bệnh viện Bạch Mai, kết quả siêu âm mạch chủ bụng: tắc động mạch chủ bụng do huyết khối. Người bệnh nhập viện tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ.

Khám lâm sàng:

- NB tỉnh, da niêm mạc hồng.
- Mạch chi dưới hai bên không bắt được.
- Phổi hai bên thông khí được.
- Tim nhịp xoang, 76 l/p. Bụng mềm, không thấy khối bất thường, không thấy mạch chủ bụng đập.
- Đau cách hồi, đi bộ khoảng 100 m đau mỗi chân, phải dừng lại nghỉ.
- Cơ vùng đùi, căng chân teo, lạnh hơn tay. Không có dấu hiệu thiếu máu cấp, bán cấp tính chi.
- Khám các cơ quan khác bình thường.

Cận lâm sàng:

- Siêu âm mạch máu và chụp cắt lớp vi tính đa dãy động mạch chủ bụng - chậu - chi dưới có thuốc thấy: tắc hoàn toàn động mạch chủ bụng đoạn sát động mạch thận 2 bên xuống động mạch chậu, động mạch đùi chung 2 bên; tuy nhiên vẫn cung cấp tưới máu cho chi dưới. Có nhiều tuần hoàn bàng hệ trong ổ bụng và xuống đùi, có xơ vữa nhẹ động mạch hệ mạch chi dưới.
- Các xét nghiệm và cận lâm sàng khác trong giới hạn bình thường.

CA LÂM SÀNG



Hình 1



Hình 2

Hình ảnh phim chụp mạch trước mổ: tắc động mạch chủ bụng sát động mạch thận 2 bên lan xuống động mạch chậu, đùi chung 2 bên, có tuần hoàn bàng hệ

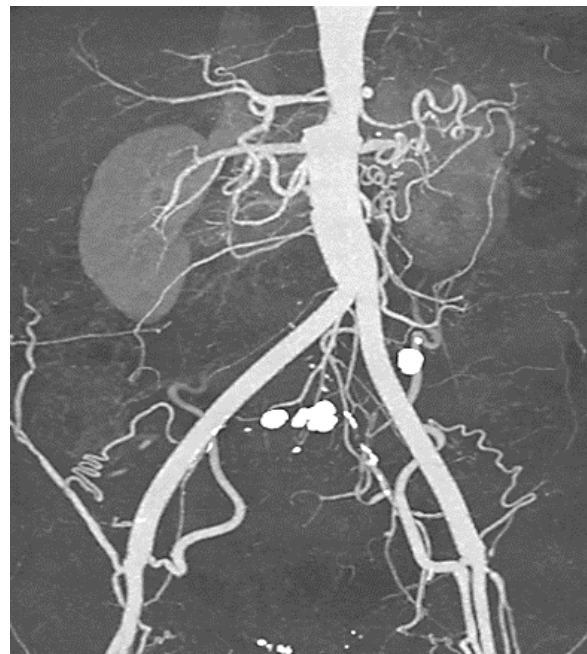
Chẩn đoán: Hội chứng Leriche, tắc động mạch chủ bụng - chậu - đùi 2 bên

Điều trị: Phẫu thuật thay đoạn động mạch chủ bụng dưới động mạch thận - chậu - đùi 2 bên bằng mạch nhân tạo

Sau mổ người bệnh tiến triển tốt, ra viện sau mổ 8 ngày.



Hình 3



Hình 4

Hình ảnh phim chụp mạch sau mổ

Bàn luận:

Rene Leriche mô tả hội chứng này là mất mạch 2 chi dưới; đau cơ vùng hông; chi dưới lạnh hơn tay, đau nhiều và tím lạnh nếu thiếu máu cấp tính; bất lực ở nam giới. Thường gặp ở nam giới hơn nữ giới, tuổi thường trên 50 [2], [3]. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến hội chứng này là tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường và hút thuốc lá [2], [4]. Bệnh lý này là hậu quả của việc hình thành mảng xơ vữa, huyết khối trong động mạch chủ dưới thận. Điều này có thể dẫn đến teo cơ, vết thương chậm lành, thiếu máu chi, chân lạnh [2], [5]. Người bệnh của chúng tôi xuất hiện bộ ba triệu chứng phù hợp với hội chứng Leriche khoảng 3 năm. Các yếu tố nguy cơ phát triển hội chứng này của người bệnh là tăng huyết áp trên 10 năm và hút thuốc lá trên 30 năm.

Mục đích điều trị trong hội chứng Leriche là phẫu thuật tái thông mạch máu. Có 2 lựa chọn phẫu thuật là bắc cầu động mạch chủ bụng - đùi; bắc cầu động mạch nách - đùi [2], [6]. Tuy nhiên, lựa chọn phẫu thuật thường được thực hiện nhất là phẫu thuật bắc cầu động mạch chủ bụng - đùi, đây là phẫu thuật khá phức tạp, đòi hỏi ekip phẫu thuật chuyên khoa, chỉ định cho những người bệnh ít yếu tố nguy cơ cho phẫu thuật (tuổi, bệnh lý nền...) nhưng ưu điểm là kết quả lâu dài rất tốt, ít khi tắc cầu nối [2]. Những điểm đáng lưu ý với người bệnh của chúng tôi: vị trí tắc sát chỗ chia động mạch thận hai bên, phẫu tích bộc lộ khó khăn (viêm dính, tĩnh mạch thận trái và tụy bắc ngang qua); phải cặp động mạch chủ trên động mạch thận, cặp động mạch thận 2 bên, lấy huyết khối, thao tác không nhanh và chính xác sẽ có nguy cơ thiếu máu thận.

Với người bệnh cao tuổi, bệnh lý nền phức tạp, nhiều yếu tố nguy cơ cho phẫu thuật thì thường lựa chọn phẫu thuật đơn giản hơn là bắc cầu động mạch nách - đùi. Người bệnh của chúng tôi khám lại sau phẫu thuật 1 tháng: ăn uống, đi lại bình thường, không đau chân, vết mổ liền tốt, động mạch chày trước và chày sau bắt được, siêu âm động mạch chủ bụng, chi dưới thông tốt. Người bệnh và người nhà rất hài lòng.

Tài liệu tham khảo

1. Leriche R and Morel A. The syndrome of thrombotic obliteration of the aortic bifurcation. *Ann Surg* 1948; 127:193–206.
2. Mahmoud Assaad, Sunit Tolia and Marcel Zughuib. Leriche syndrome: The inferior mesenteric artery saves the lower extremity. *SAGE Open Medical Case Reports* 2017. Volume 5: 1–3
3. Ellis H. Rene Leriche: the Leriche syndrome. *J Perioper Pract* 2013; 23(6): 147–148.
4. Beckwith R, Huffman E, Eiseman B, et al. Chronic aortoiliac thrombosis; a review of sixty-five cases. *N Engl J Med* 1958; 258(15): 721–726.

5. Alpagut U, Ugurlucan M, Sayin OA, et al. Infrarenal aortic coarctation. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160(13–14): 372–375.
6. Frederick M, Newman J, Kohlwes K, et al. Leriche syndrome. *J Gen Intern Med* 2010; 25(10): 1102–1104.

NẤM PHỔI ASPERGILLUS XÂM LẤN

Nguyễn Thị Ngát, Hà Ngọc Thủy
Khoa Nội hô hấp - Tiêu hóa

Viêm phổi do nấm là quá trình nhiễm trùng ở phổi gây ra bởi một hoặc nhiều nấm gây bệnh dịch tễ hoặc nhiễm trùng cơ hội. Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn có xu hướng tăng lên trong hơn 20 năm qua cùng với sự gia tăng của các trường hợp suy giảm miễn dịch; đồng thời tình trạng kháng thuốc kháng nấm cũng đặt ra nhiều thách thức với các bác sĩ lâm sàng. Chúng tôi báo cáo ca bệnh Nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn được chẩn đoán và điều trị thành công tại khoa Nội hô hấp - Tiêu hóa.

1. Ca lâm sàng

Người bệnh nữ, 67 tuổi, tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường type 2. Bệnh diễn biến 3 ngày, người bệnh ho, khó thở, đau ngực tăng dần, ban đầu ho khan, về sau khạc đờm đục, nhày dính, sốt cao liên tục, kèm theo rát họng, khàn tiếng, đã điều trị kháng sinh nhưng không đỡ.

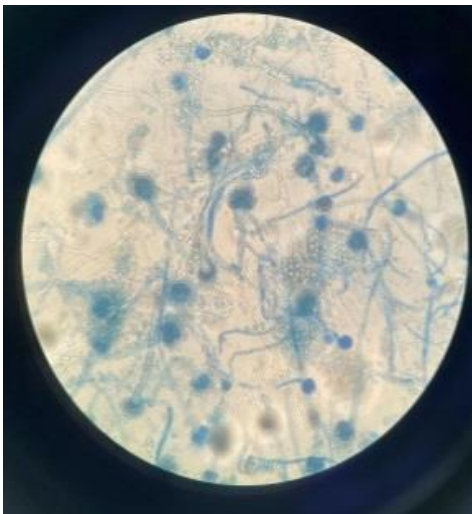
Người bệnh nhập viện trong tình trạng: tỉnh, khó thở vừa, SpO₂: 92%, ho đờm đặc, đau ngực hai bên, đau tăng khi hít thở, còn sốt trong ngày, rát họng, khàn tiếng. Nghe phổi có ran rít ngáy, âm hai bên, tim nhịp nhanh đều, T1 T2 rõ, bụng mềm. Xét nghiệm máu phản ánh tình trạng nhiễm trùng: CRP > 250 mg/l, BC: 10 G/l, N: 71,2%; suy thận cấp với Ure: 20,8 mmol/l, creatinin 180 mmol/l, đường máu mao mạch: 24 mmol/l; HbA1C: 10%. Nội soi phế quản quan sát thấy niêm mạc khí phế quản xung huyết, nhiều giả mạc trắng, đóng vảy cứng, dễ chảy máu, xuất tiết nhiều đờm mủ. Kết quả dịch phế quản vi nấm soi tươi, cấy nấm cho kết quả: *Aspergillus fumigatus*.

Ngay sau khi có kết quả nội soi và vi sinh, chúng tôi đã hội chẩn thống nhất điều trị phác đồ kháng nấm sớm cho người bệnh: Thiết lập đường truyền tĩnh mạch trung tâm, sử dụng Amphotericin B đường tĩnh mạch và khí dung tại chỗ; kháng sinh phối hợp; giãn phế quản, kiểm soát đường huyết, chức năng gan thận, điện giải. Người bệnh ổn định và ra viện sau 2 tuần điều trị, tiếp tục sử dụng thuốc kháng nấm đường uống ngoại trú.

CA LÂM SÀNG



NSPQ trước điều trị



Nấm Aspergillus



NSPQ sau điều trị

2. Nấm phổi Aspergillus xâm lấn (Invasive Pulmonary Aspergillus - IPA)

2.1. Tổng quan

Nấm phổi Aspergillus xâm lấn (IPA) chiếm đến 85% các trường hợp nhiễm Aspergillus xâm lấn (IA), là một trong các bệnh lý nhiễm trùng có tiên lượng nặng và tỷ lệ tử vong cao. Có tới 19 loài nấm Aspergillus gây bệnh đã được ghi nhận, tuy nhiên thường gặp nhất là *Aspergillus fumigatus*¹. Các yếu tố nguy cơ:

- Giảm bạch cầu hạt < 500 TB/mm³ máu
- Bệnh máu ác tính
- Điều trị corticoid kéo dài
- Ghép tủy, ghép tạng
- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
- HIV
- Điều trị tại ICU, sử dụng kháng sinh kéo dài

CA LÂM SÀNG

- Bỏ nặng, suy dinh dưỡng, suy kiệt

2.2. Lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng của nhiễm *Aspergillus* xâm lấn phổi không điển hình, thường nhầm lẫn với bệnh cảnh của viêm phổi do các nguyên nhân khác.

- Sốt, ho khạc đờm, ho ra máu
- Đau ngực kiểu màng phổi
- Khó thở

- Tiếng cọ màng phổi

- Các gợi ý không đặc hiệu khác: đông đặc tựa màng phổi, hình kính mờ, tràn dịch màng phổi, dấu cắt cụt mạch máu...

- Các hình ảnh có giá trị gợi ý cao khả năng nhiễm *Aspergillus* xâm lấn phổi: Tổn thương dạng đám mờ, xung quanh có quang sáng (Halo sign), dấu liềm hơi (Crescent Sign)

- Suy hô hấp cấp tiến triển

2.3. Cận lâm sàng

2.3.1. Chẩn đoán hình ảnh

- Cắt lớp vi tính ngực có giá trị trong chẩn đoán sớm và theo dõi điều trị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn, đặc biệt ở những người bệnh nguy cơ cao.

2.3.2. Xét nghiệm:

* Vi sinh:

- Soi trực tiếp hoặc nuôi cấy từ bệnh phẩm dịch rửa phế quản hoặc từ khuẩn lạc sau nuôi cấy quan sát thấy hình ảnh sợi nấm và sự hình thành bào tử.

* Giải phẫu bệnh:

- Sinh thiết tổn thương qua nội soi: Quan sát thấy cấu trúc sợi nấm, hoại tử bề mặt, biểu mô bong trọt, mô hạt.

- Sinh thiết phổi: Quan sát thấy cấu trúc sợi nấm trong lòng mạch gợi ý xâm lấn mạch máu, có thể có hoại tử tơ huyết xung quanh mạch. Cấu trúc phổi có tổn thương bị phá hủy.

* Xét nghiệm khác:

- Miễn dịch: Galactomanan trong dịch rửa phế quản cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao

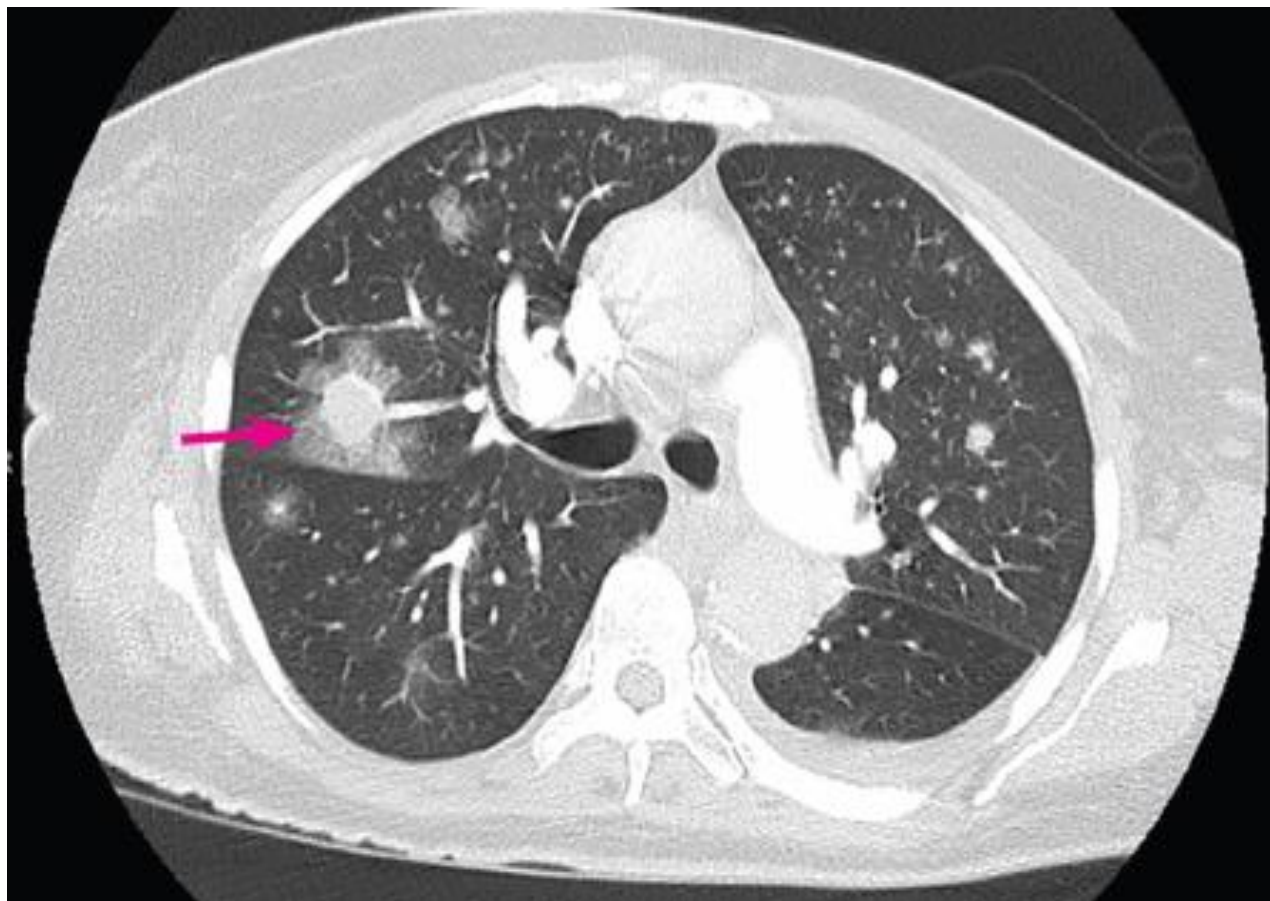
- *Aspergillus* PCR

2.4. Chẩn đoán và điều trị

* Chẩn đoán: Theo tiêu chuẩn EORTC/MSG 2008 (The European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group).

CA LÂM SÀNG

Chẩn đoán cần dựa trên các yếu tố nguy cơ, lâm sàng, cận lâm sàng, nhất là khi người bệnh không đáp ứng khi đã dùng kháng sinh phù hợp.



Hình ảnh Halo sign

Chắc chắn	Kết quả mô bệnh học hoặc kết quả soi tươi, nuôi cấy dương tính từ bệnh phẩm vô trùng
Nhiều khả năng (có cả 3 tiêu chuẩn)	<ul style="list-style-type: none"> - Có yếu tố nguy cơ - Lâm sàng và CDHA gợi ý - Bằng chứng vi sinh hoặc miễn dịch học
Nghi ngờ	<ul style="list-style-type: none"> - Có yếu tố nguy cơ - Lâm sàng nghi ngờ

* Điều trị thuốc kháng nấm

Khởi động điều trị thuốc kháng nấm khi có chẩn đoán xác định nhiễm *Aspergillus* xâm lấn phổi hoặc điều trị kinh nghiệm với trường hợp nhiều khả năng hoặc nghi ngờ.³

CA LÂM SÀNG

Lựa chọn ưu tiên	Lựa chọn thay thế	Lựa chọn khác
<p>Voriconazole 6 mg/kg mỗi 12h truyền TM trong ngày đầu, sau đó 4 mg/kg mỗi 12h trong các ngày tiếp theo.</p> <p>Hoặc Voriconazole đường uống 400 mg ngày đầu, những ngày sau 200-300 mg/ ngày.</p> <p>Người bệnh có giảm bạch cầu hạt ưu tiên Isavuconazole 200 mg truyền TM mỗi 8h trong 48h đầu, sau đó 200 mg/ngày trong các ngày tiếp theo (có thể uống)</p>	<p>AmB Liposomal 3mg/kg/ngày truyền TM</p> <p>Itraconazole 200 mg mỗi 6h truyền TM</p>	<p>ABLC 5 mg/kg/ngày truyền TM</p> <p>Hoặc cAmB 0.5-1 mg/kg/ngày</p> <p>Hoặc Caspofungin 70 mg/ngày đầu, rồi 50 mg/ ngày các ngày tiếp theo.</p> <p>Hoặc Micafungin 100-150 mg/ngày, truyền TM</p> <p>Hoặc Posaconazole đường uống 600 mg/ ngày chia 2-3 lần</p> <p>Hoặc Itraconazole đường uống 200 mg mỗi 12h</p>

AmB Liposomal: Amphotericin B Liposomal

ABLC: Amphotericin B phức hợp Lipid

cAmB: Amphotericin B thông thường (dạng deoxycholate)

IPA được khuyến cáo điều trị trong ít nhất 6 - 12 tuần, phần lớn phụ thuộc vào mức độ, thời gian ức chế miễn dịch, và các bằng chứng về cải thiện lâm sàng.

3. Bàn luận

Nấm phổi *Aspergillus* (IPA) là tình trạng viêm phổi nặng và có tỷ lệ tử vong cao. Chẩn đoán và điều trị IPA vẫn là thách thức với các bác sĩ do triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, thiếu phương tiện chẩn đoán và tình trạng đề kháng với thuốc kháng nấm. Ca bệnh của chúng tôi được chẩn đoán sớm, trong vòng 48h kể từ khi nhập viện nên được điều trị sớm. Tuy nhiên do điều kiện không thể tiếp cận được các thuốc kháng nấm ưu tiên, người bệnh được chỉ định dùng Amphotericin B dạng deoxycholate đường tĩnh mạch và khí dung. Việc đưa ra chiến lược phòng ngừa, chẩn đoán sớm và lựa chọn thuốc kháng nấm phù hợp đóng vai trò quyết định trong điều trị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn phổi nói riêng và nhiễm nấm xâm lấn nói chung.

Tài liệu tham khảo

1. Thomas F Patterson, MD, FACP, FIDSA. *Treatment and prevention of invasive aspergillosis.*
2. Ben De Pauw. *Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections*

- Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Published online 2008.*
3. Thomas F Patterson 1, George R Thompson 3rd 2, David W Denning 3. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Published online 2016.*

Nội soi qua da cắt hoại tử ở người bệnh viêm tụy khí phế thũng: Báo cáo trường hợp

**Shin Hee Lee, MD^a, Kyu-hyun Paik, MD^a, Ji Chang Kim, MD^b,
Won Suk Park, MD, PhD^a**

^a*Khoa Nội - Tiêu hóa, Bệnh viện Daejeon St. Mary, Đại học Y,
Đại học Công giáo Hàn Quốc,*

^b*Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Daejeon St. Mary, Đại học Y,
Đại học Công giáo Hàn Quốc,*

Lược dịch: Đào Xuân Nghiêm

Đơn vị Nghiên cứu khoa học & Hợp tác quốc tế

Tóm tắt

Cơ sở lý luận: Viêm tụy khí phế thũng, một biến chứng hiếm gặp của viêm tụy cấp hoại tử với tỷ lệ tử vong cao, có liên quan đến vi khuẩn tạo khí. Khi sử dụng phương pháp tiếp cận từng bước để điều trị viêm tụy khí phế thũng, nên trì hoãn các can thiệp dẫn lưu trong 4 tuần. Tuy nhiên, đối với người bệnh ngay cả ở giai đoạn đầu bị viêm tụy cấp hoặc trong tình trạng nhiễm trùng huyết nặng hơn thì có thể cần phải thực hiện việc dẫn lưu qua da theo phương pháp cắt lọc hoại tử nội soi qua da.

Ca lâm sàng: Người bệnh là nam giới, 52 tuổi, được chuyển đến bệnh viện để điều trị nhiễm trùng huyết và suy đa tạng liên quan đến viêm tụy cấp.

Chẩn đoán: Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng cho thấy hoại tử tụy và viêm quanh tụy, cùng với bong bóng khí lan rộng.

Các biện pháp can thiệp: Mặc dù được chăm sóc y tế tối đa và người bệnh mới trong giai đoạn đầu bị viêm tụy, tình trạng người bệnh vẫn tiếp tục xấu đi và cần phải đặt 2 ống dẫn lưu qua da (*percutaneous catheter drainages* - PCDs). Mỗi bên dẫn lưu

được bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh vệ sinh nước muối vô trùng hai lần một tuần. Tình trạng hoại tử nhiễm trùng quanh đuôi tụy đã được giải quyết hoàn toàn sau dẫn lưu. Tuy nhiên, đặt dẫn lưu qua màng bụng không giải quyết được tình trạng hoại tử quanh đầu tụy. Sau dẫn lưu, phẫu thuật cắt bỏ hoại tử tụy qua da bằng ống nội soi siêu mỏng đã được thực hiện, người bệnh hồi phục nhanh chóng và được xuất viện.

Kết quả: Theo dõi kết quả chụp CT tại tuần 12 sau khi người bệnh xuất viện đã cho thấy hết hoàn toàn hoại tử có vách ngăn. Tình trạng của người bệnh được cải thiện mà không có biến chứng hoặc tụ dịch.

Kết luận: Có thể đặt dẫn lưu trong giai đoạn đầu của viêm tụy cấp cho những người bệnh tiến triển xấu do nhiễm trùng huyết. Sau đó nếu cần thiết, có thể dễ dàng cắt bỏ hoại tử tụy qua da sử dụng ống nội soi siêu mỏng.

Từ khóa: *Hoại tử cấp tính, viêm tụy cấp khí phế thũng, cắt bỏ hoại tử tụy qua da, nội soi siêu âm*

1. Giới thiệu

Viêm tụy khí phế thũng là biến chứng hiếm gặp của viêm tụy hoại tử, đặc trưng bởi các mô hoại tử bị nhiễm trùng và bong bóng do vi khuẩn sinh khí tạo ra, có tỷ lệ tử vong từ 10% đến 36% [1-3]. Theo phân loại Atlanta 2012 được cập nhật, tụ dịch xung quanh tụy liên quan đến hoại tử gọi là tụ dịch hoại tử cấp tính (ANC- acute necrotic collection) và hoại tử có vách hóa (WON - walledoff necrosis) [2]. ANC là tình trạng tụ dịch xuất hiện trong 4 tuần đầu tiên và chứa một lượng dịch và mô hoại tử bao gồm mô tụy và/hoặc các mô xung quanh tụy. WON là một dạng tiến triển sau đó, mô hoại tử tụy và/hoặc xung quang tụy hình thành vách viêm được xác định rõ, tăng cường, thường hình thành sau 4 tuần hoặc lâu hơn sau khi bắt đầu viêm tụy cấp [4].

Nói chung, ANC vô trùng không cần dẫn lưu, trong khi ANC bị nhiễm trùng có thể yêu cầu phải dẫn lưu. Ở một người bệnh ổn định về mặt lâm sàng với ANC bị nhiễm trùng, tốt nhất là nên trì hoãn việc dẫn lưu trong 4 tuần hoặc hơn. Tuy nhiên, với những người bệnh có tình trạng bệnh tiếp tục xấu đi do nhiễm trùng huyết thì bắt buộc cần dẫn lưu sớm trong vài tuần đầu của viêm tụy cấp hoại tử [5]. Các biện pháp can thiệp dẫn lưu có thể được thực hiện thông qua phương pháp nội soi, phẫu thuật hoặc qua da. Đặt dẫn lưu qua da nên là lựa chọn đầu tay trong điều trị tụ dịch hoại tử cấp tính [5].

Tuy nhiên, chúng ta có thể cân nhắc đến việc thực hiện phẫu thuật cắt bỏ hoại tử tụy qua da để điều trị viêm tụy cấp hoại tử với các ổ hoại tử bị nhiễm trùng. Trong ca lâm sàng này, chúng tôi mô tả một trường hợp bị viêm tụy cấp khí phế thũng giai đoạn đầu đe dọa nguy hiểm đến tính mạng của người bệnh, đã được điều trị thành công bằng dẫn lưu qua da, và sau đó được phẫu thuật cắt hoại tử theo phương pháp nội soi qua da bằng ống nội soi siêu mỏng phía trên.

2. Ca lâm sàng

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh là nam giới, 52 tuổi, có tiền sử viêm tụy cấp do rượu và đái tháo đường đã được chuyển đến bệnh viện để điều trị nhiễm trùng huyết và suy đa tạng liên quan đến viêm tụy khí phế thũng.

2.2. Tiền sử bệnh

Trước đó một ngày, người bệnh đi khám trong tình trạng sốt, đau bụng dữ dội. Dựa trên kết quả chụp cắt lớp vi tính ổ bụng (CT) và kết quả xét nghiệm, người bệnh được chẩn đoán bị nhiễm trùng huyết và suy đa tạng liên quan đến viêm tụy khí phế thũng và sau đó được chuyển đến bệnh viện chúng tôi để điều trị.

Người bệnh có tiền sử viêm tụy cấp do rượu cách đây 2 năm. Ông cũng đang dùng thuốc điều trị tiểu đường và tăng huyết áp.

Người bệnh là một người nghiện rượu, không hút thuốc. Không có tiền sử bệnh lý đáng kể trong gia đình.

2.3. Khám sức khỏe khi nhập viện

Khi đến, người bệnh được dùng thuốc co bóp; thân nhiệt: 36,5°C, mạch: 120 nhịp/phút và huyết áp: 80/50 mmHg. Tình trạng tinh thần của người bệnh hoang mang. Thăm khám thấy bụng cứng và căng phồng, đau dữ dội khi sờ nắn, gõ bụng xuất hiện âm thanh vùng thất lung. Không phát hiện các hiện tượng khác.

2.4. Kết quả xét nghiệm

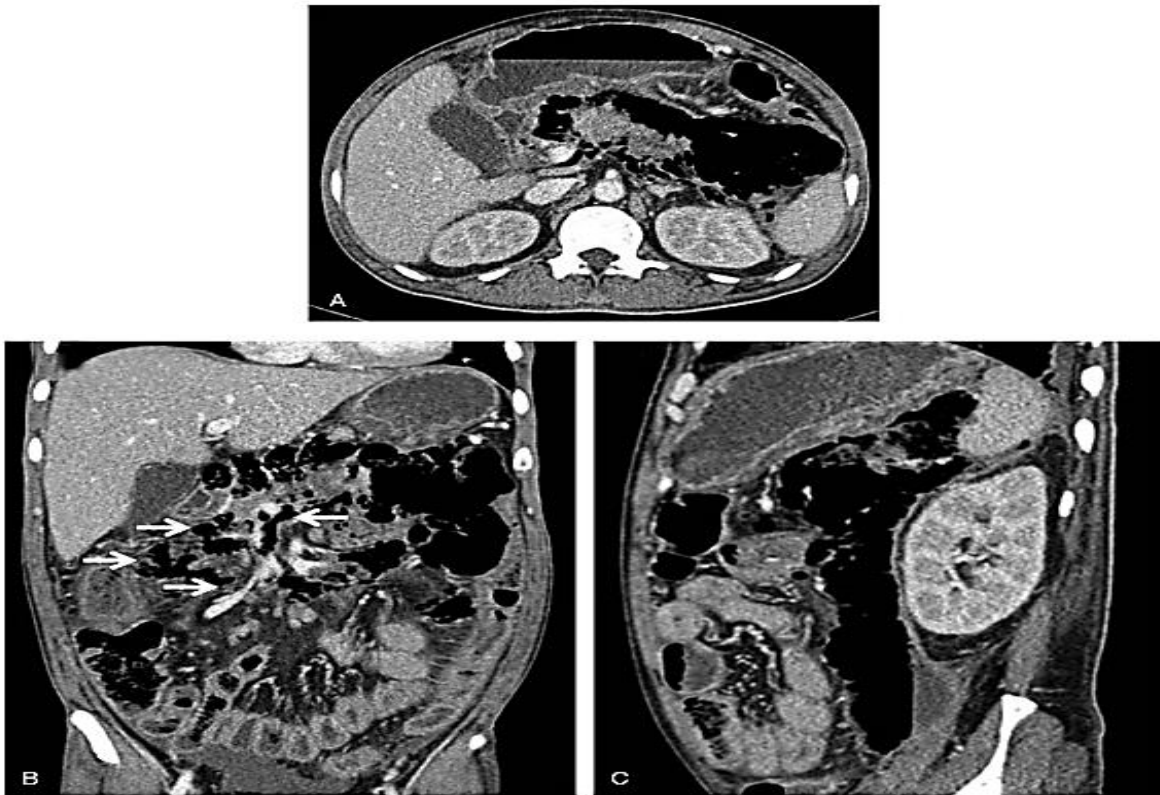
Kết quả xét nghiệm huyết học: số lượng bạch cầu: $8,1 \times 10^3/L$; hồng cầu: $3,22 \times 10^6/L$; huyết sắc tố: 9,1 g/dL; tiểu cầu: $263 \times 10^3/L$ và thời gian prothrombin (INR), 1,49 (phạm vi tham chiếu 0,8-1,12). Xét nghiệm hóa học máu cho thấy các dữ liệu sau: nitơ urê huyết thanh 42,0mg/dL (phạm vi tham chiếu 6-20mg/dL); creatinin huyết thanh: 3,46 mg/dL (khoảng tham chiếu 0,5-1,2 mg/dL); protein phản ứng C độ nhạy cao: 36,12 mg/dL (khoảng tham chiếu 0-0,3 mg/dL); glucose huyết thanh: 378 mg/dL (khoảng tham chiếu 70-99 mg/dL); thể xeton huyết thanh: 266,30 nmol/mL (khoảng tham chiếu 0-120 nmol/mL); aspartate aminotransferase huyết thanh: 33 IU/L (khoảng tham chiếu 8-40 IU/L); alanin aminotransferase huyết thanh: 12 IU/L (khoảng tham chiếu 5-41 IU/L); amylase huyết thanh: 57 IU/L (khoảng tham chiếu 41-134 IU/L); natri huyết thanh: 125 mEq/L (khoảng tham chiếu 136-145 mEq/L); và kali huyết thanh: 3,9 mEq/L (khoảng tham chiếu 3,5-5,1 mEq/L).

2.5. Kết quả chẩn đoán hình ảnh

Chụp CT cắt ngang phát hiện các bong bóng khí rộng rãi trong và xung quanh hoại tử tụy (Hình 1A) và ở rễ mạc treo ruột và không gian thùy trước trái. Chụp CT đứng ngang cũng cho thấy các bong bóng khí rải rác cùng với rễ và mỡ mạc treo (Hình

CA LÂM SÀNG

1B). Chụp CT rãnh dọc cho thấy hình ảnh tốt hơn của khí tràn đều trong khoang trước bên trái của tuyến thượng thận (Hình 1C).



Hình 1. CT bụng cho thấy hoại tử lan rộng được thay thế bằng một lượng khí khổng lồ.
 A: Chụp CT cắt lớp phẳng ngang cho thấy tụy và khí quanh tụy lan rộng thay thế phần thân và đuôi của tuyến tụy bị hoại tử. B: Chụp CT đứng ngang cho thấy các bong bóng khí rải rác, cùng với rỗ và chất béo của mạc treo ruột (các mũi tên màu trắng). C: Chụp CT rãnh dọc cho thấy hình ảnh rõ hơn về khí tràn ra trong khoang trước thượng thận trái.

2.6. Chẩn đoán thêm

Thực hiện test Gastrografin dạng nuốt để loại trừ các lỗ thủng không cho thấy bất kỳ sự rò rỉ nào. Nội soi trên cũng không cho thấy bằng chứng về tổn thương dạ dày tá tràng, chẳng hạn như loét hoặc thủng.

2.7. Xác định vi sinh vật của tác nhân gây bệnh

Thu được mủ từ ống dẫn lưu nuôi cấy vi khuẩn *E. coli*. Thử nghiệm tính nhạy cảm với kháng sinh đã chứng minh rằng vi sinh vật nhạy cảm với *aztreonam*, *cefepime*, *cefotaxime*, *cefoxitin*, *ceftazidime*, *cefuroxime*, *chloramphenicol*, *colistin*, *ertapenem* và *fosfomycin* nhưng kháng với *ampicillin*, *ciprofloxacin*, *gentamicin*, *piperayccillin*, *piperacillin*.

3. Chẩn đoán cuối cùng

Kết quả chẩn đoán cuối cùng: người bệnh bị viêm tụy khí phế thũng do nhiễm khuẩn *E.coli*.

4. Điều trị

Người bệnh được chuyển sang đơn vị hồi sức tích cực và bắt đầu được truyền dịch tích cực và dùng kháng sinh meropenem. Các dấu hiệu sinh tồn của người bệnh không được cải thiện, sốt, chướng bụng kèm theo đau dữ dội và tâm lý bất ổn kéo dài thêm 48 giờ. Do đó, mặc dù ổ tụy bị nhiễm trùng hoại tử chưa được hóa lỏng và đóng thành nang nhưng chúng tôi xác định cần phải đặt dẫn lưu qua da để kiểm soát nhiễm trùng và giải phóng lượng khí lớn. 03 ngày sau khi nhập viện, người bệnh được bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh can thiệp, đặt một ống thông qua da vào khoang trước bên trái của tuyến thượng thận bằng phương pháp tiếp cận sau màng bụng. 03 tuần sau đó đặt thêm một ống thông qua da đặt quanh đầu tụy xuyên màng bụng. Các ống thông được tăng kích thước lên 18Fr xuyên màng bụng và 24Fr sau màng bụng. Phẫu thuật cắt bỏ hoại tử bằng ống thông đã được thực hiện và vị trí này được vệ sinh tích cực hai lần một tuần bằng nước muối vô trùng.

06 tuần sau, theo dõi kết quả chụp CT cho thấy hầu hết các hoại tử bị nhiễm trùng đã được giải quyết, ngoại trừ WON xung quanh đầu tụy (Hình 2A và B). Do đó, ống thông sau màng bụng có lượng dẫn lưu ít hơn 10mL/ngày đã được rút ra. Ống thông qua màng bụng vẫn nằm trong WON ở vị trí trung gian quanh đầu tụy, tuy nhiên, phẫu thuật cắt hoại tử theo hướng ống thông vẫn được tiếp tục với việc tích cực vệ sinh 2 lần/tuần. Tuy nhiên, tình trạng WON không cải thiện sau 10 tuần và cơn sốt kéo dài liên tục. Do đó, chúng tôi xác định nếu chỉ thực hiện riêng dẫn lưu qua da là không đủ, và quyết định thực hiện phẫu thuật cắt hoại tử nội soi qua da bằng cách dưới định hướng của catheter đã đặt trước đó.

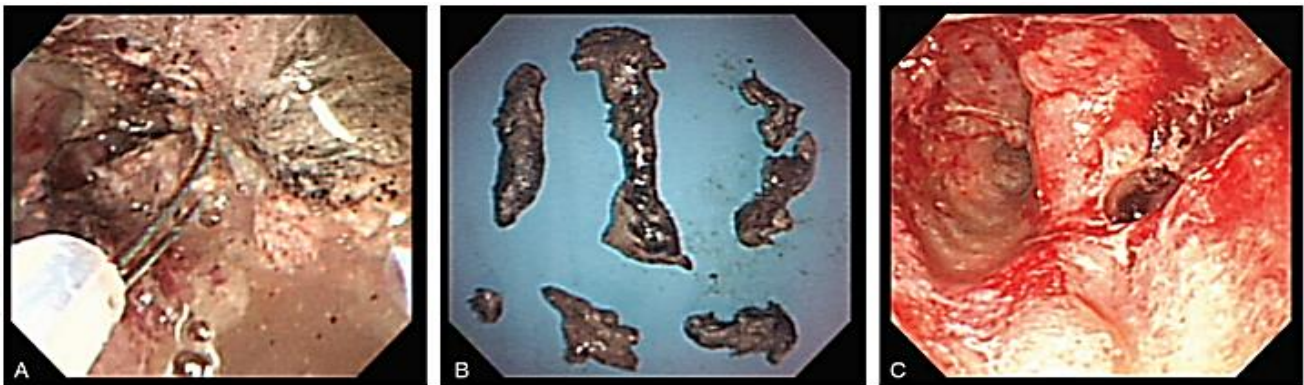


Hình 2. CT ổ bụng cho thấy sự phân giải gần như hoàn toàn của WON bị nhiễm trùng, ngoại trừ xung quanh đầu tụy. A: Chụp CT đứng ngang cho thấy WON với các mô hoại tử và ngoại trừ xung quanh đầu tụy. B: Chụp CT đứng dọc cho thấy WON với các mô hoại tử và ngoại trừ xung quanh đầu tụy.

CA LÂM SÀNG

chất lỏng vẫn còn xung quanh đầu tụy (đầu mũi tên màu trắng). B: Chụp CT rãnh dọc cho thấy sự phân giải gần như hoàn toàn của khí và các mô hoại tử ở khoang trước tuyến thượng thận trái (mũi tên trắng).

Cắt bỏ hoại tử nội soi qua da (Hình 3A-C) được thực hiện dưới hình thức nội soi huỳnh quang có thuốc an thần propofol tiêm tĩnh mạch. Sau đó, ống thông dẫn lưu được rút ra và một ống nội soi siêu mỏng phía trên (GIFXP 160; Olympus Co., Tokyo, Nhật Bản) với đường kính ngoài 5,9 mm được đưa vào khoang hoại tử một cách cẩn thận dưới sự kiểm soát của phương pháp nội soi huỳnh quang. Quy trình này được thực hiện với sự khử khí carbon dioxide. Thành phần chất lỏng của WON được hút, khoang này được tưới bằng nước muối thông thường vô trùng, sau đó được hút ra ngoài. Các mô hoại tử được loại bỏ bằng cách sử dụng các phụ kiện nội soi khác nhau, chẳng hạn như kẹp sinh thiết, dụng cụ cắt polyp và rô 8 dây bộ nhớ (Wilson Cook Medical, Winston-Salem, NC). Các hoại tử nằm tự do trong khoang và những vật dính vào thành đều được lấy ra bằng cách kéo nhẹ các mô. Hai giai đoạn được thực hiện trong vòng 3 ngày. Mỗi giai đoạn được kết thúc sau khi tất cả các mô hoại tử được loại bỏ, một ống thông 18Fr được đưa lại qua da vào khoang bằng phương pháp nội soi huỳnh quang. 01 tuần sau giai đoạn 2, thực hiện nội soi đường xoang cho thấy các mô hoại tử gần như sạch hoàn toàn. Quan sát thấy mô hạt khỏe mạnh lót thành khoang và lượng dẫn lưu ít hơn 10mL/ngày. Do đó đã có thể rút ống thông và cho người bệnh xuất viện.

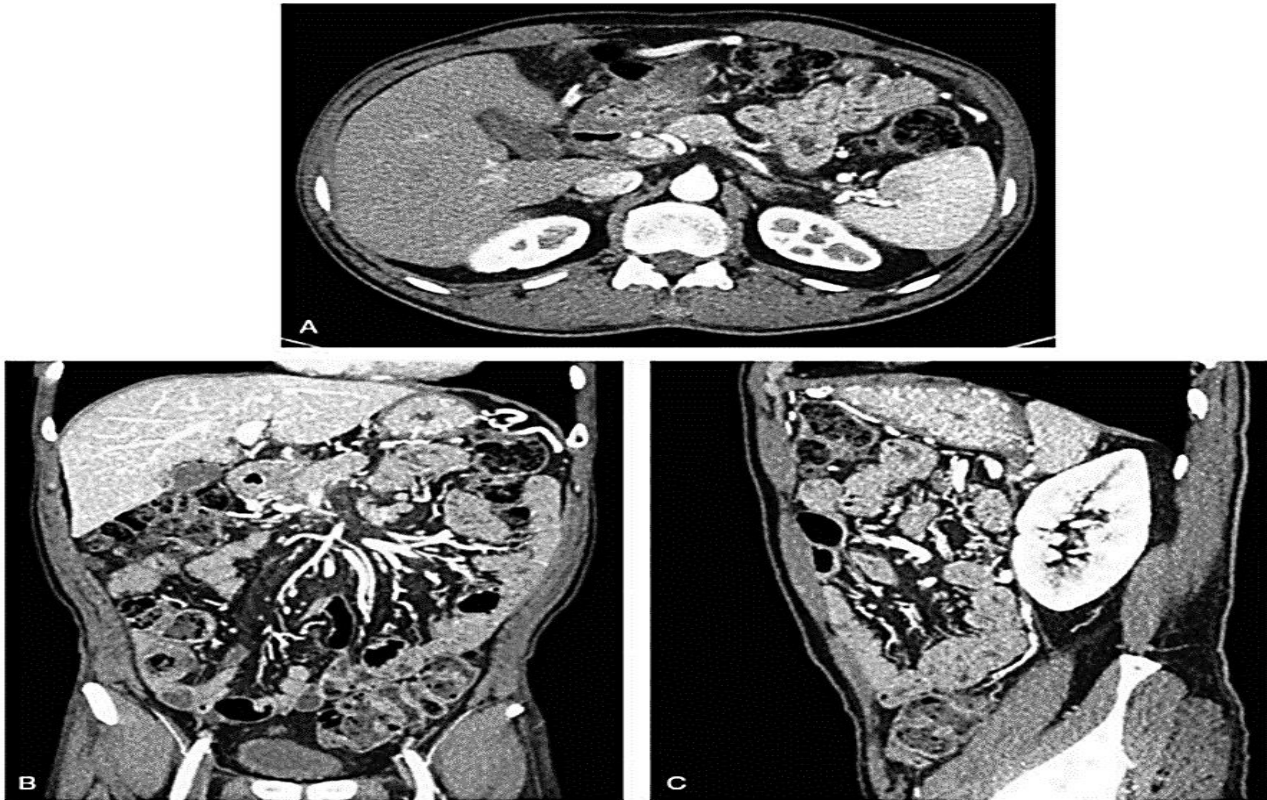


Hình 3. Cắt hoại tử nội soi qua da bằng ống nội soi siêu mỏng. A: Chế độ xem nội soi siêu mỏng hiển thị các chất lỏng có mũ, các mô bị hoại tử và làm sạch các mảnh vỡ hoại tử bằng cách sử dụng một cái rô. B: Các mảnh hoại tử được lấy ra từ tuyến tụy của người bệnh. C: Hình ảnh nội soi cho thấy mô hồng, có thể sống được với một khoang không đều sau khi hoàn thành phẫu thuật cắt bỏ hoại tử qua nội soi.

5. Kết quả và theo dõi

Theo dõi kết quả chụp CT tại tuần 12 sau khi người bệnh xuất viện cho thấy sự phân giải hoàn toàn của WON (Hình 4A - C). Tình trạng của người bệnh được cải thiện mà không có bất kỳ biến chứng hoặc tụ dịch nào.

CA LÂM SÀNG



Hình 4. CT ổ bụng cho thấy sự giải quyết hoàn toàn viêm tụy cấp khí phế thũng. A: Chụp CT cắt ngang ở thân và đuôi tụy. B: Chụp CT đứng ngang ở vị trí đầu tụy và rễ mạc treo. C: Chụp CT rãnh dọc giữa ở mức độ của khoang trước thượng thận trái.

6. Thảo luận

Trong phân loại Atlanta sửa đổi, viêm tụy cấp được chia thành viêm tụy phù nề và hoại tử kẽ. [4] Hoại tử nhiễm trùng là biến chứng nghiêm trọng nhất của viêm tụy cấp hoại tử và có nguy cơ tử vong cao hơn so với hoại tử vô khuẩn (35,2 so với 19,8%) [6]. Viêm tụy khí phế thũng, đặc trưng bởi sự hiện diện của khí trong mô hoại tử tụy là một dạng hoại tử tụy nhiễm trùng nghiêm trọng có kết quả xấu.

Nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh là do các vi sinh vật sinh khí, chẳng hạn như *E.coli*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp.*, *Enterococcus faecium*, *Fusobacterium*,

Pseudomonas aeruginosa, hoặc *Staphylococcus aureus*. [1] Tuy nhiên, cũng có thể do các nguyên nhân khác, chẳng hạn như viêm kết ruột hoặc lỗ rò ruột, loét tá tràng đục lỗ, hoặc trào ngược khí từ thiết bị đo tá tràng. [7] Trong trường hợp này, nội soi trên và nghiên cứu Gastrografin dạng nuốt đã được thực hiện để loại trừ các nguyên nhân khác ngoài nhiễm trùng do vi khuẩn tạo khí. Tỷ lệ đại tháo đường ở người bệnh viêm tụy khí phế thũng là 24,1%, cao hơn một chút so với viêm tụy cấp. Tỷ lệ tử vong cao tới 34,5%, và tuổi càng cao tình trạng suy nhược và các bệnh lý liên quan đến sức dẫn đến tỷ lệ tử vong cao hơn. [8]

Trong những năm 1980, phẫu thuật cắt bỏ hoại tử mở được cho là phương pháp điều trị tốt nhất cho người bệnh viêm tụy cấp có mô hoại tử. [5] Tuy nhiên, loại hình này đã chuyển sang phương pháp tiếp cận từng bước xâm lấn mức tối thiểu, bao gồm điều trị bảo tồn, dẫn lưu qua da và nội soi cắt bỏ hoại tử xâm lấn tối thiểu. [5] Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng, so với phương pháp phẫu thuật cắt bỏ hoại tử mở, phương pháp xâm lấn tối thiểu làm giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong ở người bệnh viêm tụy cấp hoại tử và mô hoại tử bị nhiễm trùng. [9-11]

Trong trường hợp này, người bệnh được xử trí ban đầu bằng các biện pháp bảo tồn, chẳng hạn như truyền nhiều nước và tiêm tĩnh mạch sử dụng thuốc inotropes và meropenem. Tuy nhiên, các dấu hiệu sinh tồn kém, sốt, suy giảm trí lực và đau bụng của NB vẫn tồn tại trong 48 giờ. Do đó, cần phải kiểm soát nhiễm trùng và giải nén một lượng lớn khí bằng cách đặt ống dẫn lưu qua da, mặc dù chỉ là ngày thứ ba sau khi bệnh khởi phát. ANCs trong giai đoạn đầu của viêm tụy cấp khí phế thũng hầu hết bao gồm các mảnh vụn rắn kết dính. Mặc dù một nghiên cứu gần đây đã báo cáo kết quả khả quan hơn với việc giảm tỷ lệ suy nội tạng, hoại tử và tử vong trong bệnh viện sau khi dẫn lưu qua da sớm và chủ động, [12] người ta vẫn tin rằng can thiệp dẫn lưu dưới bất kỳ hình thức nào trong vòng vài tuần đầu sau khi bệnh khởi phát có thể đi kèm với các biến chứng bất lợi. [5] Do đó, trừ khi tình trạng

người bệnh tiếp tục xấu đi do nhiễm trùng huyết hoặc hội chứng khoang bụng, thông thường khuyến cáo nên trì hoãn các can thiệp dẫn lưu, tốt nhất là khoảng 4 tuần sau khi bệnh khởi phát, để cho phép bộ phận hoại tử cấp tính bị nhiễm trùng hóa lỏng và trở thành vách ngăn. [5] Tuy nhiên, đôi khi có thể cần dẫn lưu ngay cả trong giai đoạn đầu của bệnh, như đối với NB này, tình trạng ban đầu tiếp tục xấu đi khi bắt đầu nhiễm trùng huyết. Nội soi dẫn lưu qua màng cứng hiện là phương pháp chính để dẫn lưu các ổ nhiễm trùng; tuy nhiên, đối với những người bệnh ANC bị nhiễm trùng, nó được cho là gây ra nguy cơ vỡ khoang và đồng thời nhiễm trùng phúc mạc cao hơn, và dữ liệu an toàn vẫn chưa đủ. [13] Do đó, dẫn lưu qua da vẫn được ưu tiên sử dụng để loại bỏ các ANC bị nhiễm bệnh, đặc biệt là trong tuần thứ 2 hoặc tuần thứ 3 của bệnh. Dẫn lưu được xác định là phương pháp điều trị tốt nhất cho người bệnh trong trường hợp hiện tại vì cho rằng dẫn lưu qua màng cứng bằng siêu âm có hướng dẫn qua nội soi sẽ không an toàn và không thể dẫn lưu hoàn toàn do bệnh đang ở giai đoạn đầu và mức độ nghiêm trọng của hoại tử bị nhiễm trùng.

Dẫn lưu qua da có thể được thực hiện bằng hình thức siêu âm hoặc chụp CT. Mặc dù phương pháp tiếp cận sau màng bụng thường được ưu tiên, phương pháp tiếp cận qua màng bụng đôi khi được sử dụng. Để dẫn lưu dịch hoại tử nhiều nhất có thể, ống thông có thể được nâng

lên tối đa là 28Fr và được tưới bằng nước muối vô trùng nhiều lần mỗi ngày [14]. Trong một nghiên cứu gần đây, dẫn lưu sớm trong vòng 21 ngày sau ANC cho những người bệnh bị viêm tụy cấp hoại tử có chuyển biến xấu về mặt lâm sàng đã cho thấy tỷ lệ thành công là 53,8% (42 trong số 78 người bệnh) mà không có các hoại tử tiếp theo [13]. Với người bệnh trong trường này, 2 ống dẫn lưu qua da: một qua đường tiếp cận sau màng bụng đến vùng hoại tử bị nhiễm trùng ở bên và đường còn lại qua đường tiếp cận qua màng bụng đến vùng hoại tử bị nhiễm trùng ở vị trí trung gian. Các ống thông được nâng lên và được vệ sinh bằng nước muối vô trùng 3 lần một tuần.

Phương pháp tiếp cận từng bước cho một người bệnh bị viêm tụy cấp hoại tử và ANC bị nhiễm trùng bao gồm dẫn lưu, sau đó là cắt bỏ hoại tử qua nội soi nếu cần thiết. Phẫu thuật cắt hoại tử qua nội soi thường được thực hiện thông qua các đường xuyên dạ dày hoặc xuyên tá tràng; tuy nhiên, phẫu thuật nội soi qua da có thể được thực hiện thành công khi đã đạt được đường tiếp cận qua da và không thể tiếp cận dẫn lưu qua màng cứng qua thành dạ dày tá tràng [15,16]. Với người bệnh trong trường hợp hiện tại, WON bị nhiễm trùng quanh đầu tụy có thể không

được giải quyết bằng dẫn lưu qua da và phẫu thuật cắt bỏ hoại tử có hỗ trợ bằng ống thông sau 10 tuần, vì vậy phẫu thuật cắt hoại tử nội soi qua da đã được thực hiện. Trong khi phẫu thuật cắt bỏ hoại tử qua nội soi, ống nội soi nhìn về phía trước phải tiếp cận khoang hoại tử, tưới nước muối và làm sạch các mảnh vỡ hoại tử bằng rô, lưới hoặc phụ kiện nội soi khác. Nếu đã đặt dẫn lưu kích thước từ 18 đến 20Fr, một ống nội soi siêu mỏng (đường kính 5,9 mm, kênh làm việc 2,0 mm) cung cấp đủ khả năng tiếp cận khoang hoại tử mà không cần can thiệp gì thêm. Để tiếp cận khoang hoại tử bằng ống nội soi tiêu chuẩn (đường kính 9,9 mm, kênh làm việc 2,8 mm), đường qua da phải được tăng kích thước lên 30 đến 32Fr trong 1 hoặc 2 lần nong hoặc đặt một stent kim loại. Phẫu thuật nội soi qua da thường được thực hiện dưới sự an thần có ý thức với sự hướng dẫn của phương pháp nội soi huỳnh quang, nhưng chúng cũng có thể được thực hiện tại giường bệnh cho những người bệnh nặng bị suy nội tạng. Các mô hoại tử bị nhiễm trùng có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các phụ kiện nội soi khác nhau, chẳng hạn như thiết bị Roth-Net, lưới cắt polyp, giỏ lấy sỏi hoặc kẹp sinh thiết. [16]

7. Kết luận

Đối với người bệnh viêm tụy khí phế thũng, khó có thể tránh được việc sử dụng dẫn lưu qua da để kiểm soát nhiễm trùng và giải phóng một lượng khí lớn, ngay cả trong giai đoạn đầu của bệnh. Nếu đã đạt được đường tiếp cận qua da, thì phẫu thuật cắt hoại tử nội soi qua da có thể được ưu tiên hơn so với phẫu thuật cắt hoại tử nội soi qua

màng cứng. Theo kinh nghiệm của chúng tôi, một ống nội soi siêu mỏng phù hợp hơn cho các trường hợp hoại tử qua nội soi qua da hơn là một ống nội soi tiêu chuẩn vì ống nội soi siêu mỏng có tính linh hoạt hơn trong khoang hoại tử, không cần làm giãn thêm đường xoang và tương thích với nhiều loại phụ kiện nội soi cho người bệnh viêm tụy khí phế thũng.

Tài liệu tham khảo

1. Bul V, Yazici C, Staudacher JJ, et al. *Multiorgan failure predicts mortality in emphysematous pancreatitis: a case report and systematic analysis of the literature.* Pancreas 2017;46:825-30.
2. Lolis ED, Poulivosl T, Pentheroudaki A, et al. *Emphysematous pancreatitis: reporting a case of a fatal form of pancreatitis.* JOP J Pancreas 2018;19:261-3.
3. Wu YC, Su CC, Yeh YH, et al. *Emphysematous pancreatitis with profound shock: a case report.* J Acute Med 2015;5:72-3.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. *Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus.* Gut 2013;62:102-11.
5. Mahapatra S, Garg P. *Management of pancreatic fluid collections in patients with acute pancreatitis.* J Pancreatol 2019;2:82-90.
6. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, et al. *Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis.* Pancreatology 2016;16:698-707.
7. Grayson DE, Abbott RM, Levy AD, et al. *Emphysematous infections of the abdomen and pelvis: a pictorial review.* Radiographics 2002;22: 543-61.
8. Chou CY, Su YJ, Yang HW, et al. *Risk factors for mortality in emphysematous pancreatitis.* J Drug Assess 2020;9:1-7.
9. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, et al. *An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis.* Gastroenterology 2019;156:1027.e3-40.e3.
10. Besselink MG, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, et al. *Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868].* BMC Surg 2006;6:6.
11. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. *A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis.* N Engl J Med 2010;362:1491-502.
12. Sugimoto M, Sonntag DP, Flint GS, et al. *Better outcomes if percutaneous drainage is used early and proactively in the course of necrotizing pancreatitis.* J Vasc Interv Radiol 2016;27:418-25.

13. Mukund A, Singla N, Bhatia V, et al. *Safety and efficacy of early imageguided percutaneous interventions in acute severe necrotizing pancreatitis: a single-center retrospective study*. Indian J Gastroenterol 2019; 38:480-7.
14. Tyberg A, Karia K, Gabr M, et al. *Management of pancreatic fluid collections: a comprehensive review of the literature*. World J Gastroenterol 2016;22:2256-70.
15. Bansal RK, Puri R, Choudhary NS, et al. *Endoscopic pancreatic necrosectomy: why scuff when you can flush the muck - make it an easy row to hoe*. Endosc Int Open 2017;5:e847-53.
16. Goenka MK, Goenka U, Mujoo MY, et al. *Pancreatic necrosectomy through sinus tract endoscopy*. Clin Endosc 2018;51:27-84.