

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**DƯƠNG DOÃN THIÊN**

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ GẶN TÁCH TẾ BÀO MÁU  
BẰNG MÁY TÁCH TẾ BÀO TỰ ĐỘNG  
TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ MỘT SỐ BỆNH MÁU  
TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

=====

**DƯƠNG DOÃN THIỆN**

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ GẶN TÁCH TẾ BÀO MÁU  
BẰNG MÁY TÁCH TẾ BÀO TỰ ĐỘNG  
TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ MỘT SỐ BỆNH MÁU  
TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : Huyết học - Truyền máu

Mã số : 62720151

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Nguyễn Anh Trí
2. PGS.TS. Lê Xuân Hải

**HÀ NỘI – 2021**

## LỜI CẢM ƠN

*Trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án, tôi đã nhận được sự giúp đỡ to lớn, nhiệt tâm, đầy trách nhiệm và tình cảm của các Thầy Cô, các bạn đồng nghiệp, bạn bè và gia đình, đặc biệt là những người bệnh đã cho tôi những số liệu quý giá. Với tình cảm và sự biết ơn sâu sắc, tôi xin kính gửi những lời cảm ơn chân thành nhất tới:*

*Đảng uỷ, Ban giám hiệu, Phòng đào tạo Sau đại học, Trường Đại học Y Hà Nội, đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu.*

*Bộ môn Huyết học – Truyền máu trường Đại học Y Hà Nội, những Thầy Cô luôn dành cho tôi sự hỗ trợ tuyệt vời, những động viên giúp tôi vượt qua khó khăn để hoàn thành luận án.*

*Tập thể Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương: TS. Bạch Quốc Khánh, PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh, BSCKII. Phạm Tuấn Dương, ThS. Lê Lâm, đã động viên, giúp tôi có điều kiện hoàn thành luận án, tôi xin cảm ơn các cán bộ Khoa Tế bào tổ chức học, Khoa Sinh hóa, Khoa Đông máu, Khoa Bệnh máu tổng hợp II, Khoa Điều trị hóa chất, đã luôn giúp tôi trong việc lựa chọn mẫu, chẩn đoán, theo dõi và điều trị các bệnh nhân nghiên cứu.*

*Em xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới GS.TS.AHLD. Nguyễn Anh Trí - Nguyên Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, Thầy hướng dẫn đã dành cho em nhiều tâm sức và điều kiện trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án.*

*Em xin bày tỏ lòng kính trọng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Lê Xuân Hải, Trưởng Khoa Miễn Dịch, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Thầy luôn đồng hành, chỉ bảo tận tình, tạo điều kiện tốt nhất cho em hoàn thành luận án.*

*Em xin bày tỏ lòng kính trọng biết ơn sâu sắc tới các Giáo sư, tiến sĩ đã giúp em những kiến thức quý báu để sửa chữa, hoàn chỉnh luận án: GS.TS. Phạm Quang Vinh, PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh, PGS.TS. Lý Tuấn Khải, PGS.TS. Thái Danh Tuyên, TS. Trần Thị Kiều My, TS. Nguyễn Tuấn Tùng, TS. Ngô Mạnh Quân.*

*Xin trân trọng cảm ơn các cán bộ của khoa Hiến máu & Tiếp nhận máu, đã động viên, chia sẻ gánh nặng trong công việc và giúp tôi có điều kiện hoàn thành luận án.*

*Tôi gửi lòng biết ơn sâu sắc tới những bệnh nhân và người nhà bệnh nhân đã cho tôi những mẫu bệnh phẩm quý giá để thực hiện đề tài.*

*Cuối cùng xin cảm ơn Bố, Mẹ hai bên đã sinh thành, nuôi dưỡng và luôn cổ vũ tôi học tập, làm việc, cảm ơn vợ và hai con thân yêu đã giúp đỡ, động viên và là nguồn sinh lực quan trọng nhất để giúp tôi vượt mọi khó khăn và chuyên tâm nghiên cứu.*

*Hà Nội, ngày 15 tháng 05 năm 2021*

**Dương Doãn Thiện**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Dương Doãn Thiện, nghiên cứu sinh khóa 33 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học – Truyền máu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Nguyễn Anh Trí và PGS.TS. Lê Xuân Hải.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố trong ngoài nước.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 15 tháng 5 năm 2021*

**Người viết cam đoan**

**Dương Doãn Thiện**

## NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

ALL	: (Acute Lymphoblastic Leukemia) Lơ xê mi cấp dòng lympho;
AML	: (Acute Myelogenous Leukemia) Lơ xê mi cấp dòng tuỷ;
ATRA	: (All - Trans Retinoic Acid) Dẫn xuất của vitamine A;;
CLL	: (Chronic lymphocytic leukemia) Lơ xê mi kinh dòng lympho;
CML	: (Chronic Myelogenous Leukemia) Lơ xê mi kinh dòng hạt;
ĐHCTP	: Đa hồng cầu tiên phát;
ĐMNMR	: Đông máu nội mạch rải rác;
FAB	: (French - American – British), (Phân loại) Pháp - Mỹ - Anh;
KTC	: Khoảng tin cậy;
LBHT	: Lui bệnh hoàn toàn;
LBKHT	: Lui bệnh không hoàn toàn;
LXM	: Lơ xê mi;
LXMKDH	: Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt;
NST	: Nhiễm sắc thể;
RLDM	: Rối loạn đông máu;
SLBC	: Số lượng bạch cầu;
SLHC	: Số lượng hồng cầu;
SLTC	: Số lượng tiểu cầu;
TTCTP	: Tăng tiểu cầu tiên phát (Essential Thrombocytomia- ET)
WHO	: World Health Organization: Tổ chức y tế thế giới.

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU .....	3
1.1.1. Trên thế giới .....	3
1.1.2. Ở Việt Nam .....	5
1.2. PHƯƠNG PHÁP GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU .....	6
1.2.1. Nguyên lý gạn tách tế bào máu .....	6
1.2.2. Gạn tách bằng kỹ thuật ly tâm .....	6
1.3. GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ .....	10
1.3.1. Các phương pháp gạn tách thành phần máu trong điều trị .....	10
1.3.2. Nguyên tắc chỉ định gạn tách bạch cầu và tiểu cầu .....	11
1.3.3. Thời điểm gạn tách và điều kiện lâm sàng.....	13
1.3.4. Chống chỉ định gạn tách.....	13
1.4. HỘI CHỨNG TĂNG BẠCH CẦU TRONG BỆNH LƠ XÊ MI.....	14
1.4.1. Dịch tễ học hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh lơ xê mi .....	15
1.4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh lơ xê mi .....	17
1.4.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh và cơ chế bệnh sinh của hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh lơ xê mi .....	21
1.4.4. Điều trị hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh lơ xê mi.....	27
1.5. BỆNH TĂNG TIỂU CẦU TIÊN PHÁT .....	32
1.5.1. Dịch tễ học bệnh tăng tiểu cầu tiên phát .....	32
1.5.2. Cơ chế bệnh sinh của bệnh tăng tiểu cầu tiên phát .....	32
1.5.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh tăng tiểu cầu tiên phát....	34
1.5.4. Điều trị bệnh tăng tiểu cầu tiên phát .....	35

1.6. CÁC BIẾN CỐ BẤT LỢI VÀ TỬ VONG TRONG GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU .....	37
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>40</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	40
2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán.....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bệnh nhân .....	42
2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.....	43
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	43
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu .....	43
2.3.2. Các chỉ số nghiên cứu .....	43
2.3.3. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị.....	45
2.3.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân loại một số hội chứng trong nghiên cứu... ..	48
2.3.5. Phương pháp xác định các chỉ số cận lâm sàng .....	51
2.3.6. Quy trình gạn tách tế bào máu .....	54
2.3.7. Phương pháp điều trị .....	55
2.3.8. Đánh giá hiệu quả lâm sàng gạn tế bào máu.....	56
2.3.9. Mô hình nghiên cứu tổng quát .....	57
2.2.10. Xử lý số liệu .....	57
2.3.11. Đạo đức y học .....	59
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>60</b>
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU .....	60
3.1.1. Thông tin chung .....	60
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân trước khi gạn tách tế bào máu....	62
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của các bệnh nhân trước khi gạn tách tế bào máu .....	63
3.2. KẾT QUẢ GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU BẰNG MÁY TÁCH TẾ BÀO TỰ ĐỘNG TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH MÁU ..	65
3.2.1. Các thông số của quá trình gạn tách tế bào máu.....	65



3.2.2. Kết quả gạn tách tế bào máu bằng máy tách tế bào tự động trong hỗ trợ điều trị một số bệnh máu .....	66
3.2.3. Biến đổi một số chỉ số huyết học trước và sau gạn tách tế bào máu ....	71
3.2.4. Biến đổi một số chỉ số đông máu trước và sau gạn tách tế bào máu ....	74
3.2.5. Biến đổi một số chỉ số hóa sinh máu trước và sau gạn tách tế bào máu...	75
3.2.6. Một số biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu .....	78
3.2.7. Phương pháp điều trị .....	80
3.2.8. Đáp ứng điều trị và tỷ lệ tử vong sớm của bệnh nhân mắc một số bệnh máu .....	81
3.2.9. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu...	82
<b>3.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN HIỆU QUẢ GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ BỆNH LƠ XÊ MI KINH DÒNG BẠCH CẦU HẠT VÀ TĂNG TIỂU CẦU TIÊN PHÁT .....</b>	<b>90</b>
3.3.1. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả gạn tách tế bào máu trong điều trị hỗ trợ bệnh LXMKDH và TTCTP .....	90
3.3.2. Liên quan hiệu quả gạn tách với kết quả điều trị hỗ trợ bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt và tăng tiểu cầu tiên phát.....	97
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>104</b>
<b>4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>104</b>
4.1.1. Tuổi và giới nhóm gạn tách bạch cầu .....	105
4.1.2. Tuổi và giới nhóm gạn tách tiểu cầu.....	106
4.1.3 Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân gạn tách bạch cầu.....	106
4.1.4. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân gạn tách tiểu cầu .....	109
4.1.5. Chỉ định điều trị gạn tách tế bào máu .....	110
<b>4.2. KẾT QUẢ GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU BẰNG MÁY TÁCH TẾ BÀO TỰ ĐỘNG TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH MÁU</b>	<b>111</b>
4.2.1. Các thông số trong quá trình gạn tách tế bào máu.....	111
4.2.2. Thành phần tế bào trong túi máu gạn.....	112
4.2.3. Hiệu suất và hiệu quả gạn tách bạch cầu .....	113

4.2.4. Hiệu quả gạn tách tiểu cầu .....	120
4.2.5. Đáp ứng điều trị .....	122
4.2.6. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu ..	125
4.2.7. Một số tác dụng khác của gạn tách tế bào máu.....	131
<b>4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN HIỆU QUẢ GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ BỆNH LƠ XÊ MI KINH DÒNG BẠCH CẦU HẠT VÀ TĂNG TIỂU CẦU TIÊN PHÁT.....</b>	<b>137</b>
4.3.1. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả gạn tách tế bào máu trong điều trị hỗ trợ bệnh LXMKDH và TTCTP .....	137
4.3.2. Liên quan hiệu quả gạn tách với kết quả điều trị hỗ trợ bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt và tăng tiểu cầu tiên phát.....	139
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>142</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>144</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN CỬA LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Ngưỡng tăng SLBC gây triệu chứng ứ trệ bạch cầu ở một số thể bệnh lơ xê mi. ....	18
Bảng 2.1. Mức độ ứ trệ tế bào máu.....	51
Bảng 3.1. Tỷ lệ các thể bệnh máu theo WHO (2016) được điều trị gạn tách tế bào máu.....	60
Bảng 3.2. Phân bố tuổi của các bệnh nhân gạn tách tế bào máu. ....	61
Bảng 3.3. Phân bố giới tính của các bệnh nhân gạn tách tế bào máu. ....	61
Bảng 3.4. Một số hội chứng trước khi gạn tách tế bào máu. ....	62
Bảng 3.5. Phân bố số lượng bạch cầu, tiểu cầu trước khi gạn tách. ....	63
Bảng 3.6. Liên quan mức độ ứ trệ tế bào máu và số lượng tế bào máu trước khi gạn tách.....	64
Bảng 3.7. Các thông số trong quá trình gạn tách tế bào máu. ....	65
Bảng 3.8. Thành phần tế bào trong túi máu gạn. ....	65
Bảng 3.9. Hiệu suất gạn tách tế bào máu. ....	66
Bảng 3.10. Liên quan thể bệnh và hiệu suất gạn tách bạch cầu.....	67
Bảng 3.11. Liên quan mức độ tăng tế bào máu và hiệu suất gạn tách tế bào máu....	68
Bảng 3.12. Biến đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau 24 giờ gạn tách tế bào máu.....	69
Bảng 3.13. Mức độ ứ trệ tế bào máu trước và sau 24 giờ gạn tách tế bào máu. ...	70
Bảng 3.14. Biến đổi số lượng hồng cầu trước và sau gạn tách tế bào máu ....	71
Bảng 3.15. Biến đổi Hb trước và sau gạn tách tế bào máu.....	72
Bảng 3.16. Biến đổi hematocrit trước và sau gạn tách tế bào máu.....	73
Bảng 3.17. Biến đổi một số chỉ số đông máu trước và sau gạn tách tế bào 24 giờ ...	74
Bảng 3.18. Biến đổi hoạt độ men SGOT, SGPT, ure và creatinin trước và sau gạn tách tế bào máu 24 giờ.....	75

Bảng 3.19. Biến đổi protein, acid uric, LDH máu trước và sau gạn tách tế bào máu 24 giờ .....	76
Bảng 3.20. Biến đổi điện giải máu trước và sau gạn tách tế bào máu 24 giờ.	77
Bảng 3.21. Một số biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu .....	78
Bảng 3.22. Liên quan biến cố bất lợi và hiệu suất gạn tách tế bào máu sau 24 giờ...	79
Bảng 3.23. Phương pháp điều trị của một số bệnh máu. ....	80
Bảng 3.24. Tỷ lệ đáp ứng điều trị của một số bệnh máu. ....	81
Bảng 3.25. Tỷ lệ tử vong sớm của bệnh nhân mắc một số bệnh máu. ....	81
Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu theo thể bệnh.....	82
Bảng 3.27. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và tuổi. ....	84
Bảng 3.28. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và giới. ....	85
Bảng 3.29. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và mức độ tăng tế bào máu.....	86
Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và hiệu suất gạn tế bào máu.....	87
Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và đáp ứng điều trị.....	88
Bảng 3.32. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu.....	89
Bảng 3.33. Hiệu quả lâm sàng và hiệu suất gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.....	90
Bảng 3.34. Tuổi và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.....	91

Bảng 3.35. Giới tính và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.....	92
Bảng 3.36. Mức độ tăng tế bào máu và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP. ....	93
Bảng 3.37. Thời gian gạn tách và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP. ....	94
Bảng 3.38. Thẻ tích máu và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.....	95
Bảng 3.39. Biến cố bất lợi và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.....	96
Bảng 3.40. Liên quan hiệu suất, hiệu quả lâm sàng gạn tách tế bào máu với tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP .....	97
Bảng 3.41. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu suất gạn tách tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP. ....	98
Bảng 3.42. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu quả lâm sàng của gạn tách bạch cầu ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.....	100
Bảng 3.43. Thời gian sống thêm toàn bộ và biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách ở bệnh nhân LXMKDH. ....	102
Bảng 4.1. Thành phần tế bào trong túi máu gạn tách bạch cầu so với một số nghiên cứu khác.....	113
Bảng 4.2. Tần suất các biến cố bất lợi trong gạn tách tế bào máu ở một số nghiên cứu .....	137

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu theo thể bệnh.....	83
Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và tuổi. ....	84
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và giới. ....	85
Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và mức độ tăng tế bào máu.....	86
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và hiệu suất gan tế bào máu.....	87
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và đáp ứng điều trị. ....	88
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu suất gan bạch cầu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH.....	98
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu suất gan tiểu cầu sau 24 giờ ở bệnh nhân TTCTP. ....	99
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu quả lâm sàng của gan tách bạch cầu ở bệnh nhân LXMKDH.....	100
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu quả lâm sàng của gan tách tiểu cầu ở bệnh nhân TTCTP.....	101
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ và biến cố bất lợi trong quá trình gan tách ở bệnh nhân LXMKDH. ....	102
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ và biến cố bất lợi trong quá trình gan tách ở bệnh nhân TTCTP.....	103

## DANH MỤC HÌNH - ẢNH

Hình 1.1. Tỷ trọng riêng của các thành phần máu cơ bản .....	6
Hình 1.2. Ly tâm phân tách máu toàn phần thành các lớp khác nhau .....	7
Hình 1.3. Thu nhận các thành phần máu sau khi ly tâm.....	7
Hình 1.4. Kỹ thuật ly tâm dòng chảy không liên tục .....	9
Hình 1.5. Kỹ thuật ly tâm dòng chảy liên tục.....	10
Hình 1.6. Cơ chế bệnh sinh trong ứ trệ bạch cầu.....	26
Hình 2.1. Máy tách tế bào tự động OPTIA Spectra.....	55
Ảnh 1.1. Xuất huyết não ở bệnh nhân LXM cấp có SLBC >300 G/l.....	22
Ảnh 1.2. Kết quả mô bệnh học ứ trệ bạch cầu ở não của bệnh nhân LXM cấp dòng tủy .....	23
Ảnh 1.3. Hình ảnh bạch cầu kết dính vào thành mạch máu của tim gây tắc mạch.....	23

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Quy trình chẩn đoán và điều trị ứ trệ bạch cầu.....	14
Sơ đồ 1.2. Liên quan giữa dung tích của bạch cầu và độ nhớt của máu.....	24
Sơ đồ 1.3. Cơ thiếu oxy mô do ứ trệ bạch cầu.....	27
Sơ đồ 2.1. Mô hình nghiên cứu.....	58



## ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong quá trình tạo máu, sự đột biến có thể xảy ra ở bất kỳ dòng tế bào nào cũng như ở bất kỳ giai đoạn nào của quá trình biệt hóa và dẫn đến các nhóm bệnh lý tế bào gốc tạo máu như bệnh lơ xê mi và hội chứng tăng sinh tủy mạn tính. Trong các bệnh lý đó có hiện tượng tăng sinh bất thường số lượng các tế bào máu ngoại vi như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Khi số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu tăng quá cao sẽ dẫn đến biến chứng huyết khối hoặc tắc mạch, hội chứng tiêu khối u, có nguy cơ đe dọa tính mạng người bệnh hoặc gây những tổn thương không hồi phục vĩnh viễn [1], [2], [3].

Hội chứng tăng bạch cầu khi số lượng bạch cầu lớn hơn 100 G/l; tăng tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu lớn hơn 1000 G/l. Tuy nhiên, tăng số lượng bạch cầu/tiểu cầu và triệu chứng của hội chứng tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu có khác nhau ở các thể bệnh lơ xê mi và hội chứng tăng sinh tủy mạn tính. Mặc dù vẫn còn tranh cãi rằng liệu hội chứng tăng bạch cầu có đặc trưng cho một thể bệnh lơ xê mi nào đó về sinh học và di truyền học, nhưng cũng thấy rõ rằng hội chứng tăng bạch cầu phổ biến hơn ở những bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy. Còn tăng tiểu cầu tiên phát là một bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn tính, do tăng sinh mạn tính dòng tiểu cầu, biểu hiện tăng mẫu tiểu cầu trong tủy và tăng số lượng tiểu cầu ở máu ngoại vi. Bệnh thường ít có biểu hiện lâm sàng hoặc có một vài triệu chứng của tắc mạch hay xuất huyết do số lượng tiểu cầu tăng cao. Mặc dù bệnh diễn biến mạn tính và tiên lượng tương đối tốt so với các bệnh lý máu khác nhưng biến chứng huyết khối và chảy máu ở những bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát lại làm ảnh hưởng đến chức năng của các cơ quan và gây tỷ lệ tử vong cao [4], [5], [6].

Hội chứng tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu là nguyên nhân gây ra các biến chứng đặc hiệu như ứ trệ bạch cầu, tiểu cầu, hội chứng tiêu khối u, đông máu

rãi rác nội mạch và gây tỷ lệ tử vong cao. Điều trị hội chứng tăng bạch cầu/tiểu cầu là làm giảm số lượng bạch cầu/tiểu cầu bằng hóa trị liệu kết hợp với gạn tách bạch cầu/tiểu cầu [7], [8], [9].

Phương pháp gạn tách các thành phần máu đã được sử dụng ở nhiều quốc gia trên thế giới và đã đem lại những kết quả rất khả quan, đồng thời hạn chế tối đa những tai biến trong quá trình điều trị. Gạn tách tế bào máu là một phương pháp điều trị hỗ trợ cấp cứu hiệu quả nhất nhằm phòng ngừa và điều trị nhanh chóng các biến chứng như xuất huyết, tắc mạch do bạch cầu, tiểu cầu cao và hội chứng tiêu khối u khi điều trị hóa chất ở bệnh nhân có bạch cầu, tiểu cầu cao. Các nghiên cứu đều cho rằng đây là phương pháp điều trị hữu ích cho những trường hợp tăng bất thường các tế bào máu [6],[7],[8],[9],[10].

Phương pháp gạn tách tế bào máu bằng máy tách tế bào tự động trong điều trị hỗ trợ một số bệnh máu nhằm làm giảm nhanh số lượng bạch cầu, tiểu cầu; tăng hiệu quả của hóa trị liệu và chờ tác dụng của hóa chất, đã được Bộ Y tế phê duyệt và đưa vào sử dụng tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương [11]. Để tìm hiểu sâu thêm về các phương pháp gạn tách tế bào và ứng dụng trong lâm sàng, đề tài được tiến hành với hai mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá kết quả gạn tách tế bào máu bằng máy tách tế bào tự động trong hỗ trợ điều trị một số bệnh máu.***
- 2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến hiệu quả gạn tách tế bào máu trong điều trị hỗ trợ bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt và tăng tiểu cầu tiên phát.***

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ GẶN TÁCH TẾ BÀO MÁU**

##### **1.1.1. Trên thế giới**

- Năm 1950: túi đựng máu bằng nhựa thay thế cho chai thủy tinh.

- Năm 1960: Schwab và Fahey đã thực hiện gạn tách huyết tương ở bệnh nhân mắc bệnh Waldenstrom.

- Năm 1966: Freireich lần đầu tiên gạn tách bạch cầu ở bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (LXMKDH) bằng máy ly tâm máu.

Các nghiên cứu từ những năm 1970 cho thấy dùng máy tách tế bào tự động thì thể tích máu xử lý lớn mà không phải bù thể tích tuần hoàn. Theo các nghiên cứu này, thể tích máu xử lý khoảng 8-10 lít (tương đương 2 lần thể tích máu người lớn) được coi là hiệu quả cho mỗi lần gạn tách [1].

- Năm 1971: Andersen là người đầu tiên thực hiện gạn tách tế bào gốc từ máu ngoại vi.

- Nghiên cứu của Huestis (1976) khi xử lý một thể tích máu bệnh nhân bằng máy Haemonetic giảm được 15- 46% số lượng bạch cầu (SLBC) [12].

- Năm 1978: gạn tách huyết tương bằng màng lọc được giới thiệu.

- Năm 1987: IBM giới thiệu máy COBE Spectra.

Hester điều trị gạn bạch cầu đơn thuần cho 15 bệnh nhân LXMKDH trong 16 tháng (mục đích đạt SLBC từ 50-100 G/L) với 900 lượt gạn và mỗi lượt xử lý 10 lít máu. Nghiên cứu cho thấy SLBC đã giảm khoảng 33% sau mỗi lần gạn, các triệu chứng gan lách to được cải thiện hơn.

- Năm 1985, Sleeper tiến hành gạn 2 lần thể tích máu bệnh nhân bằng máy CS3000 giảm được 50-86% SLBC [13].

- Nghiên cứu của Bug G. và cs. (2007) trên 53 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tuỷ thấy tỷ lệ tử vong trong 3 tuần đầu tiên ở nhóm gan bạch cầu là 16% còn ở nhóm không gan là 32%. Tác giả cũng thấy rằng với lượng máu xử lý là 8,8 lít thì giảm được 47% SLBC so với trước gan [14]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Porcu P. (1997) là 56,2% [15], Thiebeaut (2000) là 50% [16].

- Năm 2005, Tan và cs. tiến hành gan bạch cầu cho 14 bệnh nhân LXMKDH và LXM cấp thì giảm được 31,9% so với số lượng ban đầu [17].

Các nghiên cứu cũng cho thấy gan tách bạch cầu cũng rất hữu ích để kiểm soát tăng bạch cầu ở bệnh nhân LXMKDH khi điều trị hoá chất bị chống chỉ định như là trong trường hợp phụ nữ có thai [18], [19], [20].

Ali R. và cs. (2004) mô tả một bệnh nhân nữ 26 tuổi LXM kinh dòng lympho có thai 3 tháng được điều trị bằng gan tách bạch cầu cho đến khi sinh ở tuổi thai 36 tuần với 15 chu kỳ gan tách bạch cầu. Các tác giả thấy phương pháp này không có tác dụng bất lợi đối với bệnh nhân hoặc thai nhi. Bệnh nhân sinh thường, một bé trai khoẻ mạnh nặng 2800 g. Gan tách bạch cầu có thể là một phương pháp điều trị thay thế cho hóa trị liệu,  $\alpha$ - interferon hoặc imatinib ở bệnh nhân mang thai mắc LXM kinh dòng lympho, giảm nguy cơ gây bất thường thai sản [18].

Theo hướng dẫn của tạp chí Journal of Clinical Apheresis hiệu quả giảm SLBC tối ưu là khi SLBC giảm trên 30% so với ban đầu và thể tích máu xử lý gấp 1,5- 2 lần thể tích máu bệnh nhân [21].

Sleeper (1985) nghiên cứu trên 20 bệnh nhân được gan tiểu cầu (tiểu cầu) thấy rằng số lượng tiểu cầu (SLTC) trung bình giảm 53% so với trước gan [13]. Nghiên cứu của Bensinger thấy SLTC trung bình trước gan là 1.185 G/l sau khi gan 24 giờ giảm xuống còn 575 G/l (giảm 48,5%) [22]. Chow M. P. và cs. (1990) gan tách tiểu cầu cho 16 trường hợp tăng sinh tuỷ mạn ác tính có tăng tiểu cầu thấy tỷ lệ giảm SLTC trung bình là 41% [23].

- Beverly W. và cs. (1993) đánh giá hiệu quả của gạn tiểu cầu kết hợp với hóa trị liệu bằng hydroxyurea và Busulfan ở bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính có triệu chứng của tăng tiểu cầu tại Mỹ thấy rằng gạn tiểu cầu là phương pháp điều trị ban đầu có hiệu quả nhanh chóng, làm giảm nhanh SLTC và cải thiện triệu chứng lâm sàng trong khi chờ tác dụng của hóa chất [24].

### **1.1.2. Ở Việt Nam**

- Gạn tách trong điều trị:

Tại Việt Nam, từ năm 2003, Nguyễn Hà Thanh đã nghiên cứu điều trị LXMKDH giai đoạn mạn tính bằng hydroxyurea đơn thuần và phối hợp với gạn tách bạch cầu bằng phương pháp thủ công vì thời điểm đó Việt Nam chưa sử dụng máy gạn tách, chưa có quy trình chuẩn của Bộ Y tế. thấy gạn tách bạch cầu là một phương pháp điều trị hỗ trợ hiệu quả, giúp cải thiện nhanh tình trạng lâm sàng và huyết học của bệnh nhân LXMKDH [7].

Năm 2008, Lê Phương Anh đã nghiên cứu 40 bệnh nhân LXMKDH và 14 bệnh nhân LXM cấp có số lượng bạch cầu cao được điều trị gạn bạch cầu bằng máy Cobe - Spectra tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương [25]. Tác giả nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ và chỉ tập trung hai mặt bệnh, cùng với đó là thiết bị máy mới đưa vào hoạt động, chưa được quy chuẩn của Bộ Y tế.

Cũng từ năm 2008, Bệnh viện Truyền máu - Huyết học TP. Hồ Chí Minh đã áp dụng phương pháp gạn tách tế bào với máy tự động và đến năm 2011 được đưa vào chỉ định điều trị ở bệnh nhân biểu hiện bạch cầu cao [26], [27].

Gần đây, Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015) đã điều trị 55 bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát (TTCTP) bằng phương pháp gạn tiểu cầu kết hợp điều trị hydroxyurea [28].

- Gạn tách thành phần máu (tiểu cầu):

Vũ Đức Bình (2007), Hà Hữu Nguyễn (2012) đã so sánh chất lượng khối tiểu cầu được gạn tách bằng các loại máy khác nhau [9], [10].

## 1.2. PHƯƠNG PHÁP GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU

### 1.2.1. Nguyên lý gạn tách tế bào máu

Gạn tách tế bào máu dựa trên 3 nguyên tắc chính [21], [29], [30], [31]:

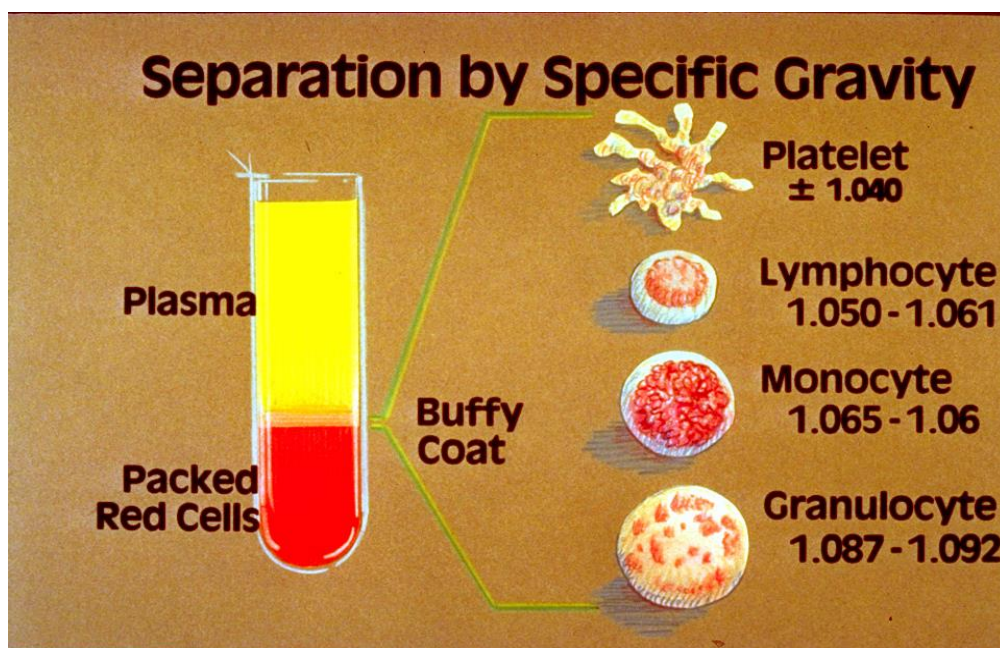
(1) Gạn tách tế bào máu bằng ly tâm, dựa trên sự chênh lệch về tỷ trọng của các tế bào máu và thành phần huyết tương;

(2) Gạn tách tế bào máu bằng màng lọc;

(3) Kết hợp cả 2 nguyên tắc trên.

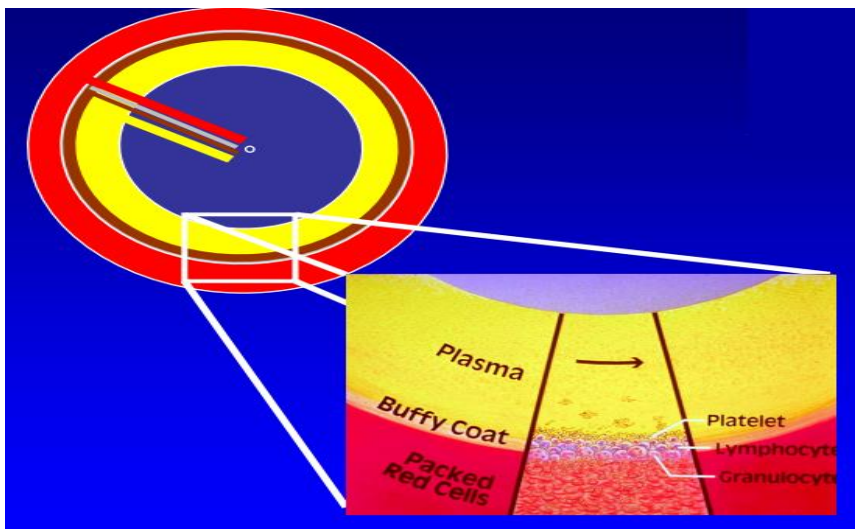
### 1.2.2. Gạn tách bằng kỹ thuật ly tâm

Dựa trên sự chênh lệch tỷ trọng giữa các thành phần hữu hình của máu và huyết tương, khi ly tâm mạnh với tốc độ ổn định các tế bào máu sẽ lắng thành các lớp khác nhau: hồng cầu trưởng thành lắng xuống đáy, trên cùng là huyết tương, ở giữa lần lượt là hồng cầu non, bạch cầu đoạn, bạch cầu lympho và monocyt, tiểu cầu (hình 1.1).

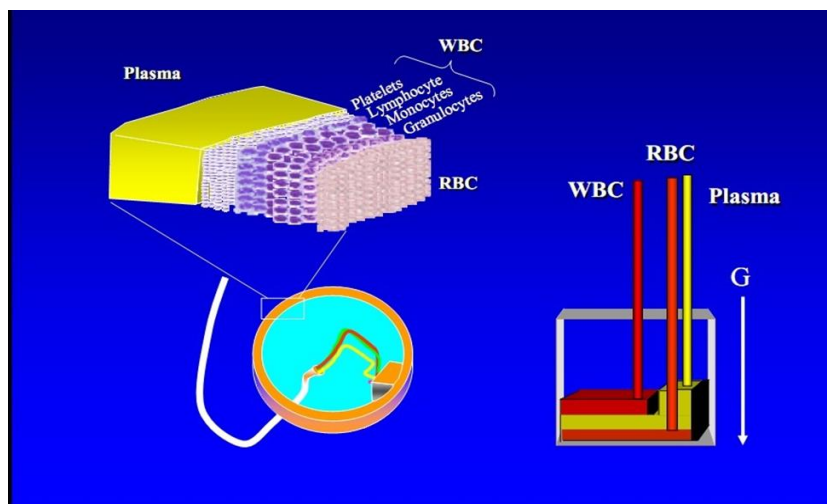


Hình 1.1. Tỷ trọng riêng của các thành phần máu cơ bản  
(Plasma: huyết tương; Packed red cells: Khối hồng cầu; Platelet: Tiểu cầu;  
Lymphocyte: tế bào lympho; Granulocyte: BC đa nhân)

Quy trình gạn tách bao gồm việc lấy máu toàn phần từ bệnh nhân vào trong một thiết bị được thiết kế về cơ bản như một máy ly tâm, các tế bào máu được ly tâm để phân tách và lấy ra và các tế bào còn lại được truyền trả cho bệnh nhân một cách tự động. Các tế bào máu được phân tách và thu hồi gồm: hồng cầu, huyết tương, tiểu cầu, bạch cầu (hình 1.2) [10], [21], [32].



Hình 1.2. Ly tâm phân tách máu toàn phần thành các lớp khác nhau (Plasma: huyết tương; Packed red cells: Khối hồng cầu; Platelet: Tiểu cầu; Lymphocyte: tế bào lympho; Granulocyte: BC đa nhân).



Hình 1.3. Thu nhận các thành phần máu sau khi ly tâm. (Plasma: huyết tương; RBC: Hồng cầu; WBC: Bạch cầu)

Do các thành phần của máu có tỷ trọng, kích thước và độ nhớt khác nhau nên khi ly tâm sẽ phân tách thành các lớp phân khác nhau. Máy gạn tách thành phần máu sẽ lấy máu ra khỏi cơ thể, trộn với chất chống đông và đưa vào hệ thống ly tâm, phân tách ra các lớp và gạn tách thành phần theo yêu cầu và trả lại cơ thể các thành phần còn lại một cách tự động dựa trên phần mềm của máy tách tự động đã được lập trình [10], [32].

Trong gạn tách tế bào để điều trị, hiện nay phổ biến dùng phương pháp gạn tách tế bào máu bằng cách ly tâm [21]. Có hai hình thức gạn tách tế bào máu bằng ly tâm được sử dụng trong điều trị và truyền máu: liên tục và không liên tục. Mỗi phương pháp đều có ưu nhược điểm riêng, cần được bác sỹ lâm sàng cân nhắc khi chỉ định điều trị cho bệnh nhân [10].

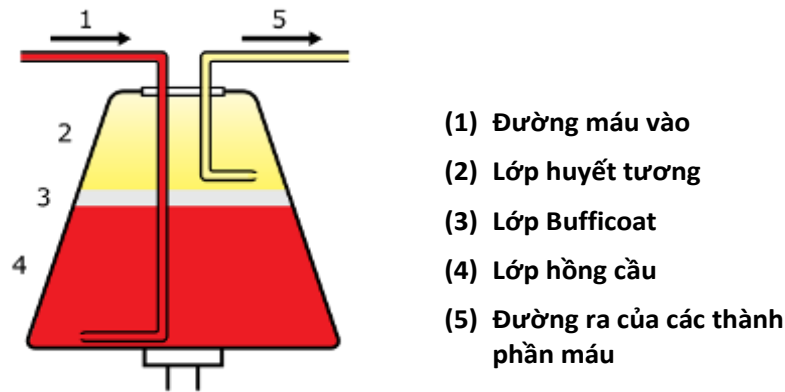
#### ***1.2.2.1. Phương pháp gạn tách tế bào máu không liên tục***

Máy sử dụng kỹ thuật này xử lý máu theo nhiều chu kỳ, mỗi chu kỳ gồm: lấy ra một thể tích máu nhất định, ly tâm phân tách máu ra các thành phần khác nhau (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết tương...), lấy ra một thành phần rồi sau đó trả các thành phần còn lại về cho người hiến máu hoặc bệnh nhân... Dòng máu không có sự luân chuyển liên tục giữa máy ly tâm và cơ thể bệnh nhân. Các chu kỳ lặp lại cho đến khi đạt được lượng thành phần gạn tách theo yêu cầu. Các loại máy sử dụng kỹ thuật này gồm: Amicus, Heamonetics MCS+... (hình 1.4) [9], [10].

- Ưu điểm: Dễ thực hiện với các thiết bị sẵn có, giá thành thấp, chỉ cần can thiệp vào một tĩnh mạch ngoại vi.

- Nhược điểm: Có một lượng máu khá lớn nằm ngoài cơ thể, do đó cần chú ý đảm bảo thể tích tuần hoàn bằng cách bù dịch và giới hạn lượng máu lấy ra khỏi cơ thể mỗi lần ly tâm. Thời gian thực hiện kỹ thuật lâu hơn so với phương pháp gạn tách liên tục.





Hình 1.4. Kỹ thuật ly tâm dòng chảy không liên tục

#### 1.2.2.2. Phương pháp gạn tách tế bào máu liên tục

Gạn tách tế bào máu bằng phương pháp liên tục được thực hiện bằng máy tách tế bào tự động hoặc bán tự động [9]. Máy sử dụng kỹ thuật này thực hiện đồng thời, liên tục các hoạt động gồm: Lấy máu ra từ một vị trí của tĩnh mạch, ly tâm phân tách các thành phần khác nhau, gạn tách một thành phần theo yêu cầu và trả các thành phần còn lại về một vị trí của tĩnh mạch khác nhờ hệ thống bơm cho từng đường đi của các thành phần máu. Tốc độ dòng chảy ở máy gạn tách liên tục đối với người lớn thường là 60 - 120 ml/phút do vậy mà lượng máu nằm ngoài cơ thể là rất ít. Các loại máy sử dụng kỹ thuật dòng chảy liên tục gồm: Optia Spectra, Cobe Spectra, Trima, Comtec, Fenwal CS 3000 Plus... [9], [10], [32] (hình 1.5).

- Ưu điểm: thời gian gạn tách nhanh hơn so với phương pháp gạn tách không liên tục, lượng máu nằm ngoài cơ thể tương đối ít do vậy mà có thể gạn được thể tích máu lớn mà ít gây tai biến do giảm thể tích [9], [32].

- Nhược điểm: phải can thiệp vào 2 tĩnh mạch của bệnh nhân cùng lúc có thể là tĩnh mạch ngoại vi hoặc tĩnh mạch trung tâm hoặc kết hợp cả tĩnh mạch ngoại vi và tĩnh mạch trung tâm. Giá thành điều trị cao. Ngoài ra, máy tách tế bào là thiết bị đắt tiền và chưa được sử dụng rộng rãi tại các bệnh viện.



Hình 1.5. Kỹ thuật ly tâm dòng chảy liên tục.

### 1.3. GẶN TÁCH TẾ BÀO MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ

#### 1.3.1. Các phương pháp gạn tách thành phần máu trong điều trị

Gạn tách thành phần máu điều trị được thực hiện nhằm loại bỏ một hoặc nhiều thành phần bất thường trong máu bệnh nhân để điều trị, cải thiện tình trạng nặng của bệnh cũng như các nguy cơ xảy ra biến chứng ở nhiều loại bệnh lý khác nhau [33], [34], [35]. Hiện nay, phương pháp này đang được áp dụng rộng rãi tại nhiều cơ sở y tế lớn, đặc biệt trong lĩnh vực điều trị bệnh lý huyết học [36], [37], [38].

Theo Winters J. L. (2012) [33] và nhiều tác giả khác, các chu kỳ gạn tách thành phần máu thường sử dụng, bao gồm [39], [40], [41]:

##### 1) Gạn tách tế bào máu điều trị (*therapeutic cell depletion*)

Là loại bỏ một lượng lớn các tế bào cao bất thường trong máu, ngăn ngừa biến chứng huyết khối, tắc mạch, hội chứng tiêu khối u... Chỉ định trong các trường hợp: SLBC cao hơn 100 G/L, SLTC cao hơn 1.000 G/L; Thể tích khối hồng cầu (hematocrit) cao hơn 50% [42], [43], [44].

2) *Trao đổi hồng cầu điều trị (Red blood cell exchange)*

Là loại bỏ các hồng cầu bệnh lý và truyền thay thế bằng hồng cầu bình thường từ người khỏe mạnh. Chỉ định trong các trường hợp: bệnh thalassemia; sốt rét nặng, tan máu sơ sinh do bất đồng miễn dịch mẹ con...

3) *Gạn tách kết hợp hấp phụ miễn dịch (Immunoadsorption apheresis):*

Là loại bỏ chất trung gian gây bệnh trong huyết tương bằng cột hấp phụ miễn dịch. Chỉ định cho các trường hợp: giảm tiểu cầu miễn dịch...

4) *Gạn tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL apheresis)*. Chỉ định cho các trường hợp: Mức LDL cholesterol lớn hơn 300 g/dl; Mức LDL cholesterol lớn hơn 200 g/dl và kèm bệnh lý tim mạch.

5) *Gạn tách kết hợp kích hoạt bổ sung (Extracorporeal photopheresis)*

Là sử dụng kỹ thuật apheresis phối hợp với thuốc kích hoạt tế bào lympho. Chỉ định cho các trường hợp: Pemphigus thể thông thường, u lympho tế bào T.

### 1.3.2. Nguyên tắc chỉ định gạn tách bạch cầu và tiểu cầu

Gạn tách tế bào máu khi có các dấu hiệu nguy cơ tắc mạch hoặc đã bị tắc mạch như sau [45], [46], [47], [48]:

- Tại thần kinh trung ương: đau đầu, chóng mặt, ù tai ; Nhìn nhòe, trả lời nhầm lẫn, ngủ gà; Mất thị lực hoặc thính lực; Mê sảng, bất tỉnh, chụp cắt lớp sọ não thấy chảy máu nội sọ [7], [42], [43], [44].

- Tại phổi: khó thở tăng dần, kèm theo rối loạn nhịp thở. X quang thấy các vùng mờ không đều, lan toả và không có ranh giới rõ rệt ở cả 2 phế trường [12], [45].

- Tại lách: có các cơn đau lách, từ đau âm ỉ cho đến đau dữ dội do nhồi máu lách, thậm chí vỡ lách. Siêu âm Doppler lách có thể thấy tình trạng tắc mạch ở một số ít trường hợp [7], [45].

- Tắc mạch ở chi: sưng, đau chi, siêu âm có thể thấy cục nghẽn mạch [7], [45].

- Tắc tĩnh mạch dương vật: dương vật cương cứng đau dữ dội, cơn đau không hết khi dùng thuốc giảm đau không steroid [7], [49].

- Tắc các mạch máu khác: huyết khối tĩnh mạch thận, tắc mạch gây nhồi máu cơ tim [45], [50].

**\* Chỉ định gạn tách bạch cầu trong điều trị:**

Theo ASFA gạn tách bạch cầu trong điều trị nhằm các mục đích sau [51], [52], [53], [54].

(1) Gạn tách bạch cầu dự phòng cho các bệnh nhân LXM có số lượng bạch cầu trên 100 G/l nhưng chưa có biểu hiện tắc mạch trên lâm sàng.

(2) Gạn tách bạch cầu điều trị cho các bệnh nhân đã có biểu hiện tắc mạch không phụ thuộc vào SLBC.

(3) Gạn tách bạch cầu cấp cứu cho các bệnh nhân LXM có SLBC trên 300 G/l [55], [56], [57].

Có thể tiến hành gạn tách bạch cầu trong các trường hợp chống chỉ định và hạn chế dùng hoá trị liệu như phụ nữ mang thai và người suy chức năng gan thận... [58], [59].

Berber I. và cs. (2016) [5] cho rằng gạn tách bạch cầu là phương pháp xâm lấn được sử dụng điều trị hội chứng tăng bạch cầu có hiệu quả ở những nhóm bệnh nhân trên 65 tuổi.

**\* Chỉ định gạn tách tiểu cầu trong điều trị:**

Theo ASFA gạn tách tiểu cầu trong điều trị nhằm các mục đích sau [1], [46], [47], [48]:

(1) Gạn tách tiểu cầu dự phòng cho các bệnh nhân có các biến chứng không liên quan trực tiếp đến SLTC, SLTC có thể dao động từ 500 G/l đến 5.000 G/L. Nhiều bệnh nhân không có triệu chứng mặc dù SLTC cao;

(2) Gạn tách tiểu cầu điều trị cho các bệnh nhân đã bị tắc mạch, thường gặp ở người cao tuổi (>60 tuổi) hoặc có tiền sử nguy cơ bệnh tim mạch;

(3) Gạn tách tiểu cầu cấp cứu: cho các bệnh nhân có SLTC tăng cao trên 1.000 G/l (theo ASFA/AABB).

### **1.3.3. Thời điểm gạn tách và điều kiện lâm sàng**

- Thời điểm gạn tách và giai đoạn của bệnh: ngay sau khi có kết quả xét nghiệm, có thể là giai đoạn đầu của bệnh, bệnh không đáp ứng với điều trị hóa chất hoặc tái phát...

- Gạn tách tế bào máu phối hợp với hóa trị liệu: bệnh nhân có SLBC/SLTC tăng cao sau khi gạn tách được sử dụng hóa chất phối hợp để củng cố kết quả điều trị như cytarabin, hydroxyurea, aspirin, allopurinol... [28]

- Điều kiện lâm sàng của bệnh nhân:

+ Bệnh nhân đủ điều kiện về sức khỏe để có thể tiến hành gạn tách;

+ Không có các bệnh lý nội khoa kèm theo như (bệnh lý tim mạch, suy gan, suy thận, viêm phổi... );

+ Không có nhiễm trùng nặng kèm theo.

### **1.3.4. Chống chỉ định gạn tách**

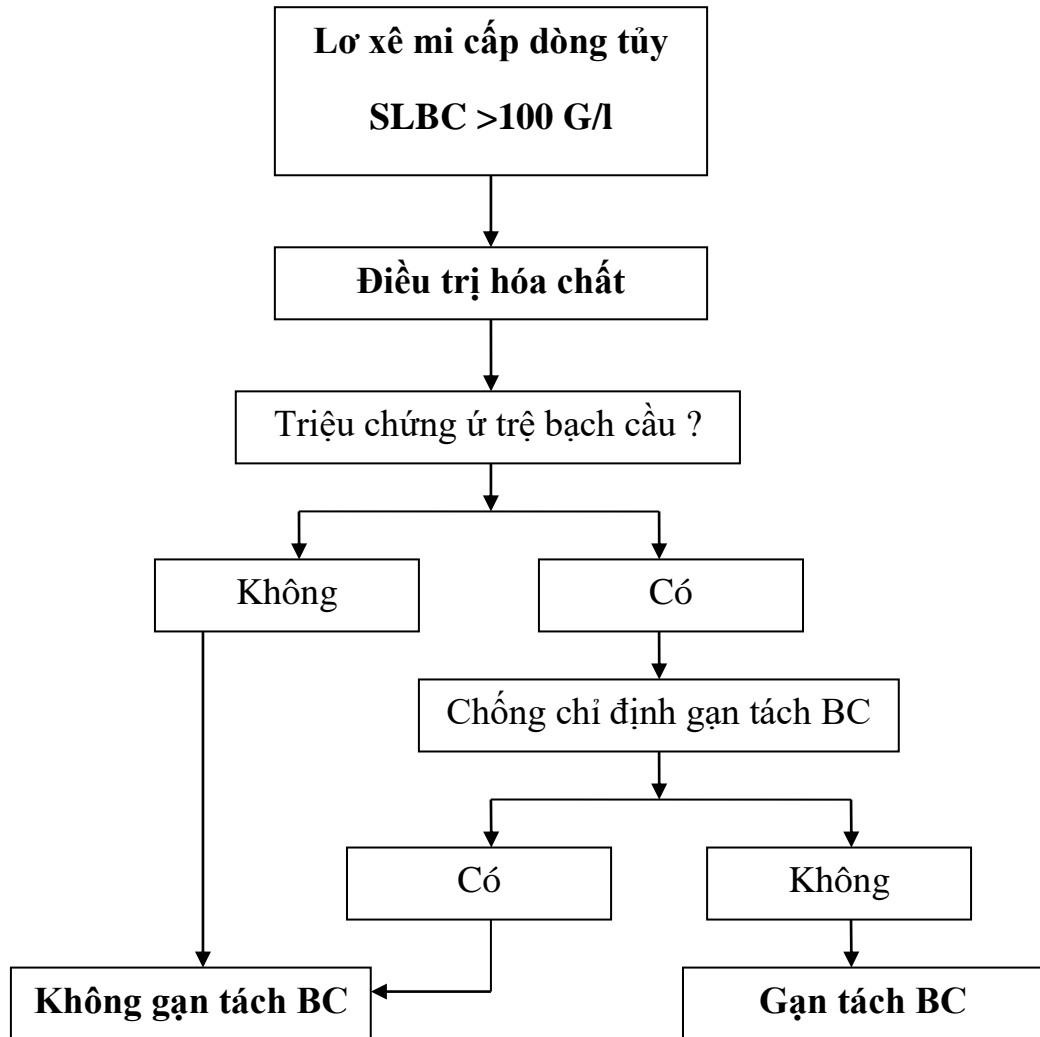
- Chống chỉ định tuyệt đối: bệnh nhân có nhiễm trùng nặng, suy hô hấp, rối loạn huyết động, thể trạng suy yếu.

- Chống chỉ định tương đối: bệnh nhân nhẹ cân quá, người cao tuổi.

Hướng dẫn của Hiệp hội Apheresis Mỹ (2007) không đề cập tới chống chỉ định của gạn bạch cầu. Tuy nhiên, cần cân nhắc khi bệnh nhân có SLTC quá thấp vì gạn bạch cầu làm nặng thêm tình trạng giảm tiểu cầu. Chỉ định gạn tách bạch cầu trong bệnh LXM có thể được mô hình hóa ở sơ đồ 1.1.

Mặc dù, về kỹ thuật, gạn tách bạch cầu ở trẻ em cũng tương tự như người lớn, nhưng trên thực tế, rất ít trường hợp trẻ em được tiến hành kỹ thuật này. Các nghiên cứu chỉ dừng lại ở những báo cáo các trường hợp riêng lẻ mà

không đưa vào chỉ định chính. Nguyên nhân chính là khó khăn trong việc tiếp cận các đường tĩnh mạch, khả năng ngộ độc chất chống đông và sự mất cân bằng về thể tích dịch trong và ngoài cơ thể khi tiến hành kỹ thuật.



**Sơ đồ 1.1. Quy trình chẩn đoán và điều trị ứ trệ bạch cầu.**

(Nguồn: Rollig C., Ehninger G. (2015) [8]).

#### **1.4. HỘI CHỨNG TĂNG BẠCH CẦU TRONG BỆNH LƠ XÊ MI**

Hội chứng tăng bạch cầu khi SLBC lớn hơn 100 G/l [1]. Tuy nhiên, tăng SLBC và triệu chứng của hội chứng tăng bạch cầu có khác nhau ở các thể bệnh LXM. Hội chứng tăng bạch cầu là nguyên nhân gây ra các biến

chứng như ứ trệ bạch cầu (leukostasis), hội chứng tiêu khối u (tumor lysis syndrome), đông máu nội mạch rải rác (ĐMNMR) và có tỷ lệ tử vong cao [4], [5], [8], [60], [61].

Theo McKee và Collins, ứ trệ bạch cầu là sự tích tụ trong mạch máu các tế bào bạch cầu non ở hầu hết hay toàn bộ lòng mạch, có hoặc không có sự hiện diện của fibrin [60]. Trên lâm sàng, ứ trệ bạch cầu được chẩn đoán khi bệnh nhân mắc bệnh LXM có tăng bạch cầu và biểu hiện tổn thương hô hấp, thần kinh hay thận. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ hoặc có ứ trệ bạch cầu nhưng SLBC lại ít hơn 100 G/l [62], [63].

Ngoài ra, nhiều biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm, và X quang của ứ trệ bạch cầu không thể phân biệt được với các biến chứng khác của bệnh LXM. Hiện nay, còn có ít các tiêu chí cụ thể và đáng tin cậy để xác định và chẩn đoán ứ trệ bạch cầu, do vậy tỷ lệ tử vong của hội chứng tăng bạch cầu sẽ cao nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời [64], [65], [66].

#### **1.4.1. Dịch tễ học hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh lơ xê mi**

Tỷ lệ hội chứng tăng bạch cầu và ứ trệ bạch cầu tùy thuộc vào thể bệnh LXM và các đặc điểm di truyền, hình thái học của bệnh LXM [2]. Trong số các bệnh LXM, một số thể phân typ đặc biệt có liên quan với ứ trệ bạch cầu.

##### **\* Hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh LXM cấp dòng tủy:**

Tỷ lệ hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh LXM cấp dòng tủy ở người trưởng thành dao động từ 5% đến 20%. Nhiều nghiên cứu cho thấy trong số các phân nhóm của LXM cấp dòng tủy theo phân loại của FAB (French–American–British), LXM cấp dòng mono (M4, M5) và LXM cấp tiền tủy bào (M3) có liên quan đến hội chứng tăng bạch cầu [67], [68].

Liên quan giữa bệnh LXM cấp dòng mono và hội chứng tăng bạch cầu được báo cáo ban đầu bởi Cuttner và cs [64], những nghiên cứu tiếp theo cho thấy hội chứng tăng bạch cầu cũng xuất hiện ở các thể bệnh LXM cấp khác.

LXM cấp dòng tủy có tăng bạch cầu hạt ưa acid (M4Eo) thường kết hợp tăng bạch cầu, gan lách to và đột biến nhiễm sắc thể (NST) 16 [2]. Mặc dù, đều có hội chứng tăng bạch cầu, nhưng tỷ lệ hồi phục và sống toàn bộ của bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thể M4Eo tốt hơn so với các thể khác. Yếu tố di truyền có vai trò tiên lượng hơn là so với tăng SLBC đơn thuần [67], [68].

Nhiều nghiên cứu đã cố gắng tìm hiểu mối liên quan giữa tăng bạch cầu và NST với giả thuyết rằng đột biến di truyền có thể đóng vai trò trong việc làm tăng SLBC. Nghiên cứu 160 bệnh nhân mắc bệnh LXM cấp dòng tủy, De Santis và cs. (2013) nhận thấy có tần số đột biến phân tử cao hơn (NPM1, FLT3-ITD, và MLL-PTD) ở nhóm bệnh LXM cấp có tăng bạch cầu. Tuy nhiên, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi kiểm tra từng đột biến riêng lẻ [66]. Nhưng một số nghiên cứu khác lại thấy có sự liên quan giữa đột biến của gen FLT3 và hội chứng tăng bạch cầu [2].

**\* Hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh LXM cấp dòng lympho:**

Tỷ lệ hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh LXM cấp dòng lympho dao động từ 10% đến 30%. Các nghiên cứu cho thấy có mối liên quan rõ ràng và cụ thể hơn giữa hội chứng tăng bạch cầu và các phân typ miễn dịch và gen của của bệnh LXM cấp dòng lympho. Các nhiễm sắc thể t(4; 11) và t(9; 22) (NST Philadelphia dương tính trong bệnh LXM cấp dòng lympho) có liên quan đến hội chứng tăng bạch cầu và tiên lượng xấu. Một số bất thường NST khác cũng liên quan đến hội chứng tăng bạch cầu là t(1, 19) [69], [70], [71].

**\* Hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh LXMKDH:**

Mặc dù các bệnh nhân mắc bệnh LXMKDH thường có hội chứng tăng bạch cầu với SLBC >100 G/l, nhưng hiếm khi gặp triệu chứng ú trệ bạch cầu và hầu hết ú trệ bạch cầu xảy ra ở giai đoạn tăng tốc hoặc chuyển cấp của bệnh LXMKDH. Điều này là do các bạch cầu trong bệnh LXMKDH thường là các bạch cầu trung tính [2], [72].



**\* Hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh LXM kinh dòng lympho:**

Trong bệnh LXM kinh dòng lympho cũng thường gặp hội chứng tăng bạch cầu với SLBC >100 G/l, nhưng hiếm khi thấy các triệu chứng và dấu hiệu ứ trệ bạch cầu [73], [74], [75].

**1.4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh lơ xê mi**

SLBC cao có thể gây ra 3 biến chứng chính: ĐMNMR, hội chứng tiêu khối u và ứ trệ bạch cầu [8], [70], [71], [72], [73], [74].

**1.4.2.1. Đông máu nội mạch rải rác**

ĐMNMR được đặc trưng bởi sự kích hoạt hệ thống đông máu, hậu quả tạo và lắng đọng fibrin, huyết khối vi mạch ở nhiều cơ quan dẫn tới tắc mạch và xuất huyết do giảm các yếu tố đông máu [2], [8], [57].

**1.4.2.2. Hội chứng tiêu khối u**

Hội chứng tiêu khối u là một bệnh cảnh lâm sàng xảy ra do sự tan vỡ các tế bào ác tính của khối u trong cơ thể, liên quan đến việc điều trị tiêu diệt tế bào ác tính bằng thuốc nội tiết tố, hóa chất hay tia xạ. Hội chứng tiêu khối u có thể xảy ra một cách tự phát trước khi tiến hành điều trị ở các bệnh lý huyết học ác tính. Hội chứng tiêu khối u là một biến chứng nặng trong điều trị bệnh ung thư và huyết học có thể gặp ở mọi lứa tuổi [2], [8], [74], [75].

Biểu hiện lâm sàng đặc trưng của hội chứng tiêu khối u là tình trạng tăng acid uric máu, tăng kali máu, tăng phosphat máu, giảm calci máu và suy thận cấp. Tăng kali máu gây rối loạn cảm giác, mệt, rối loạn nhịp tim. Giảm calci máu gây rối loạn cảm giác, cơn tetani, dấu hiệu Chvostek và Trousseau, mệt mỏi, co rút cơ, co thắt phế quản, co giật, trụy tim mạch [2], [8], [74], [75].

**1.4.2.3. Ứ trệ bạch cầu**

Đa số nghiên cứu cho rằng khi SLBC ở các bệnh nhân LXM vượt quá 100 G/L thì xuất hiện nguy cơ tắc mạch trên lâm sàng [76], [77], [78], [79].

Nếu SLBC vượt quá 150 G/L thì độ nhớt máu tăng lên đáng kể [80], [81], [82], [83].

Uz B. (2015) và nhiều tác giả cho rằng ngưỡng tăng SLBC gây ra triệu chứng ứ trệ bạch cầu khác nhau ở các thể bệnh LXM [63]. Triệu chứng ứ trệ bạch cầu gặp nhiều hơn ở bệnh LXMKDHD và LXM cấp dòng lympho [80], [84], [85], [86], [87]. (bảng 1.1).

**Bảng 1.1. Ngưỡng tăng SLBC gây triệu chứng ứ trệ bạch cầu ở một số thể bệnh lơ xê mi.**

LXM		Ngưỡng tăng SLBC	Tác giả
LXMKDHD		>200 G/l	Bruserud và cs. [80]
LXM cấp dòng tủy	M4Eo	>100 G/l	Schwartz J. và cs. [21]
	M5a	>100 G/l	Schwartz J. và cs. [21]
	APL	>10 G/l	Ganzel và cs. [3]
LXM cấp dòng lympho		>400 G/l	Schwartz J. và cs. [21]
LXM kinh dòng lympho		>1.000 G/l	Ganzel C. và cs. [3]

Novotny và cs. (2005) [88], Picirillo và cs. (2009) [89] đã xây dựng các tiêu chí đánh giá mức độ ứ trệ bạch cầu, bao gồm: không có ứ trệ bạch cầu, ứ trệ bạch cầu mức độ nhẹ, mức độ vừa và mức độ nặng.

Ứ trệ bạch cầu trong LXM biểu hiện bằng các triệu chứng ở các mức độ khác nhau [90], [91], [92].

**\* Ứ trệ bạch cầu ở hệ thần kinh trung ương:**

Bệnh nhân có các biểu hiện sau [93], [94], [95], [96]:

(1) Mức độ nhẹ: đau đầu, chóng mặt, ù tai nhẹ;

(2) Mức độ nặng hơn: nhìn mờ, ù tai nặng hơn nhưng vẫn nghe được, trả lời nhầm lẫn, ngủ gà;

(3) Mức độ cao nhất xảy ra khi có tắc mạch thực sự: mất thị lực hoặc thính lực, mê sảng, bất tỉnh; phù tĩnh mạch võng mạc, chảy máu võng mạc, chảy máu nội sọ.

**\* *Ứ trệ bạch cầu ở hệ hô hấp:***

Bệnh nhân có biểu hiện của khó thở tăng dần, khó thở cả khi nghỉ ngơi, kèm theo rối loạn nhịp thở, giảm nồng độ oxy máu, bệnh nhân có thể phải thở hỗ trợ bằng oxy. Chụp phim X quang thường thấy các các vùng mờ không đều, lan toả và không có ranh giới rõ rệt ở cả 2 phế trường [77], [97], [98].

Alcalay D. (1988) mô tả một bệnh nhân nam 50 tuổi mắc bệnh LXM kinh dòng lympho có SLBC 600 G/l bị suy hô hấp, suy tim, sốc nội độc tố và vô niệu. Cận lâm sàng thấy gan lách to, giảm oxy máu và thâm nhiễm phế nang. Khi gan tách và loại bỏ được 10,1 G/l bạch cầu thấy các triệu chứng lâm sàng được cải thiện sau 48 giờ. Các tác giả cho rằng gan tách bạch cầu là phương pháp điều trị giai đoạn cấp của LXM kinh lympho có ứ trệ bạch cầu [97].

**\* *Ứ trệ bạch cầu ở lách:***

Tại lách biểu hiện của hội chứng tăng bạch cầu hay gặp nhất trong LXMKDH. Thường thấy các cơn đau lách, từ đau âm ỉ cho đến đau dữ dội do nhồi máu lách, thậm chí vỡ lách. Siêu âm doppler lách có thể thấy tình trạng tắc mạch.

**\* *Ứ trệ bạch cầu ở dương vật:***

Ứ trệ bạch cầu gây tắc tĩnh mạch dương vật: dương vật cương cứng đau dữ dội, đau không giảm khi dùng thuốc giảm đau không steroid [7], [99].

**\* *Ứ trệ bạch cầu ở các cơ quan khác:***

- Ứ trệ bạch cầu gây tắc mạch ở chi: sưng đau, siêu âm có thể thấy cục nghẽn mạch [7], [100], [101].

- Ú trệ bạch cầu ở tim gây nhồi máu cơ tim [101], [102], [103]: Cohen Y. và cs. (2002) báo cáo 01 trường hợp bệnh nhân 56 tuổi LXM cấp dòng tủy có hội chứng tăng bạch cầu (316 G/l) có triệu chứng nhồi máu cơ tim cấp tính. Sau gạn tách bạch cầu, bệnh nhân ổn định huyết động và phục hồi nhanh chóng [102]. Nguyen X. D. và cs. (2011) thông báo 01 bệnh nhân nam, 73 tuổi mắc bệnh máu ác tính nhồi máu cơ tim do ú trệ bạch cầu có các triệu chứng: mệt mỏi, đau ngực, SLBC 630 G/l, điện tâm đồ thấy ST chênh, tăng troponin và creatinine kinase. Gạn tách bạch cầu bằng máy Spectra hàng ngày trong 3 ngày thấy SLBC giảm xuống còn 174 G/l (giảm 72%). Sau chu kỳ gạn tách bạch cầu thứ hai, bệnh nhân được điều trị bằng vincristine, cyclophosphamide, prednisolone và hồi phục [103].

- Ú trệ bạch cầu gây huyết khối tĩnh mạch thận [104], [105], [106], [107]: Murray J. C. (1996) [104] mô tả một bệnh nhi (17 tháng tuổi) LXM cấp dòng tủy thể M4 bị huyết khối tĩnh mạch thận với SLBC cao 103 G/l (đái ra máu, tăng huyết áp tâm thu, một bên thận to, lưu lượng dòng máu tĩnh mạch qua thận kém).

**\* Ú trệ bạch cầu làm tăng tỷ lệ tử vong và làm giảm thời gian sống toàn bộ:**

Ú trệ bạch cầu làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân có SLBC cao và nguyên nhân tử vong là do hiện tượng ú trệ bạch cầu tại phổi và não. Đa số bệnh nhân LXMKDH có SLBC cao trên 100 G/l. Tuy nhiên, xu hướng chịu đựng tình trạng tăng bạch cầu tốt hơn nhóm bệnh nhân LXM cấp dòng tủy, tỷ lệ biến chứng tắc mạch cũng thấp hơn. Trong giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp thì tỷ lệ gặp các triệu chứng ú trệ bạch cầu ở phổi tăng lên do tăng các tế bào blast có kích thước lớn [108], [109], [110], [111], [112].

Bunin N. J. và cs. (1985) nghiên cứu 234 bệnh nhân có SLBC cao hơn 100 G/l thấy tỷ lệ tử vong sớm của nhóm LXM cấp dòng tủy cao hơn nhóm LXM cấp dòng lympho (23% so với 5%). Tỷ lệ tử vong tăng khi SLBC tăng

đặc biệt ở nhóm LXM cấp dòng tủy có SLBC trên 300 G/l ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ xuất huyết não ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy cao hơn nhóm LXM cấp dòng lympho (11% so với 1,2%) [105].

Lester T. J. và cs. (1985) nghiên cứu 43 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có SLBC tăng cao  $> 100$  G/l thấy trung vị thời gian sống của các bệnh nhân không có ứ trệ bạch cầu (10,8 tháng;  $n = 21$ ) và bệnh nhân có tổn thương hệ thần kinh trung ương nhưng không ứ trệ bạch cầu ở phổi (15,4 tháng;  $n = 7$ ) nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân ứ trệ bạch cầu ở phổi (0,2 tháng;  $n = 15$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Như vậy, ứ trệ bạch cầu ở phổi là yếu tố tiên lượng xấu ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy [106].

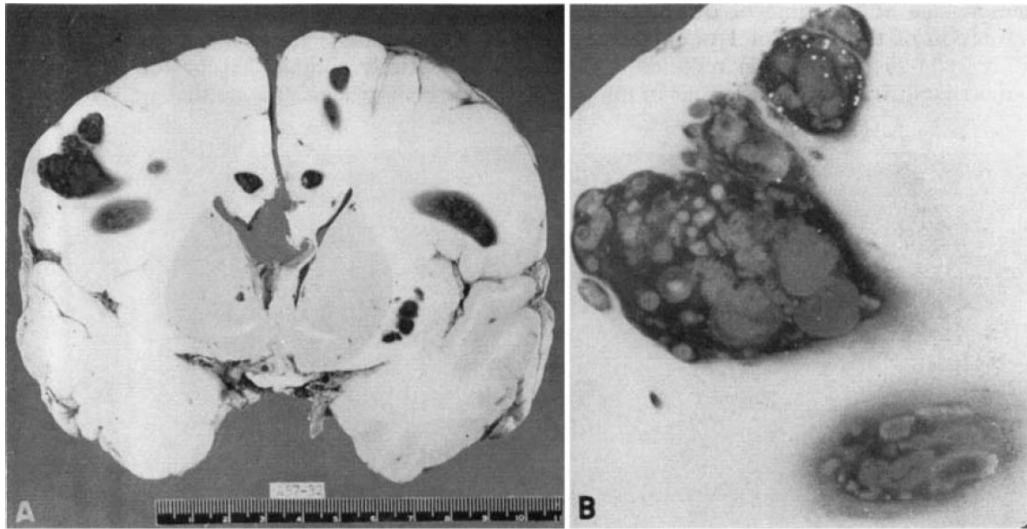
Daver N. và cs. (2015) nghiên cứu 242 bệnh nhân LXM cấp tiền tủy bào (29 bệnh nhân: 12% có SLBC  $\geq 50$  G/l; trung bình SLBC là 85,5 G/l) thấy giảm tỷ lệ sống không bệnh 3 năm (69% so với 80%,  $p = 0,057$ ) và tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm (74% so với 92%;  $p = 0,2$ ) ở nhóm tăng bạch cầu [65].

Thapa N. và cs. (2018) hồi cứu 14 bệnh nhân mắc bệnh LXM cấp dòng lympho và 5 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được gạn tách bạch cầu thấy thời gian sống thêm trung bình ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 1,5 năm và LXM cấp dòng lympho là 6,5 năm [42].

### **1.4.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh và cơ chế bệnh sinh của hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh lơ xê mi**

#### ***1.4.3.1. Đặc điểm giải phẫu bệnh***

Năm 1960, Freireich là một trong những người đầu tiên thấy tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân LXM có SLBC cao do tai biến mạch máu não. Giải phẫu tử thi cho thấy hình ảnh mô học đặc trưng bởi các u tế bào bạch cầu ác tính quanh chỗ chảy máu. Một hình ảnh quan sát vi thể khác được đặt tên là “leukostasis” (ứ trệ bạch cầu) với hình ảnh các tế bào bạch cầu ác tính vón cục (ảnh 1.1) [113].



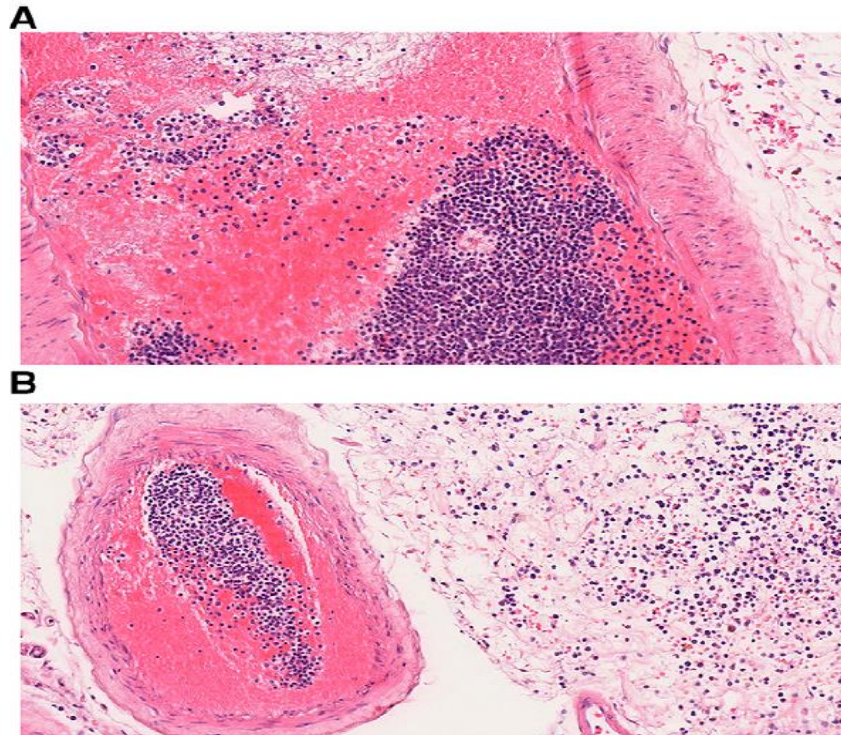
**Ảnh 1.1. Xuất huyết não ở bệnh nhân LXM cấp có SLBC >300 G/l.**

(A. Xuất huyết đa ổ ở chất trắng; B. Khối bạch cầu ở vùng xuất huyết).

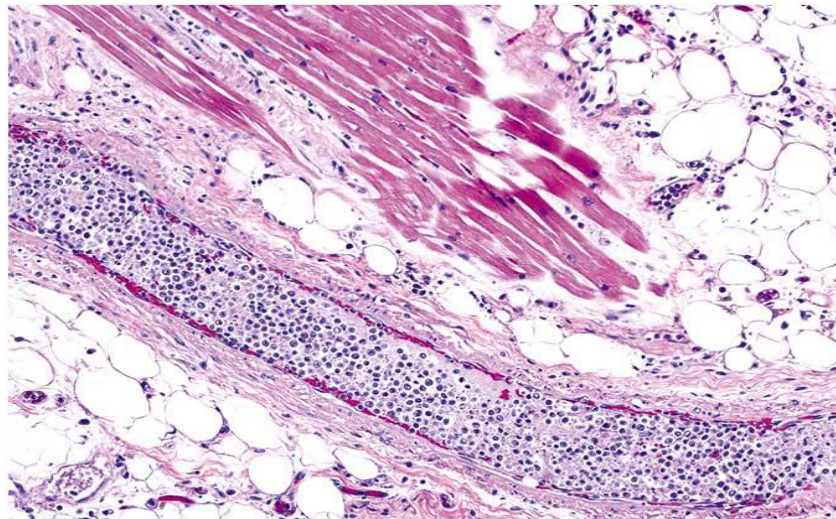
(Nguồn: Freireich E, Thomas L, Ri E, et al., 1960, [113]).

Nghiên cứu giải phẫu tử thi cho thấy các tế bào blast “kết dính” với nhau gặp nhiều ở não, phổi và tim [2], [114]. Nghiên cứu của Ali A. M. và cs. (2016) ở bệnh nhân tử vong do ú trệ bạch cầu thấy có nhiều bạch cầu chưa trưởng thành ở động mạch màng não dẫn đến giảm lưu lượng máu và hình thành huyết khối với các sợi fibrin, hồng cầu và bạch cầu (ảnh 1.2) [2].

Thornton K. A. và cs. (2007) [114] đã gặp 01 bệnh nhân nam 59 tuổi, LXM cấp dòng tủy đau bụng đột ngột ở vùng trên bên trái, sốt nhẹ và khó thở. SLBC khi vào viện là 15,9 G/l, 60% là monoblasts. Trong 24 giờ tiếp theo, SLBC tăng từ 29 G/l lên 102,34 G/l và số lượng monoblast tăng từ 5,51 G/l lên 55,274 G/l, mặc dù đã được điều trị cyclophosphamide. Tình trạng thiếu oxy máu của bệnh nhân ngày càng trầm trọng được thông khí nhân tạo, nhưng tình trạng ngày càng nặng hơn và tử vong. Giải phẫu bệnh thấy ú trệ bạch cầu và huyết khối do bạch cầu ở nhiều cơ quan, bao gồm: tim, phổi, tuyến thượng thận, gan, lách và động mạch vành phải được hiển thị (ảnh 1.3).



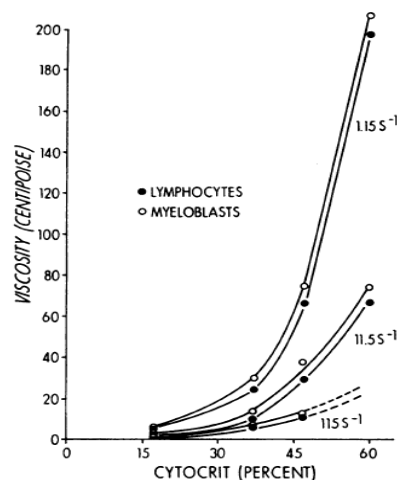
**Ảnh 1.2. Kết quả mô bệnh học ứ trệ bạch cầu ở não của bệnh nhân  
LXM cấp dòng tủy (HE x 200)**  
(Nguồn: Ali A. M. và cs., 2016 [2]).



**Ảnh 1.3. Hình ảnh bạch cầu kết dính vào thành mạch máu  
của tim gây tắc mạch**  
(Nguồn: Thornton K. A. và cs., 2007 [114]).

### 1.4.3.2. Cơ chế bệnh sinh

Năm 1973, Lichtman nghiên cứu trên thực nghiệm thấy khi dung tích của bạch cầu non tăng 12-15 ml/dl thì độ nhớt của dung dịch bạch cầu tăng đáng kể [115]. Các tế bào blast có kích thước lớn hơn các tế bào bạch cầu bình thường (các tế bào lymphocyt bình thường có thể tích là  $190-250 \mu\text{m}^3$ , lymphoblast là  $250-350 \mu\text{m}^3$ , myeloblast là  $350-450 \mu\text{m}^3$ ), kết hợp với số lượng các tế bào tăng nên dẫn đến tăng dung tích bạch cầu. Các myeloblast có kích thước gấp đôi các lymphoblast, do đó số lượng các tế bào non dòng lympho cần phải nhiều gấp đôi số lượng các tế bào non dòng tủy thì mới gây tăng dung tích bạch cầu. Vì vậy, tỷ lệ ứ trệ bạch cầu ở LXM cấp dòng tủy cao hơn dòng lympho. Tuy nhiên, để tăng được dung tích của bạch cầu non đến 12-15 ml/dl thì cần số lượng myeloblast ở máu ngoại vi là 300- 450 G/l và số lượng lymphoblast trên 600 G/l. Hiện tượng này ít gặp trên lâm sàng trong khi ứ trệ bạch cầu vẫn xảy ra khi SLBC thấp hơn nhiều. Vì vậy, thay đổi độ nhớt máu toàn phần chỉ đóng vai trò nhỏ trong hội chứng này (sơ đồ 1.2).



**Sơ đồ 1.2. Liên quan giữa dung tích của bạch cầu và độ nhớt của máu.**

(Nguồn: Lichtman M. A., 1973; [70]).

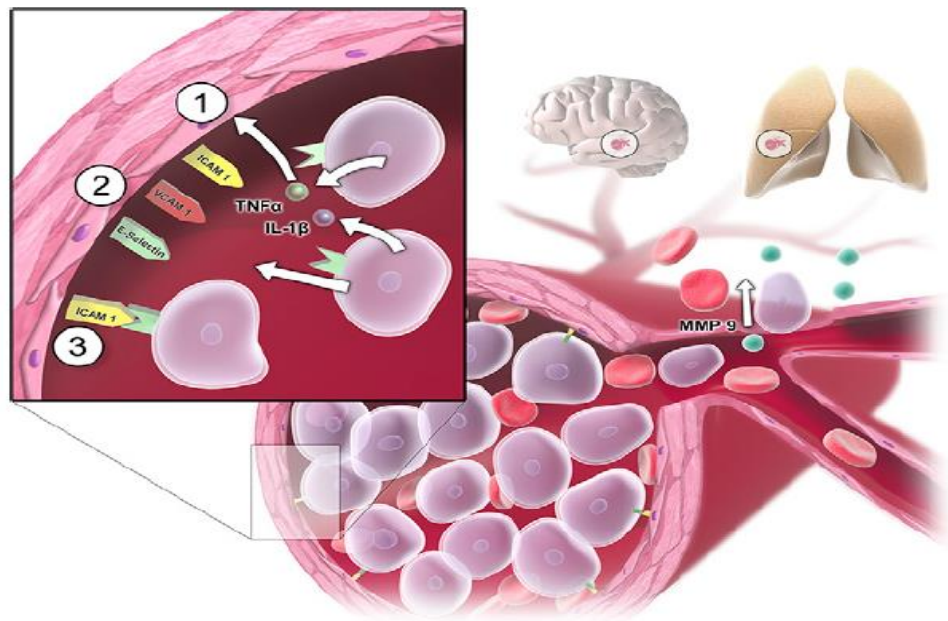
Nghiên cứu của Stucki [116] cho thấy có sự tương tác giữa tế bào blast và tế bào nội mạc dẫn đến tổn thương thành mạch và chảy máu. Các nghiên



cứu gần đây đã phát hiện các thụ thể (receptor) kết dính trên bề mặt tế bào blast gồm: CD11, CD18, CD29, CD49, CD54, L-selectin. Đồng thời cũng phát hiện các phân tử kết dính (adhesion molecule) đặc hiệu ở các tế bào nội mạc: CD54, CD62, CD106.

Cũng theo Stucki các tế bào blast có khả năng tiết ra yếu tố hoại tử u (TNF- $\alpha$ ), IL1 gây hoạt hoá tế bào nội mạc. Số lượng tế bào blast gắn vào tế bào nội mạc tăng từ 7-31 lần khi có mặt của TNF- $\alpha$ . Kết quả là bạch cầu dễ dàng dính vào tế bào nội mạc, hoạt hoá tế bào nội mạc và huy động kết dính các tế bào bạch cầu non khác. Đồng thời các cytokin IL-1, IL-6, INF- $\alpha$  có vai trò quan trọng trong việc bộc lộ yếu tố tổ chức trên tế bào nội mạc làm tăng nguy cơ phát động quá trình đông máu tại chỗ gây tình trạng rối loạn đông máu (RLDM) [116].

Theo Rollig C. và cs. (2015) [8] các myeloblasts gây tắc mạch ở hệ thống vi tuần hoàn. Ban đầu là sự tắc nghẽn cơ học, các myeloblasts sẽ bám dính vào tế bào nội mô và kích thích các thụ thể bám dính của tế bào nội mô biểu lộ E-selectin, P-selectin, ICAM-1 và VCAM -1. Myeloblast có thể thúc đẩy sự gắn kết của chúng với các tế bào nội mạc mạch máu chưa hoạt hóa bằng cách tiết ra yếu tố hoại tử khối u- TNF- $\alpha$ , interleukin- 1 $\beta$  (IL-1beta) hoặc các yếu tố kích thích bổ sung (từ bước 1 đến bước 3). Các biến đổi sau khi kích hoạt màng tế bào nội mô sẽ làm mất sự toàn vẹn của thành mạch máu, thay đổi kiểu hình của tế bào nội mô thành mạch từ chống huyết khối đến thuận lợi cho hình thành huyết khối [40]. Tổn thương các tế bào nội mạc mạch máu dẫn đến các myeloblast di tản ra ngoài thành mạch và gây vi xuất huyết. Sự xâm lấn vào mô của các myeloblast tạo ra các metalloproteinase (MMP, đặc biệt là MMP-9) biểu lộ trên bề mặt tế bào và bài tiết vào khoảng trung gian của các tế bào (hình 1.6).



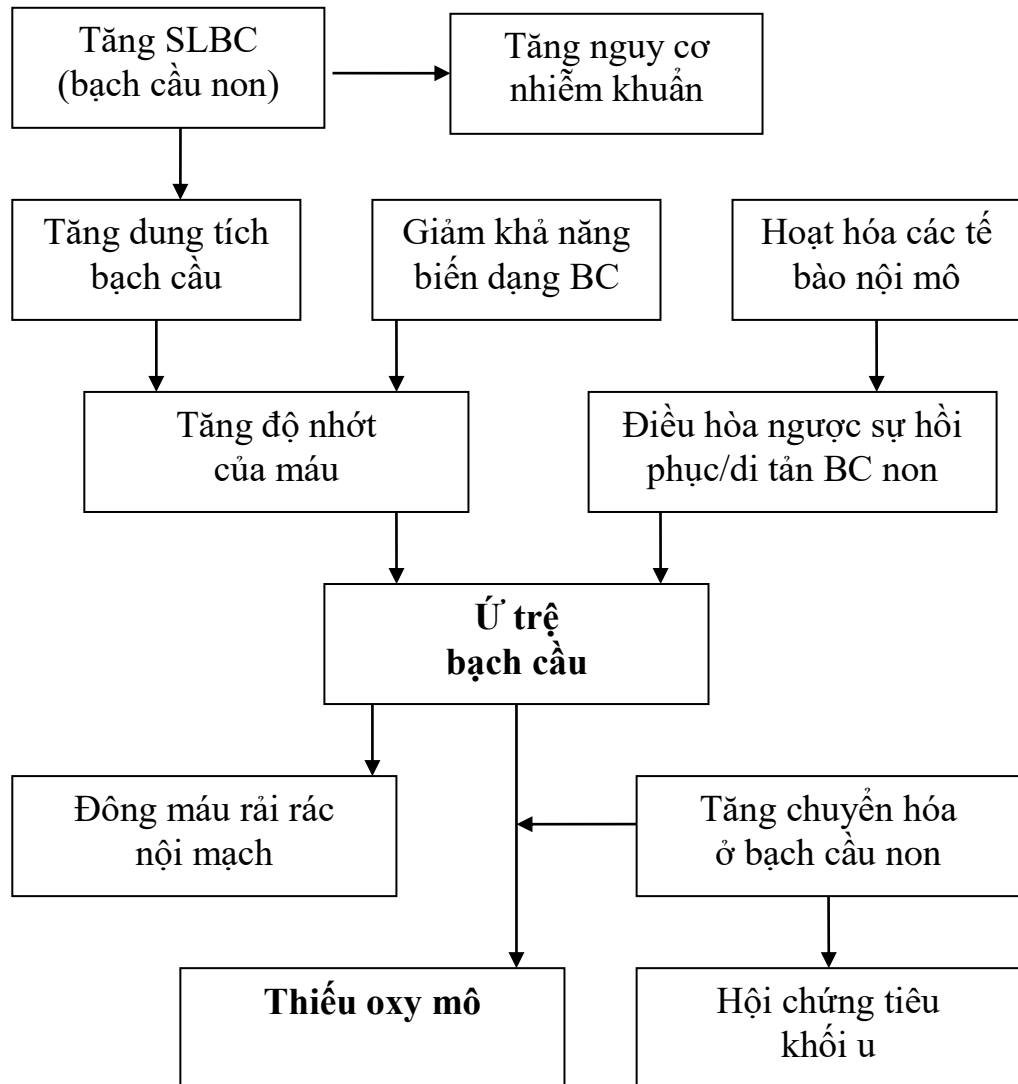
Hình 1.6. Cơ chế bệnh sinh trong úr trệ bạch cầu.

(Nguồn: Rollig C., Ehniger G. (2015) [8]).

Bên cạnh hiện tượng tắc mạch, úr trệ bạch cầu còn gây hiện tượng chảy máu. Hiện tượng chảy máu do úr trệ bạch cầu là sự kết hợp của hai hiện tượng: 1) Sự xâm nhập trực tiếp và làm thủng thành mạch của các tế bào blast; (2) Tổn thương thành mạch máu nhỏ do giảm oxy và tăng độ nhớt.

Theo Ali A. M. và cs. (2016) [2] thiếu máu cục bộ sẽ làm tăng quá trình trao đổi chất ở bạch cầu non đang phân chia. Điều này lý giải cho hiện tượng tỷ lệ úr trệ bạch cầu ở những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (có hoạt động phân bào cao) nhiều hơn so với LXM kinh dòng lympho. Như vậy, hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh LXM gây ra hai biến chứng tắc mạch và xuất huyết. Hậu quả cuối cùng là các cơ quan bị thiếu máu, thiếu oxy (đặc biệt là não và phổi) dẫn đến tỷ lệ tử vong cao.

Cũng có nghiên cứu đưa ra giả thuyết rằng tình trạng thiếu oxy ở mô là cơ chế sinh lý bệnh chủ yếu của úr trệ do bạch cầu. Tuy nhiên, cơ chế đằng sau của sự thiếu oxy mô chưa được hiểu biết rõ ràng [2], [117], [118], [119], [120] (sơ đồ 1.3).



**Sơ đồ 1.3. Cơ thiếu oxy mô do ứ trệ bạch cầu.**

(Nguồn: Ali A. M. et al. (2016), [2]).

#### 1.4.4. Điều trị hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh lơ xê mi

Theo Majhail N. S. và cs. (2004) [111], 5- 30% bệnh nhân LXM có hội chứng tăng bạch cầu (>100 G/l) và triệu chứng ứ trệ bạch cầu cần được điều trị cấp cứu để dự phòng suy hô hấp hoặc xuất huyết não. Những bệnh nhân này cần được hóa trị liệu và gạn tách bạch cầu sớm [121], [122]. Các phương pháp điều trị hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh LXM bao gồm hóa trị liệu, gạn tách bạch cầu, steroid và xạ trị não [123], [124], [125].

#### ***1.4.4.1. Hoá trị liệu***

Hydroxyurea là thuốc thường được sử dụng để làm giảm SLBC. Liều dùng: 50- 100 mg/kg/ngày, thuốc có thể làm giảm 50% SLBC trong khoảng 24 – 48 giờ. Tuy nhiên, do tiêu hủy một lượng lớn tế bào máu ác tính thuốc có thể gây hội chứng tiêu khối u và ảnh hưởng đến chức năng gan thận [120], [121], [122].

Basade M. và cs. (1995) điều trị LXM cấp dòng lympho có SLBC >100 G/l bằng hydrat hóa đường tĩnh mạch, kiểm hóa nước tiểu và sử dụng allopurinol thấy không có biến chứng nguy hiểm đến tính mạng, SLBC giảm trung bình 81,51% (từ 66- 98,8%) trong 36 giờ (từ 12- 60 giờ) từ khi vào viện. Không có trường hợp nào thất bại hoặc phải điều trị các biến chứng liên quan. Các tác giả cho rằng đây là một phương pháp điều trị tăng bạch cầu an toàn, tránh được chiếu xạ, gạn tách bạch cầu và trao đổi máu [118].

Chen K. H. và cs. (2014) điều trị cho 17 trẻ em (7,4 tuổi: 0- 16 tuổi) LXM cấp dòng tủy có SLBC  $\geq$ 100 G/l (trung bình 177 G/l: 117- 635 G/l) bằng hóa trị liệu và không thực hiện gạn tách bạch cầu. Thời gian từ khi nhập viện đến khi điều trị hóa chất là 4,5 giờ (khoảng 2- 72 giờ) ở bệnh nhân có tăng bạch cầu và 13 giờ (khoảng 2- 120 giờ) ở những bệnh nhân không tăng bạch cầu. 7/17 bệnh nhân (41%) có một hoặc nhiều biến chứng sớm trước hoặc trong 2 tuần đầu của hóa trị liệu. 15/16 bệnh nhân được điều trị đạt được sự lui bệnh hoàn toàn (LBHT) (93,8%), tương đương với những người không có tăng bạch cầu (98,2%,  $p= 0,33$ ) [119].

Mamez A. C. và cs. (2016) nghiên cứu 160 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (SLBC là 120 G/L: từ 50- 450 G/l) thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở nhóm điều trị hydroxyurea trước khi dùng hóa trị liệu (107 bệnh nhân) thấp hơn so với nhóm hóa trị liệu khẩn cấp ( $n= 53$ ) (34% so với 19%,  $p= 0,047$ ), kể cả sau khi điều chỉnh theo tuổi ( $p<0,01$ ) và SLBC ban đầu ( $p<0,02$ ).

Không thấy khác biệt giữa về sự biến động SLBC và thời gian sống không bệnh ( $p < 0,08$ ). Như vậy, điều trị hydroxyurea trước khi hóa trị là một chiến lược an toàn, hiệu quả để làm giảm tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có tăng bạch cầu [121].

#### **1.4.4.2. Xạ trị não**

Xạ trị não và võng mạc được sử dụng để điều trị các bệnh nhân ứ trệ bạch cầu ở hệ thần kinh trung ương. Phương pháp này có thể làm giảm SLBC ở hệ thần kinh trung ương, trong khi đó phương pháp hóa trị liệu không thể đạt được hiệu quả tối ưu. Tuy nhiên, còn có ít dữ liệu khoa học về vai trò và ảnh hưởng của xạ trị não đến kết quả điều trị. Do đó, xạ trị não không được coi là phương pháp tiếp cận đầu tiên để điều trị tăng bạch cầu [123].

#### **1.4.4.3. Steroid**

Một số nghiên cứu cho thấy kết hợp dexamethasone với hóa trị liệu sẽ cải thiện được chức năng hô hấp ở bệnh nhân LXM cấp dòng mono bị suy hô hấp cần phải thông khí nhân tạo. Dexamethasone ức chế sự điều hòa ngược của các phân tử bám dính ở bạch cầu và tế bào nội mô (selectin, VCAM-1, thụ thể IL-8, CD-18) [2], [124].

Azoulay É. và cs. (2012) nghiên cứu ở những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thể M5 có suy hô hấp thấy tỷ lệ tử vong ở khoa hồi sức ở những bệnh nhân được điều trị dexamethason với liều 10 mg/6 giờ cho đến khi giảm SLBC (20%;  $n = 20$ ) ít hơn so với nhóm không được điều trị dexamethason (50%;  $n = 20$ ;  $p = 0,04$ ) và suy hô hấp cũng ít hơn (50% so với 80%,  $p = 0,07$ ). Các tác giả cho rằng ở những bệnh nhân LXM cấp thể M5 được bổ sung dexamethasone vào hóa trị liệu là có hiệu quả và an toàn [124].

#### **1.4.4.4. Gạn bạch cầu**

Gạn bạch cầu giúp làm giảm nhanh chóng SLBC sau mỗi lần gạn. Bên cạnh đó nhờ việc loại bỏ nhanh chóng các tế bào non đang lưu hành trong

lòng mạch máu nên các tế bào ở vị trí ngoài mạch và vi tuần hoàn sẽ di chuyển vào khoảng trống trong lòng mạch làm giảm nguy cơ kết dính tại vi mạch [126], [127]. Gạn bạch cầu cũng làm giảm hội chứng tiêu khối u đặc biệt là khi bệnh nhân điều trị hoá chất. Có thể tiến hành gạn bạch cầu trong các trường hợp chống chỉ định và hạn chế dùng hoá trị liệu như phụ nữ mang thai và người suy chức năng gan thận [128], [129], [130].

Các nghiên cứu từ những năm 1970 cho thấy với việc dùng máy tách tế bào tự động thì thể tích máu xử lý lớn mà không phải bù thể tích tuần hoàn, đồng thời cũng không có các biểu hiện của ngộ độc các chất chống đông. Thể tích máu xử lý khoảng 8-10 lít (tương đương 2 lần thể tích máu của một người lớn trung bình) được coi là hiệu quả cho mỗi lần gạn tách [11]. Lichtman (1973) cho rằng hiệu quả giảm SLBC trung bình cho mỗi lần gạn dao động từ 20% - 60% [115].

Theo Lowenthal (1975), sau khi gạn tách bạch cầu nhiều lần cho bệnh nhân, SLBC giảm xuống dưới 150 G/l thì các triệu chứng lâm sàng của tắc mạch giảm rõ rệt [83]. Nowacki P. và cs. (2002) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh ở 143 bệnh nhân tử vong do LXM cấp dòng tủy, LXMKDH và LXM cấp dòng lympho với ngưỡng “giai đoạn kịch phát” (giảm SLTC <25 G/l và tăng bạch cầu >100 G/l) thấy nguy cơ tử vong rất cao trong giai đoạn kịch phát vì tăng bạch cầu non là yếu tố hiệp lực mạnh với giảm SLTC gây xuất huyết não. Ở giai đoạn này nên điều trị tích cực: gạn bạch cầu và truyền tiểu cầu, không nên truyền máu để tránh tăng độ nhớt của máu, vốn đã cao do tăng bạch cầu [130].

Nghiên cứu của Bug và cs. (2007) trên 53 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (1995- 2005) thấy ứ trệ bạch cầu ở phổi của nhóm có gạn tách thấp hơn nhóm không gạn tách, creatinin và LDH ở nhóm có gạn thấp hơn nhóm không gạn tách [14].

Theo Abla O. và cs. (2016) [93] hội chứng tăng bạch cầu ở trẻ em mắc bệnh LXM cấp dòng lympho và LXM cấp dòng tủy có liên quan đến tỷ lệ tử vong sớm. Trong 12 năm, các tác giả đã gặp 84/634 (13%) bệnh nhân LXM cấp dòng lympho và 18/143 (12,5%) bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có hội chứng tăng bạch cầu. Gạn tách bạch cầu được thực hiện ở 18 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho và 12 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy. Tổn thương thần kinh do hội chứng tăng bạch cầu là 7,1% ở bệnh nhân LXM cấp dòng lympho và 22,2% ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy. Tổn thương hô hấp xuất hiện ở 19% bệnh nhân LXM cấp dòng lympho và 22,2% bệnh nhân LXM cấp dòng tủy. Sau khi gạn tách bạch cầu, tổn thương thần kinh được cải thiện, ngoại trừ những bệnh nhân có SLBC rất cao ( $>650$  G/l ở nhóm LXM cấp dòng lympho và  $>400$  G/l ở nhóm LXM cấp dòng tủy). Gạn tách bạch cầu đã cải thiện triệu chứng hô hấp ở một số bệnh nhân và không ảnh hưởng đến hóa trị liệu.

Ở Việt Nam, Nguyễn Hà Thanh (2003) điều trị cho 40 bệnh nhân LXMKDH giai đoạn mạn tính bằng hydroxyurea đơn thuần và phối hợp với gạn tách bạch cầu thấy triệu chứng tắc mạch trên lâm sàng được cải thiện rõ rệt trong vòng 24 giờ sau khi gạn tách bạch cầu. Các bệnh nhân có đau lách đều mất triệu chứng này nhanh chóng sau khi gạn tách bạch cầu. Tuy nhiên, biểu hiện thần kinh còn tồn tại khá lâu sau khi gạn tách bạch cầu. Như vậy, tổn thương thần kinh do hội chứng bạch cầu cao là rất nghiêm trọng và hồi phục kém. Đây là một lý do nữa cho thấy nên điều trị tích cực bằng gạn tách bạch cầu để nhanh chóng giảm SLBC ở các bệnh nhân có nguy cơ tắc mạch do bạch cầu cao [7].

Lê Phương Anh (2008) nghiên cứu 40 bệnh nhân LXMKDH và 14 bệnh nhân LXM cấp có SLBC cao được điều trị gạn bạch cầu bằng máy Cobe - Spectra thấy cả hai nhóm đều có sự cải thiện đáng kể về biểu hiện cơ năng: 50% bệnh nhân hết triệu chứng đau đầu và nôn. Tỷ lệ bệnh nhân có triệu

chứng đau lách giảm đáng kể từ 35% xuống còn 12,5% ( $p < 0,05$ ). Các triệu chứng thần kinh như trả lời nhầm lẫn hết ngay sau gạn. Trong khi đó biểu hiện mất thính lực không hồi phục sau 24 giờ và cả các ngày sau đó [25].

Như vậy, tổn thương thực thể do tăng bạch cầu là rất khó hồi phục và cần thiết phải làm giảm nhanh chóng SLBC trước khi có biến chứng.

## **1.5. BỆNH TĂNG TIÊU CẦU TIÊN PHÁT**

### **1.5.1. Dịch tễ học bệnh tăng tiêu cầu tiên phát**

Bệnh TTCTP (Essential Thrombocythemia- ET) là một bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn tính đặc trưng bởi sự tăng sinh quá mức của tế bào gốc vạn năng nghiêng về dòng mẫu tiêu cầu làm tăng SLTC ở máu ngoại vi, có xu hướng xuất hiện các biến chứng của mạch máu như huyết khối, rối loạn vi mạch và xuất huyết bệnh thường gặp ở người trên 50 tuổi [131], [132], [133].

TTCTP là bệnh tương đối ít gặp (là bệnh ít gặp nhất trong hội chứng tăng sinh tủy mạn tính). Tỷ lệ mắc TTCTP là 0,6-2,5/100.000 người mỗi năm, độ tuổi hay gặp là từ 65- 70 tuổi. Hiếm gặp ở trẻ em hơn, tỷ lệ mắc ở trẻ là 0,09/100.000 [131], [132], [133], [134].

Trần Quý Phương Linh (2012) nghiên cứu 127 bệnh nhân có SLTC  $\geq 500$ G/L thấy tuổi trung bình là 52,9, tỷ lệ nam/nữ: 53,5/46,5; bệnh nhân có SLTC từ 500- 999 G/L chiếm tỷ lệ cao (84,3%). Tăng tiêu cầu thứ phát chiếm tỷ lệ cao (81,9%), thường gặp nhất là nhiễm trùng (36,2%), nhiễm trùng kết hợp hậu phẫu (22%), bệnh lý ác tính ngoài màng tủy (19,7%). Với SLTC từ 500- 999 G/L, nhóm tăng tiêu cầu thứ phát (91,6%) nhiều hơn 10,5 lần so với TTCTP; khi SLTC từ  $>1000$ G/L, nhóm TTCTP (70%) nhiều hơn 2,4 lần so với nhóm nguyên nhân thứ phát,  $p < 0,006$  [134].

### **1.5.2. Cơ chế bệnh sinh của bệnh tăng tiêu cầu tiên phát**

Cũng như các bệnh máu ác tính khác, người ta đề cập đến một số yếu tố có thể làm tăng khả năng mắc bệnh như: tiền sử có tiếp xúc với hóa chất độc



hại (chì, saponin, benzen,...) tia phóng xạ, chất thải hạt nhân... Nhưng theo đa số tác giả nguyên nhân gây bệnh còn chưa rõ ràng.

Trong một số nghiên cứu in vitro người ta nhận thấy các tế bào tiền thân dòng mẫu tiểu cầu ở bệnh nhân TTCTP có thể biệt hóa một cách tự phát thành các cụm tế bào gốc dòng mẫu tiểu cầu (CFU- Meg) mà không cần tới các yếu tố tăng trưởng. Những nghiên cứu gần đây nhất đề cập đến vai trò của thrombopoietin và các receptor của chúng trong TTCTP. Ở bệnh nhân TTCTP không thể hiện rõ ràng sự liên quan giữa nồng độ thrombopoietin và sự tăng tiểu cầu. Tuy nhiên, nó xuất hiện cũng có nghĩa là gen sinh ung thư, C- MPL, có liên quan đến tăng mẫu tiểu cầu tự phát trong hội chứng rối loạn sinh tủy [135].

Năm 1960, Nowell và Hungerford phát hiện ra sự bất thường của NST nhóm G trên bệnh nhân LXMKDH, đặt tên là NST Philadelphia (NST Ph1). Chính điều này đã chia các thể bệnh trong hội chứng tăng sinh tủy ra làm 2 nhóm: nhóm có phát hiện bất thường NST Ph1 (bệnh LXMKDH) và nhóm âm tính với NST Ph1 (gồm các bệnh TTCTP, đa hồng cầu tiên phát: ĐHCTP, xơ tủy vô căn). Năm 2005, đột biến điểm trên exon 14 của gen Janus kinase 2 (JAK2V617F) được phát hiện với tỷ lệ cao ở những bệnh nhân tăng sinh tủy âm tính với NST Ph1. Đột biến này làm xáo trộn dẫn truyền qua trục JAK-STAT, làm sản sinh quá mức các tế bào máu không kiểm soát được. Nhóm bệnh này có tiên lượng khá tốt, các thuốc Hydroxyurea, Busulfan, Interferon, Bipobroman... có thể kiểm soát được bệnh và kéo dài thời gian sống 10 - 20 năm. Tuy nhiên, một số trường hợp chuyển sang bệnh lý ác tính như rối loạn sinh tủy hoặc LXM cấp dòng tủy và tử vong, bệnh nhân cũng có thể tử vong do các biến chứng huyết khối hoặc xuất huyết [135], [136].

Tổn thương tế bào gốc dẫn đến mẫu tiểu cầu tăng sinh trong tủy xương có rối loạn cấu trúc và hình thái và tiểu cầu trưởng thành ở máu ngoại vi có thay đổi về cấu trúc và chức năng. Với hai xu hướng chính: 1) tiểu cầu tăng

kết dính tự nhiên dẫn đến tình trạng tắc mạch; 2) tiểu cầu giảm kết dính dẫn đến tình trạng xuất huyết [137], [138], [139].

### **1.5.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh tăng tiểu cầu tiên phát**

#### ***1.5.3.1. Đặc điểm lâm sàng***

Khoảng 1/2 số bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng và được phát hiện tình cờ khi xét nghiệm máu hoặc khi vào viện do huyết khối hay xuất huyết [135], [136]. Bệnh nhân có thể có các biểu hiện tắc mạch chi (có những cơn đau buốt, dị cảm, hoại tử đầu chi, loét cẳng chân), tắc mạch não, võng mạc mắt, cơ tim và lách. Ngoài ra còn có thể gặp xuất huyết dưới da, niêm mạc tự nhiên hoặc sau chấn thương do rối loạn chức năng tiểu cầu. Khoảng 30-40% bệnh nhân có lách to [137], [138], [139].

Pósfai É. và cs. (2016) hồi cứu 263 bệnh nhân TCCTP và ĐHCCTP (155 bệnh nhân và 108 bệnh nhân) từ năm 1998 đến năm 2014 thấy 14 trường hợp có nhồi máu cơ tim (5,3%). Ở các bệnh nhân nhồi máu cơ tim thấy 92,9% bệnh nhân (13/14) có yếu tố nguy cơ tim mạch; 71,4% bệnh nhân nhồi máu cơ tim trong vòng 12 tháng sau khi chẩn đoán TTCTP/ĐHCCTP [133].

Nguy cơ huyết khối ở phụ nữ mang thai có xu hướng trở nên trầm trọng hơn khi người mẹ mắc TTCTP. Biến chứng xuất huyết ít gặp hơn, ngoại trừ ở những bà mẹ mắc chứng von- Willebrand. Có thể xảy ra hiện tượng tắc mạch máu đến nuôi thai do tăng số lượng và kích hoạt tiểu cầu. Do đó mà thai nhi có nguy cơ gặp rủi ro cao. Số trường hợp sảy thai trong 3 tháng đầu thai kỳ ở nhóm này tăng cao rõ rệt so với những thai phụ bình thường.

#### ***1.5.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng***

- Máu ngoại vi: hiếm khi gặp tình trạng thiếu máu, bạch cầu tăng vừa phải, chủ yếu là bạch cầu đoạn trung tính. tiểu cầu thường tăng cao khoảng 90% trường hợp có tiểu cầu tăng >1000 G/l. Có thể gặp tiểu cầu bất thường về hình thái như tiểu cầu khổng lồ [135], [136].

- Tủy đồ: tủy giàu tế bào, tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu với nhiều rối loạn về hình thái.

- Sinh thiết tủy xương: tăng sinh và rối loạn hình thái dòng mẫu tiểu cầu, mẫu tiểu cầu đứng tập trung thành từng đám, mẫu tiểu cầu không lờ với nhân chia nhiều thùy, xơ hóa reticulatin mức độ vừa phải và tăng theo giai đoạn của bệnh.

- Di truyền: NST Ph1 âm tính; 95% bệnh nhân không có bất thường NST.

- Đông máu toàn bộ: 10-20% bệnh nhân có thời gian máu chảy kéo dài. Khoảng 50% bệnh nhân có biểu hiện giảm ngưng tập tiểu cầu [137], [138].

- Xét nghiệm khác: tăng thoái hóa các axit nucleic trong nhân tế bào gây nên do sự phá hủy các thành phần của tế bào. Vì thế hầu hết trong máu bệnh nhân TTCTP đều tăng acid uric và LDH. Sắt huyết thanh giảm trong trường hợp thiếu máu lâu ngày. Ngoài ra còn gặp một số trường hợp tăng kali máu và canxi máu giả tạo. Tuy nhiên những xét nghiệm này không đặc hiệu vì những rối loạn này gặp ở hầu hết những bệnh về máu [22], [23], [139].

#### **1.5.4. Điều trị bệnh tăng tiểu cầu tiên phát**

Trong bệnh TTCTP, nguy cơ huyết khối khi SLTC > 400 G/l, nhưng khi SLTC tăng quá cao (> 1000 G/l) thì lại thay thế bởi nguy cơ xuất huyết do giảm yếu tố von- Willebrand. Do đó, việc điều trị TTCTP chủ yếu là duy trì SLTC không quá cao, phòng ngừa và điều trị tắc mạch nhưng không làm tăng nguy cơ chảy máu. Các phương pháp điều trị nhằm làm giảm số lượng hoặc giảm độ ngưng tập tiểu cầu, làm giảm nguy cơ huyết khối [23],[24],[140],[141],[142].

##### **1.5.4.1. Phương pháp làm giảm độ ngưng tập tiểu cầu**

Điều trị thuốc chống ngưng tập tiểu cầu: dùng Aspirin liều thấp (81-100 mg/ngày) để ngăn ngừa biến chứng tắc mạch do SLTC cao.

#### ***1.5.4.2. Các phương pháp làm giảm số lượng tiểu cầu***

*\* Điều trị bằng hóa chất như hydroxyurea:*

Sử dụng thuốc chống ung thư kìm tế bào do có tác dụng ức chế men Ribonucleotit Diphosphat Reductase, vì thế ức chế tổng hợp ADN. Thuốc có hiệu lực chủ yếu trên tủy xương làm giảm SLTC và có thể duy trì kết quả kéo dài, không gây độc tính với tủy xương và không gây tác dụng phụ trầm trọng.

*\* Interferon:*

Interferon tái tổ hợp có hiệu quả trong việc kiểm soát SLTC trong TTCTP, mặc dù có rất ít bằng chứng trực tiếp về hiệu quả trong phòng ngừa điều trị huyết khối. Thuốc có một số tác dụng phụ như triệu chứng giống cúm, rối loạn tâm thần khi chấm dứt điều trị... Do các tác dụng phụ bất lợi, nó thường không được chỉ định cho bệnh nhân cao tuổi [18].

*\* Gạn tách tiểu cầu:*

Gạn tách tiểu cầu sẽ làm giảm nhanh và nhiều SLTC tức thời, do đó phương pháp này được chỉ định trong trường hợp bệnh nhân có SLTC rất cao, đang có nguy cơ biến chứng. Gạn tách tiểu cầu được thực hiện trong điều trị các bệnh máu có SLTC tăng cao [1], [28], [46] như L XKDH hoặc TTCTP. Điều trị gạn tiểu cầu trên những bệnh nhân TTCTP là phương pháp điều trị an toàn, có hiệu quả nhanh chóng, làm giảm đáng kể SLTC và giúp cải thiện các triệu chứng lâm sàng [22], [23], [24].

Bensingher (1970) thấy rằng sau gạn tiểu cầu triệu chứng dị cảm đầu chi giảm từ 23% xuống còn 10% và đau đầu giảm từ 25% xuống còn 8% [22]. Trong nghiên cứu của Colman triệu chứng tê bì, dị cảm đầu chi giảm từ 28,4% xuống còn 12%. Goldfinger (1979) thấy rằng sau gạn tiểu cầu các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân TTCTP giảm 52,8% (theo [28]).

Như vậy, có thể thấy sau khi gạn tiểu cầu, SLTC giảm thì các triệu chứng lâm sàng do ứ trệ tuần hoàn vi mạch cũng được cải thiện đáng kể [140], [141], [142].

## 1.6. CÁC BIẾN CỐ BẤT LỢI VÀ TỬ VONG TRONG GẠY TÁCH TẾ BÀO MÁU

Gạt tách tế bào máu là một thủ thuật điều trị tương đối an toàn [143], [144], [145]. Tuy nhiên, có thể xảy ra một số biến chứng trong và sau quá trình điều trị, cần được phòng ngừa và xử lý thích hợp. Các tai biến này bao gồm [146], [147], [148]:

\* **Lây nhiễm các bệnh nhiễm trùng truyền qua đường máu:** xảy ra trong các trường hợp bù thể tích tuần hoàn bằng huyết tương tươi.

\* **Hạ huyết áp:**

Tai biến hạ huyết áp xảy ra khi thể tích máu lấy đi lớn hơn 10 - 15% tổng thể tích máu mà bệnh nhân không được cân bằng dịch. Bệnh nhân có biểu hiện choáng váng, vã mồ hôi, huyết áp tối đa dưới 90 mmHg và hoặc huyết áp tụt dưới 30 mmHg so với huyết áp bình thường. Hiện tượng này có thể phòng ngừa bằng cách đảm bảo cân bằng dịch, hạ đầu thấp [1].

Trong 40 bệnh nhân LXMKDH gạt tách bạch cầu của Lê Phương Anh (2008) [25] có 3 bệnh nhân có biểu hiện choáng váng và tụt huyết áp (7,5%). Các bệnh nhân này được khắc phục bằng cách bù dịch tích cực và giảm bớt tốc độ gạt tách. Tác giả cho rằng khi sử dụng máy ly tâm liên tục, lượng máu lưu hành ở hệ thống dây và khay ly tâm ít nên biến chứng tụt áp chỉ xảy ra khi không cân bằng được lượng máu lấy ra ở túi và lượng dịch đưa vào.

Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015) gạt tách tiểu cầu thấy tốc độ dòng chảy ở máy gạt tách liên tục đối với người lớn thường là 60 - 120 ml/phút do vậy mà lượng máu nằm ngoài cơ thể là rất ít. Không thấy bệnh nhân nào có biến chứng do giảm thể tích tuần hoàn hay tác dụng không mong muốn [28].

\* **Giảm calci máu:**

Giảm calci máu là tác dụng không mong muốn hay gặp nhất trong quá trình gạt tách. Giảm calci máu do chất chống đông citrate đưa vào. Bệnh

nhân có biểu hiện: tê cứng, cảm giác kim châm ở môi và ngón tay, đánh trống ngực, nếu không xử trí sẽ dẫn đến cơn tetany hoặc loạn nhịp tim [27], [53].

**\* Tan máu do nguyên nhân cơ học:**

Một biến chứng đáng lo ngại trong quá trình gạn tách tế bào máu là nguy cơ thiếu máu nặng. Tan máu do nguyên nhân cơ học là do tương tác với các van và đường ống của máy tách. Hoàng Nguyên Khanh và cs. (2013) [26] đã tiến hành truyền 01 đơn vị hồng cầu bồi hoàn song song với quá trình gạn tách để hạn chế lượng hồng cầu mất đi, nhưng vẫn đảm bảo không làm tăng độ nhớt máu.

**\* Rối loạn đông máu:**

Van de Louw A. (2017) [148] cho rằng gạn tách bạch cầu để làm giảm SLBC trong hội chứng tăng bạch cầu của bệnh LXM cấp dòng tủy có thể ảnh hưởng đến đông máu và làm cho tình trạng rối loạn ĐMNMRR nặng lên.

**\* Các tai biến khác:**

**Các tai biến khác** bao gồm: choáng, ngất (lo lắng, vã mồ hôi, da nhợt nhạt, co giật, ngất, giảm nhịp tim), phản ứng dị ứng (phát ban, khó thở, sưng nề môi, lưỡi, quanh mắt) và tắc mạch khí.

Tendulkar Anita A. và cs. (2017) đã thực hiện 16 chu kỳ gạn tách bạch cầu ở 10 bệnh nhân thấy các tác dụng không mong muốn xuất hiện ở hai chu kỳ (12,5%), đều liên quan đến sự gián đoạn dòng máu. Không có tai biến nghiêm trọng và không có sự tương quan giữa tác dụng không mong muốn với giới tính, bệnh lý, hoặc tuổi của bệnh nhân. Cả hai trường hợp này đều xảy ra ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy [112].

Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015) [28] điều trị 55 TTCTP bằng phương pháp gạn tiểu cầu kết hợp điều trị hydroxyurea tại Viện Huyết học -Truyền máu Trung ương không gặp bệnh nhân nào có phản ứng phụ của gạn tiểu cầu.

**\* Tử vong trong quá trình gạn tách tế bào máu:**

Các bệnh nhân được chỉ định gạn tách tế bào máu điều trị đều là các bệnh nhân nặng, nhưng tỷ lệ tử vong trong quá trình gạn tách rất thấp (khoảng 3/10.000). Nguyên nhân chủ yếu là do rối loạn nhịp tim hoặc phù phổi cấp [54], [145].

Theo Mollison, trong 289.385 ca gạn tách bạch cầu tại Anh từ năm 1985 đến 1989 không có trường hợp tử vong nào. Trong số các trường hợp được gạn tách bạch cầu tại Mỹ từ năm 1976 đến 1985 chỉ có 1 trường hợp tử vong (theo[7]).

Yavasoglu I. và cs. (2007) nghiên cứu 195 chu kỳ gạn tách máu điều trị ở 44 bệnh nhân thấy tổng số biến chứng là 21%. Các biến cố bất lợi là 17% trong số các lượt gạn tách. Không có bệnh nhân nào tử vong do biến chứng. Các biến cố bất lợi mức độ nhẹ là 14%; vừa là 1% và nặng là 2%. Các biến cố bất lợi thường gặp là buồn nôn/nôn, hạ huyết áp và đau bụng. Các tác giả cho rằng gạn tách các thành phần máu trong điều trị là an toàn trong một số bệnh về huyết học, thần kinh và chuyển hoá [146].

Chow M. P. và cs. (1990) [23] nghiên cứu 43 trường hợp gạn tách các thành phần máu để điều trị (20 trường hợp gạn tách huyết tương, 7 trường hợp gạn tách bạch cầu và 16 trường hợp gạn tách tiểu cầu) thấy các tác dụng không mong muốn của phương pháp gạn tách các thành phần máu là hiếm gặp. Có 01 trường hợp tử vong trong số 94 chu kỳ gạn tách

*Như vậy, các nghiên cứu đều cho rằng gạn tách tế bào máu điều trị là một phương pháp an toàn.*

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 308 bệnh nhân mắc bệnh LXM cấp dòng lympho, LXM cấp dòng tủy, LXM kinh dòng lympho, LXMKDH và TTCTP được chẩn đoán và điều trị tại Viện HH - TMTW có SLBC tăng cao  $\geq 100$  G/L và/hoặc SLTC cao  $\geq 1000$  G/L. Các bệnh nhân được chia thành hai nhóm.

- Nhóm gạn tách bạch cầu: gồm 177 bệnh nhân mắc bệnh máu có SLBC tăng cao  $\geq 100$  G/L như LXM cấp dòng lympho, LXM cấp dòng tủy, LXM kinh dòng lympho, LXMKDH.

- Nhóm gạn tách tiểu cầu: gồm 131 bệnh nhân TTCTP có SLTC tăng cao  $\geq 1000$  G/L.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

##### 2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán LXM cấp

- Chẩn đoán xác định LXM cấp dựa vào biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm, cụ thể là:

+ Dựa vào triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh;

+ Dựa vào triệu chứng cận lâm sàng: Xét nghiệm tủy đồ thấy tế bào blast  $\geq 20\%$  tế bào có nhân trong tủy.

- Chẩn đoán thể bệnh LXM cấp dựa vào các bảng xếp loại của WHO và FAB [149]:

+ Bảng xếp loại LXM cấp theo FAB-1986: bảng xếp loại FAB của các nhà huyết học Pháp, Mỹ và Anh cơ bản dựa trên hình thái tế bào blast, có sử dụng thêm đặc điểm nhuộm hóa học tế bào. Theo bảng xếp loại này, LXM cấp được chia ra thành dòng tủy và dòng lympho.



+ Bảng xếp loại LXM cấp theo WHO: ra đời năm 2001 và được bổ sung năm 2008, 2016. WHO cũng xếp loại LXM cấp dòng lympho trong khuôn khổ Bảng xếp loại bệnh lý ác tính dòng lympho (bao gồm LXM cấp, LXM kinh dòng lympho và u lympho ác tính).

#### **2.1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán LXM kinh dòng lympho**

Chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn cập nhật (2008) của Viện ung thư Quốc gia Hoa Kỳ và WHO (2016), chẩn đoán xác định CLL đòi hỏi đồng thời 2 tiêu chuẩn sau [150]:

- Số lượng tế bào lympho B trưởng thành, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi tăng trên 5 G/L, tỷ lệ prolymphocyte  $\leq 55\%$ ;
- Chứng minh được tính chất đơn dòng của lympho B trong máu ngoại vi bằng kỹ thuật Flow Cytometry: (+) mạnh với CD5, CD19, CD23; dương tính yếu với CD20, CD79b, immunoglobulin bề mặt và kappa hoặc lambda.

#### **2.1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán LXMKDH**

Chẩn đoán xác định [149]:

- Dựa vào các triệu chứng lâm sàng (triệu chứng lách to điển hình, thiếu máu, gan to, biểu hiện tắc mạch v.v...).
- Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi có SLBC tăng cao và gặp đủ các lứa tuổi của dòng bạch cầu hạt, có thể có tăng bạch cầu hạt ura acid và ura base.
- Xét nghiệm tủy đồ cho thấy tình trạng tủy giàu tế bào, có sự tăng sinh dòng bạch cầu hạt đủ các lứa tuổi.
- Xét nghiệm NST Ph và/hoặc gen tổ hợp bcr-abl dương tính.

#### **2.1.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng tiểu cầu tiên phát**

Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng tiểu cầu tiên phát của WHO (2016) [149]

- SLTC  $\geq 450 \times 10^9$  G/L hằng định kéo dài;
- Mẫu sinh thiết tủy xương cho thấy có sự tăng sinh chủ yếu dòng mẫu tiểu cầu với tăng số lượng mẫu tiểu cầu kích thước lớn, trưởng thành ( $>4$  mẫu

tiểu cầu/ 1 vi trường 40). Không có sự tăng đáng kể hay chuyển trái của dòng bạch cầu hạt hoặc dòng hồng cầu;

- Không đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO đối với lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, đa hồng cầu nguyên phát, xơ tủy vô căn, hội chứng rối loạn sinh tủy và các bệnh lý ác tính dòng tủy khác;

- Có đột biến JAK2V617F hoặc dấu ấn đơn dòng khác, hoặc trong trường hợp không có dấu ấn đơn dòng thì phải không có bằng chứng của tăng tiểu cầu thứ phát..

## **2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bệnh nhân**

### **2.1.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- \* Bệnh nhân mới vào viện.

- \* Có chỉ định gạn tách tế bào máu điều trị, bao gồm:

- Bệnh nhân có chỉ định gạn tách bạch cầu:

- + Bệnh nhân được chẩn đoán LXM cấp dòng lympho, LXM cấp dòng tủy, LXMKDH và LXM kinh dòng lympho.

- + Có SLBC tăng cao  $\geq 100$  G/L.

- + Có tắc mạch hoặc nguy cơ tắc mạch (Ứ trệ tuần hoàn vi mạch, ứ trệ bạch cầu)

- Bệnh nhân có chỉ định gạn tách tiểu cầu:

- + Bệnh nhân được chẩn đoán TTCTP.

- + Có SLTC tăng  $\geq 1000$  G/L.

- + Có tắc mạch hoặc nguy cơ tắc mạch.(Ứ trệ tuần hoàn vi mạch, ứ trệ tiểu cầu)

### **2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Những bệnh nhân  $\leq 16$  tuổi.

- Có SLTC dưới 20 G/L (áp dụng cho gạn tách bạch cầu)

- Những bệnh nhân có kèm theo một số bệnh nội khoa như tim mạch, tâm thần kinh, viêm phổi, nhiễm trùng nặng...

## 2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

- Địa điểm nghiên cứu: Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương.
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10/2014 đến tháng 09/2018.

## 2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu

- Thiết kế nghiên cứu:
  - + Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích kết hợp theo dõi dọc.
  - + Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp.
- Cỡ mẫu: toàn bộ 308 bệnh nhân trong đó 177 bệnh nhân gạn bạch cầu và 131 bệnh nhân gạn tiểu cầu
  - Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện tất cả bệnh nhân đến khám và điều trị có SLBC, SLTC cao, trong thời gian từ 10/2014 đến 09/2018

### 2.3.2. Các chỉ số nghiên cứu

#### \* Một số đặc điểm nhóm nghiên cứu:

- Phân bố tuổi, giới tính.

#### \* Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân trước khi điều trị gạn tách tế bào máu:

- Lâm sàng:
  - + Hội chứng thiếu máu: mức độ thiếu máu nặng, vừa, nhẹ.
  - + Hội chứng thâm nhiễm: lách to, gan to, hạch to, thâm nhiễm lợi
  - + Hội chứng tắc mạch: não, đáy mắt, chi, dương vật...
  - + Hội chứng nhiễm khuẩn: Sốt, nhiễm khuẩn hô hấp, tiêu hóa, cơ...
  - + Hội chứng xuất huyết: dưới da, tiêu hóa, đáy mắt...
  - + Hội chứng đông máu nội mạch rải rác (ĐMNMR)
  - + Hội chứng tiêu khối u.
  - + Mức độ ứ trệ tế bào máu.

- Cận lâm sàng:

+ SLBC trước khi gạn tách: Tăng cao (100 - <300 G/l) và tăng rất cao ( $\geq 300$  G/l)

+ SLTC trước khi gạn tách: Tăng cao (1000 - < 1500G/l) và tăng rất cao ( $\geq 1500$  G/l).

**\* Các thông số của quá trình gạn tách tế bào máu:**

- Thời gian gạn tách (phút), thể tích máu được gạn (ml), thể tích túi máu (ml)

- Thành phần tế bào trong túi máu gạn: SLBC tuyệt đối (G/l), SLTC tuyệt đối (G), SLHC (T/l), Hb (g/l) và

- Thể tích máu bệnh nhân được tính toán trên máy dựa theo giới, chiều cao, cân nặng. Thể tích máu xử lý được lập trình gấp 2 lần thể tích máu bệnh nhân.

**\* Hiệu quả gạn tách tế bào máu:**

- Biến đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau gạn tách tế bào máu.

- Hiệu suất gạn tách tế bào máu: ngay sau gạn tách, sau gạn tách 12 giờ và 24 giờ.

$$\text{Hiệu suất gạn tách (\%)} = \frac{\text{SLBC (tiểu cầu) trước gạn} - \text{SLBC (tiểu cầu) sau gạn}}{\text{SLBC (tiểu cầu) trước gạn}} \times 100$$

- Một số yếu tố liên quan đến hiệu suất gạn tách tế bào máu và mức độ tăng tế bào máu trước gạn...

**\* Biến đổi một số chỉ số huyết học, đông máu, hóa sinh sau gạn tách tế bào máu:**

- Biến đổi một số chỉ số huyết học trước và sau gạn tách tế bào máu 12 và 24 giờ: SLHC (T/l), Hb (g/l), hematocrit (%)

- Biến đổi một số chỉ số đông máu trước và sau gạn tách tế bào máu 24 giờ: Prothrombin (%), INR, APTTr, fibrinogen (g/l) và TTr.

- Biến đổi một số chỉ số hóa sinh máu trước và sau gan tách tế bào máu 24 giờ: SGOT (U/l), SGPT (U/l), ure (mmol/l), creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ), protein (g/l), albumin (g/l), acid uric ( $\mu\text{mol/l}$ ) và LDH (U/l)

- Biến đổi điện giải máu trước và sau gan tách tế bào máu 24 giờ:  $\text{Ca}^{++}$  (mmol/l),  $\text{Na}^+$  (mmol/l),  $\text{K}^+$  (mmol/l) và  $\text{Cl}^-$  (mmol/l).

**\* Các biến cố bất lợi do gan tách tế bào máu:**

Bao gồm: hạ huyết áp, giảm calci máu, tan máu do nguyên nhân cơ học, rối loạn đông máu, choáng, ngất, dị ứng, tắc mạch khí...

**\* Kết quả điều trị một số bệnh máu:**

- Phương pháp điều trị: hóa chất và / hoặc nhắm đích.

- Đáp ứng điều trị:

+ Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn (LBHT), lui bệnh không hoàn toàn (LBKHT), không lui bệnh và tử vong sớm.

+ Đáp ứng điều trị theo thể bệnh và hiệu suất gan tách tế bào máu.

- Tỷ lệ và thời gian sống thêm toàn bộ:

+ Tỷ lệ tử vong xa.

+ Tỷ lệ sống và thời gian sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48 và 60 tháng.

+ Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ: tuổi, giới, thể bệnh, mức độ tăng bạch cầu/ tiểu cầu trước gan, hiệu suất gan tách tế bào máu, phương pháp điều trị và đáp ứng điều trị.

**2.3.3. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị**

**2.3.3.1. Đánh giá đáp ứng điều trị LXM cấp**

**\* Dấu ấn miễn dịch và đột biến gen trong LXM cấp dòng tủy (AML)**

- Dấu ấn miễn dịch đặc trưng trong LXM cấp dòng tủy (AML)

+ Tế bào non chưa biệt hóa: CD34, CD117 (c-kit): tế bào dòng tủy/tế bào gốc;

- + Dòng bạch cầu hạt: CD13, CD15, CD 33, cytoplasmic MPO, HLA-DR (dương tính trong đa số thể AML, âm tính trong APL);
- + Dòng mono: CD13, CD15, CD33, CD14;
- + Dòng mẫu tiểu cầu: CD41 (Platelet glycoprotein IIb/IIIa complex), CD61 (Platelet glycoprotein IIIa);
- + Dòng hồng cầu: Glycophorin A.
- Đột biến NST và gen trong LXM cấp dòng tủy và ý nghĩa tiên lượng
- + Nguy cơ thấp: Đột biến NST t(8;21), t(15;17), hoặc inv(16) (trương ứng với các đột biến gen AML1/ETO, PML/RAR $\alpha$  gặp trong LXM cấp thể tiền tủy bào, gen CBF $\beta$ /MYH11). Đột biến gen MLL...;
- + Nguy cơ trung bình: Công thức NST bình thường, đột biến NST +8, -Y, +6;
- + Nguy cơ cao: Bất thường NST -7, -5, tổn thương đồng thời nhiều NST ( $\geq 3$ ), hoặc đột biến gen FLT3 (FLT3-ITD)....

\* *Đặc điểm tế bào di truyền trong LXM cấp dòng lympho:*

- NST Philadelphia (NST Ph - t(9;22)) và/hoặc gen BCR- ABLbcr-abl (mã hóa tổng hợp protein p190, để phân biệt với p210 gặp trong LXM kinh dòng bạch cầu hạt) trong LXM cấp dòng lympho có tiên lượng xấu, thời gian lui bệnh ngắn, hay tái phát. Tuy nhiên, tiên lượng này đã được cải thiện đáng kể từ khi áp dụng phương pháp điều trị nhắm đích bằng thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase (imatinib, nilotinib, dasatinib).

- Bất thường NST t(4;11), t(1;19), t(12;21), t(11;19)... hoặc tái tổ hợp gen MLL có tiên lượng xấu.

\* *Đánh giá đáp ứng điều trị:*

Bằng xét nghiệm tủy đồ (4 tuần sau khi kết thúc điều trị) theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (1990):

- Lui bệnh hoàn toàn: Người bệnh ổn định trên lâm sàng, SLBC trung tính  $>1,5\text{G/l}$ , Hct  $>0,3\text{ l/l}$ , SLTC  $>100\text{G/l}$ , không còn tế bào blast ở máu ngoại vi, tỷ lệ tế bào blast trong tủy xương  $<5\%$ , trên nền tủy sinh máu bình thường.

- Lui bệnh không hoàn toàn: Tỷ lệ tế bào blast ở tủy xương từ 5- 20%.

- Không lui bệnh: Tỷ lệ tế bào blast ở tủy xương  $>20\%$ .

### **2.3.3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị LXM kinh dòng lympho**

Đánh giá đáp ứng điều trị theo International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia - 2008)

- Đáp ứng hoàn toàn: số lượng lymphosit máu ngoại vi  $< 4\text{ G/L}$ ; không còn hạch to (kích thước  $> 1,5\text{ cm}$ ); không còn gan lách to; không có triệu chứng B; bạch cầu trung tính  $> 1,5\text{ G/L}$ ; Hb  $> 110\text{ G/L}$ ; tiểu cầu  $> 100\text{ G/L}$ ; Số lượng tế bào tủy trong giới hạn bình thường, dòng lympho giảm  $< 30\%$  các tế bào có nhân trong tủy xương.

- Đáp ứng một phần: số lượng tế bào lympho máu ngoại vi giảm  $> 50\%$  so với trước điều trị; Kích thước hạch giảm  $> 50\%$  so với trước điều trị; Kích thước gan lách giảm  $> 50\%$  so với trước điều trị; bạch cầu trung tính  $> 1,5\text{ G/L}$ ; tiểu cầu  $> 100\text{ G/L}$  hoặc tăng  $> 50\%$  so với trước; Hb  $> 110\text{ G/L}$  hoặc tăng  $> 50\%$  so với trước điều trị; Dòng lympho xâm lấn tủy xương giảm tối thiểu 50% so với trước điều trị.

### **2.3.3.3. Đánh giá đáp ứng điều trị LXMKDH**

- Tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn về huyết học:

+ SLBC  $< 10\text{ G/l}$ ; Không còn bạch cầu hạt tuổi trung gian;

+ SLTC  $< 450\text{ G/l}$ ;

+ Lách không to, lâm sàng ổn định.

- Tiêu chuẩn đáp ứng về tế bào di truyền:

+ Đáp ứng hoàn toàn: Ph(+) 0%;

+ Đáp ứng nhiều: Ph(+) 1%-35%;

- + Đáp ứng một phần: Ph(+) 36%-65%;
- + Đáp ứng tối thiểu: Ph(+) 66%-95%;
- + Không đáp ứng: Ph(+) >95%.

#### **2.3.3.4. Đánh giá nguy cơ tăng tiểu cầu tiên phát**

\* *Đánh giá nguy cơ:*

- Nguy cơ cao: tuổi trên 60; hoặc tiền sử tắc mạch, chảy máu; hoặc có các yếu tố nguy cơ tim mạch (hút thuốc, cao huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid máu, tiểu đường...) hoặc SLTC trên 1500 G/l.

- Nguy cơ thấp: tuổi dưới 60; và không có tiền sử tắc mạch, chảy máu; và không có các yếu tố nguy cơ tim mạch; và SLTC dưới 1.500 G/l.

#### **2.3.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân loại một số hội chứng trong nghiên cứu**

##### **2.3.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại hội chứng thiếu máu**

Thiếu máu là tình trạng giảm lượng huyết sắc tố và số lượng hồng cầu trong máu ngoại vi dẫn đến thiếu oxy cung cấp cho các mô tế bào trong cơ thể. Thiếu máu khi nồng độ Hemoglobin thấp hơn 13 g/dl (130 g/l) ở nam giới; 12 g/dl (120 g/l) ở nữ giới; 11 g/dl (110 g/l) ở người cao tuổi [32].

- Thiếu máu mức độ nhẹ :  $10 \text{ g/dl} \leq \text{Hb} < 12 \text{ g/dl}$ ;
- Thiếu máu mức độ vừa :  $8 \text{ g/dl} \leq \text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$ ;
- Thiếu máu mức độ nặng :  $6 \text{ g/dl} \leq \text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ ;
- Thiếu máu mức độ rất nặng :  $\text{Hb} < 6 \text{ g/dl}$ .

##### **2.3.4.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng đông máu nội mạch rải rác**

Đông máu rải rác trong lòng mạch (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC) là một hội chứng đặc trưng bởi sự hoạt hóa đông máu mất tính khu trú, bắt nguồn từ nhiều nguyên nhân, gây lắng đọng fibrin, hình thành huyết khối, nhất là ở các vi mạch ở nhiều cơ quan trong cơ thể dẫn tới tình trạng tắc mạch và xuất huyết [32].

Chẩn đoán hội chứng ĐMNMR được áp dụng theo tiêu chuẩn do Hiệp hội cầm máu và tắc mạch quốc tế (ISTH) đề xuất [32]:



- Trên lâm sàng có một bệnh lý có thể gây ĐMNMR;
  - Xét nghiệm: Đánh giá qua thang điểm:
    - + SLTC:  $>100\text{G/L} = 0$  điểm;  $50 - 100\text{G/L} = 1$ ;  $< 50\text{G/L} = 2$ .
    - + D-Dimer: Không tăng= 0 điểm; Tăng vừa= 2 điểm; Tăng cao= 3 điểm.
    - + PT: Kéo dài  $< 3$  giây so với chứng = 0 điểm; kéo dài 3 - 6 giây = 1 điểm; kéo dài  $> 6$  giây = 2 điểm.
    - + Fibrinogen:  $>1\text{G/L} = 0$  điểm;  $< 1\text{G/L} = 1$  điểm.
  - Đánh giá tổng điểm:
    - +  $\geq 5$  điểm: Chẩn đoán ĐMNMR và kiểm tra các xét nghiệm hàng ngày để theo dõi tiến triển.
    - +  $< 5$  điểm: Lặp lại xét nghiệm sau 1- 2 ngày nếu biểu hiện lâm sàng nghi ngờ ĐMNMR.

#### **2.3.4.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng tiêu khối u**

Hội chứng tiêu khối u là hậu quả của tình trạng hủy tế bào quá mức, dẫn tới giải phóng đột ngột các ion và các chất chuyển hóa trung gian trong tế bào vào tuần hoàn [32].

- Triệu chứng lâm sàng:
  - + Rối loạn cảm giác, mệt, loạn nhịp tim.
  - + Cơ tetani, dấu hiệu Chvostek và Trousseau, mệt mỏi, cơ rút cơ, cơ thất phế quản, cơ giật, có thể trụy tim.
  - + Mệt mỏi, buồn nôn, nôn, chán ăn, kích thích thần kinh cơ, kém tập trung, ngứa, xuất huyết dưới da. Có thể có biểu hiện viêm màng ngoài tim, quá tải tuần hoàn, khó thở.
  - + Đau khớp và đau quặn thận.
- Xét nghiệm:
  - + Tăng cao creatinin và axit uric trong máu.
  - + Rối loạn điện giải: Kali và phosphat máu tăng, giảm calci máu.
  - + Tăng cao nồng độ LDH máu.

#### **2.3.4.4. Chẩn đoán tình trạng tắc mạch do tăng bạch cầu**

*\* Triệu chứng lâm sàng:*

Hội chứng tăng bạch cầu biểu hiện bằng các triệu chứng của tình trạng ứ trệ bạch cầu tại vi mạch và các mạch máu lớn, như:

- Biểu hiện thần kinh: từ mức độ nhẹ (đau đầu, chóng mặt, ù tai) đến mức độ trung bình (mất thị lực hoặc thính lực) hoặc nặng (như mê sảng, bất tỉnh, phù tĩnh mạch đáy mắt, chảy máu võng mạc, xuất huyết nội sọ).

- Biểu hiện tại phổi thường rất nặng, bao gồm khó thở tăng dần, rối loạn nhịp thở, giảm nồng độ oxy máu. Chụp phim X quang thường thấy các các vùng mờ lan toả, không có ranh giới rõ rệt ở cả 2 phế trường.

- Biểu hiện nhồi máu lách: cơn đau lách, từ đau âm ỉ cho đến đau dữ dội, thậm chí vỡ lách.

- Tắc tĩnh mạch dương vật: dương vật cương cứng, đau dữ dội kéo dài.

*\* Biểu hiện cận lâm sàng:*

- SLBC tăng rất cao, thường trên 100 G/L;

- Hay gặp trong nhất trong LXM kinh dòng bạch cầu hạt. Nhiều trường hợp gặp trong LXM cấp dòng lympho và các thể LXM cấp dòng tủy M4, M5.

#### **2.3.4.5. Chẩn đoán tình trạng tắc mạch do tăng tiểu cầu**

*\* Triệu chứng lâm sàng:*

Tê bì, đau nhức các đầu ngón tay và đầu ngón chân, đau đầu, ù tai, rối loạn ý thức... Biểu hiện tắc tĩnh mạch hoặc động mạch [32].

*\* Biểu hiện cận lâm sàng:*

- SLTC tăng rất cao, có thể tăng trên 3.000 G/L.

- Siêu âm Doppler có thể thấy giảm tốc độ lưu thông trong lòng mạch, huyết khối.

### 2.3.4.6. Đánh giá mức độ ứ trệ tế bào máu

Đánh giá mức độ ứ trệ tế bào máu theo Novotny và cs. (2005) [88] Picirillo và cs. (2009) [89] (bảng 2.1).

**Bảng 2.1. Mức độ ứ trệ tế bào máu.**

(Nguồn: Novotny và cs. (2005) [88] Picirillo và cs. (2009) [89])

Mức độ	Hệ hô hấp	Hệ thần kinh trung ương	Các cơ quan khác
Không	Không có triệu chứng, không hạn chế hoạt động hàng ngày	Không có triệu chứng thần kinh trung ương	Không có triệu chứng
Nhẹ	Hạn chế nhẹ và vừa trong hoạt động hàng ngày, hồi phục khi nghỉ	Ù tai, đau đầu, chóng mặt nhẹ	Mệt mỏi vừa
Vừa	Hạn chế rõ khi hoạt động	RL thị lực nhẹ (nhìn đôi, nhìn mờ...), ù tai, đau đầu, chóng mặt nghiêm trọng	Mệt mỏi nghiêm trọng
Nặng	Khó thở khi nghỉ, cần phải thông khí nhân tạo	Rối loạn thị lực nghiêm trọng, nhâm lẫn, hôn mê, đột quy, co giật.	Nhồi máu cơ tim, sung đau dương vật, thiếu máu các cơ quan khác...

### 2.3.5. Phương pháp xác định các chỉ số cận lâm sàng

#### 2.3.5.1. Xét nghiệm huyết học

- Các chỉ số SLBC, SLHC, SLTC, nồng độ Hb, Hematocrit máu ngoại vi được xét nghiệm tại các thời điểm: trước khi gạn, ngay sau khi gạn, sau khi gạn tách 12 giờ và 24 giờ bằng máy đếm tế bào tự động LH 780 DxH 800 của hãng BECKMAN COULTER Mỹ.

- Đánh giá thiếu máu khi nồng độ Hb < 120 g/l.

- Xét nghiệm huyết học được thực hiện tại Khoa Tế bào- Tổ chức học, Viện Huyết học- Truyền máu trung ương.

### **2.3.5.2. Xét nghiệm đông máu**

Các chỉ số đông máu (tỷ lệ prothrombin, INR, APTTr, fibrinogen, TTr) được xét nghiệm tại các thời điểm trước và sau gạn tách tế bào máu 24 giờ bằng máy ACL TOP 500 và ACL TOP 700.

\* *Thời gian prothrombin (Prothrombin Time: PT):*

- Thời gian prothrombin (thời gian Quick) là thời gian đông của huyết tương đã được chống đông bằng natri citrat sau khi cho vào một lượng thromboplastin tổ chức và một nồng độ calci tối ưu. Xét nghiệm này đánh giá toàn bộ các yếu tố của quá trình đông máu ngoại sinh (các yếu tố II, VII, X).

- Đánh giá kết quả:

+ PT% bình thường: 70- 140%.

+ Giảm khi PT < 70%.

+ Tỷ lệ phức hợp prothrombin giảm trong các trường hợp rối loạn đường đông máu ngoại sinh do giảm nồng độ các yếu tố phức hệ prothrombin. Xét nghiệm này nhạy nhất với sự thiếu hụt prothrombin.

\* *Chỉ số chuẩn hóa quốc tế ((INR: international normalized ratio):*

$$\text{INR} = (\text{PTr}) * \text{ISI}.$$

- Trong đó:

+ PTr (PT rate): là tỷ số giữa PT của bệnh nhân và PT của chứng bình thường. Giá trị của PTr ở trong khoảng 0,9- 1,2.

+ ISI (international sensitive index) là chỉ số độ nhạy quốc tế của sinh phẩm thromboplastin sử dụng để làm xét nghiệm (chỉ số này được các nhà sản xuất cung cấp theo từng lô sinh phẩm). Chỉ số INR được dùng để theo dõi ở các bệnh nhân dùng thuốc chống đông kháng Vitamin K.

- Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR): 0,8 – 1,2.

\* *Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT: Activited Partial Thromboplastin Time):*

- Xét nghiệm APTT là thời gian phục hồi calci của một huyết tương nghèo tiểu cầu mà trong đó đã có sẵn cephalin và kaolin.

- Đánh giá kết quả:

+ Thời gian: bình thường 25- 33 giây.

+ Chỉ số (Ratio) APTT bệnh/APTTchứng: bình thường 0,85-1,25; APTT kéo dài khi chỉ số này >1,25.

\* *Định lượng fibrinogen:*

- Với một lượng thừa thrombin, thời gian đông của mẫu huyết tương pha loãng sẽ tương quan trực tiếp với nồng độ fibrinogen.

- Đánh giá kết quả:

+ Nồng độ fibrinogen bình thường: 2- 4g/l.

+ Nồng độ fibrinogen giảm: <2g/l.

+ Nồng độ fibrinogen tăng: >4g/l.

\* *Thời gian thrombin (TT):*

- Đánh giá con đường đông máu chung, thăm dò tốc độ tạo thành fibrin.

- Đánh giá kết quả:

+ TT: tính theo thời gian đông. Bình thường: 14-16 giây.

+ Chỉ số TTr (TT rate): là tỷ số giữa TT của bệnh nhân và TT của chứng bình thường. Giá trị của TTr bình thường ở trong khoảng 0,80- 1,25. TT kéo dài khi chỉ số này >1,25.

- Xét nghiệm đông máu được thực hiện tại Khoa Đông máu, Viện Huyết học- Truyền máu trung ương.

### **2.3.5.3. Xét nghiệm hóa sinh máu**

- Các chỉ số hóa sinh máu (SGOT, SGPT, ure, creatinin, protein, albumin, acid uric và LDH) được xét nghiệm tại các thời điểm trước gạn và sau gạn tách tế bào máu 24 giờ bằng máy sinh hóa tự động cao cấp AU 2700.

- Xét nghiệm hóa sinh được thực hiện tại Khoa Hóa sinh, Viện Huyết học- Truyền máu trung ương.

### **2.3.5.4. Xét nghiệm thành phần tế bào trong túi bạch cầu hoặc tiểu cầu thu được**

Đếm các chỉ số huyết học trên máy đếm tế bào tự động LH780 và DxH 800 của hãng BECKMAN COULTER Mỹ sản xuất 2011.

- Xét nghiệm thành phần tế bào trong túi bạch cầu hoặc tiểu cầu được thực hiện tại Khoa Tế bào- Tổ chức học, Viện Huyết học- Truyền máu trung ương.

### **2.3.6. Quy trình gạn tách tế bào máu**

Gạn tách bạch cầu, tiểu cầu điều trị bằng máy tách tế bào tự động OPTIA Spectra (hình 2.1) và bộ kit đạt tiêu chuẩn châu Âu theo quy trình chuẩn sách hướng dẫn quy trình kỹ thuật Huyết học – Truyền máu của Bộ Y tế và Quy trình gạn tách thực hiện tại Viện HH – TMTW.

*\* Bước 1: Chuẩn bị bệnh nhân;*

*\* Bước 2: Chuẩn bị bộ kit gạn bạch cầu hoặc tiểu cầu, nước muối sinh lý 0,9% (1000 ml), chống đông ACD-A (1000 ml);*

*\* Bước 3: Tiến hành gạn tách (theo quy trình hướng dẫn tại Section 8A) gồm các bước sau:*

- Lắp kit và chọn chương trình gạn tách bạch cầu hoặc tiểu cầu;
- Cài đặt các thông số của bệnh nhân về: Giới, chiều cao, cân nặng, huyết sắc tố, Hematocrit.. , sau máy sẽ đưa ra các thông số gạn (thể tích máu sử lý, tốc độ đường vào, thời gian chạy, thể tích thu nhận);
- Chọn và đặt đường tĩnh mạch lấy ra và trả về;

- Tiến hành quy trình gạn tách, trong quá trình thực hiện có thể điều chỉnh tỷ lệ dung dịch chống đông, lưu lượng máu lọc để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân;



*Hình 2.1. Máy tách tế bào tự động OPTIA Spectra*

*\* Bước 4: Kết thúc gạn tách và kiểm tra các thông số của bệnh nhân.*

- Ghi chép các thông số, diễn biến của bệnh nhân trong quá trình gạn tách;
- Đánh giá kết quả gạn tách: lâm sàng, xét nghiệm.

*\* Mỗi bệnh nhân: gạn tách tế bào máu từ 1 đến 3 chu kỳ.*

### **2.3.7. Phương pháp điều trị**

- Dùng phác đồ đa hóa trị liệu: Theo phác đồ đối với LXM cấp dòng tủy và dòng lympho, với LXM kinh dòng hạt và dòng lympho; và TTCTP thường sử dụng Hydroxyurea, Cytarabin và aspirin liều thấp;

- Liệu trình điều trị chia làm nhiều đợt: Tấn công (điều trị cảm ứng), củng cố, duy trì cho từng mặt bệnh cụ thể;

- Phối hợp hóa trị liệu với điều trị nhắm đích;
- Phối hợp hoá trị liệu với truyền khối hồng cầu, khối tiểu cầu;
- Điều trị tùy theo nhóm nguy cơ.

#### **2.3.7.1. Điều trị tình trạng tắc mạch do tăng bạch cầu**

- Gạn bạch cầu cấp cứu càng sớm càng tốt bằng máy tách thành phần máu tự động;
- Truyền dịch đường tĩnh mạch 3 l/m<sup>2</sup>/ngày;
- Hydroxyurea uống 50-100 mg/kg/ngày;
- Nên trì hoãn truyền khối hồng cầu trước khi gạn bạch cầu (nếu có thể) do làm tăng thêm độ quánh máu toàn phần và có thể tăng thêm nguy cơ tắc mạch;
- Tiến hành chẩn đoán và điều trị bệnh chính càng sớm càng tốt do SLBC có thể tăng cao trở lại nhanh chóng sau khi gạn bạch cầu;
- Lưu ý SLTC, vì quá trình gạn tách bạch cầu điều trị sẽ lấy đi một SLTC đáng kể. Do đó, trong một số trường hợp, SLTC quá thấp thì cần cân nhắc trước khi tiến hành thủ thuật gạn bạch cầu.

#### **2.3.7.2. Điều trị tình trạng tắc mạch do tăng tiểu cầu**

- Gạn tiểu cầu càng sớm càng tốt khi SLTC >1.000 G/L;
- Aspirin liều thấp 80-100 mg/ngày, tuy nhiên hạn chế dùng khi bệnh nhân đang có biến chứng xuất huyết;
- Hydroxyurea uống 50-100 mg/kg/ngày;
- Tiến hành chẩn đoán và điều trị bệnh chính càng sớm càng tốt do SLTC có thể tăng cao trở lại nhanh chóng sau khi gạn tiểu cầu;
- Nên trì hoãn truyền khối hồng cầu trước khi gạn tiểu cầu (nếu có thể) do làm tăng thêm nguy cơ tắc mạch.

#### **2.3.8. Đánh giá hiệu quả lâm sàng gạn tế bào máu**

- Căn cứ vào các triệu chứng của hệ hô hấp (khó thở), hệ thần kinh trung ương (ù tai, đau đầu, chóng mặt, rối loạn thị lực, nhâm lẫn, hôn mê, đột



quy, co giật...) và các triệu chứng khác (mệt mỏi, đau lách, nhồi máu cơ tim, sung đau dương vật, tím, tê bì, đau chi...) để đánh giá mức độ ứ trệ tế bào máu theo Novotny và cs. (2005) [88], Picirillo và cs. (2009) [89].

- Hiệu quả lâm sàng gan tế bào máu được đánh giá theo các mức độ: tốt, khá, trung bình và không có hiệu quả.

- Tốt: các triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ rệt, mức độ ứ trệ tế bào máu giảm 03 độ.

- Khá: các triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ, mức độ ứ trệ tế bào máu giảm 02 độ.

- Trung bình: các triệu chứng lâm sàng cải thiện tương đối rõ, mức độ ứ trệ tế bào máu giảm 01 độ.

- Không có hiệu quả: các triệu chứng lâm sàng cải thiện không đáng kể, mức độ ứ trệ tế bào máu không thay đổi.

### **2.3.9. Mô hình nghiên cứu tổng quát**

Mô hình nghiên cứu tổng quát được trình bày ở sơ đồ 2.1.

### **2.2.10. Xử lý số liệu**

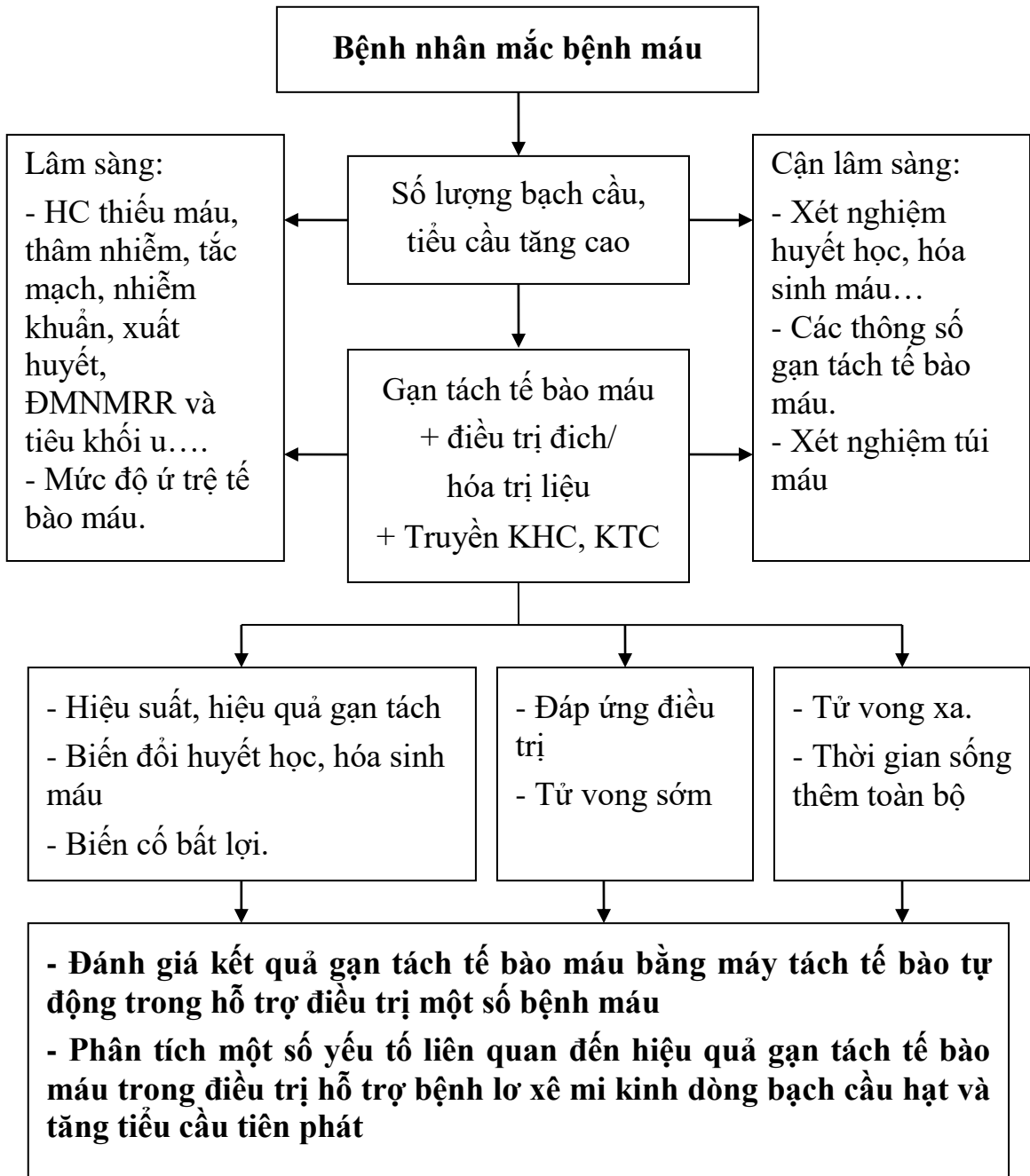
- Các số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất và xử lý theo phương pháp thống kê thường dùng trong y sinh học trên máy tính theo chương trình SPSS 22.0

- Các biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm. So sánh các tỷ lệ bằng thuật toán  $\chi^2$ .

- Các biến định lượng được trình bày dưới dạng kết quả trung bình, so sánh số trung bình bằng thuật toán t- Student.

- Thời gian sống thêm sau điều trị được tính bằng thuật toán Kaplan-Meier. So sánh thời gian sống thêm sau điều trị giữa các nhóm bằng kiểm định Log-rank, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm khi  $p < 0,05$ .

- Phân tích đa biến: sử dụng hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ( $p = 0,05$ ).



*Sơ đồ 2.1. Mô hình nghiên cứu*

### **2.3.11. Đạo đức y học**

- Đề tài được thực hiện sau khi được Hội đồng Đạo đức Y học của Viện Huyết học - Truyền máu trung ương chấp thuận;

- Giải thích về bệnh và phương hướng điều trị cho bệnh nhân và gia đình để người bệnh an tâm và hợp tác nghiên cứu. Nếu bệnh nhân đồng ý điều trị hóa chất và gạn tách tế bào máu thì có cam kết trong hồ sơ bệnh án.

- Bệnh nhân và gia đình được thông báo ý nghĩa, sự cần thiết của việc điều trị cũng như xét nghiệm trong quá trình chẩn đoán và điều trị;

- Các xét nghiệm và phương pháp điều trị chỉ được thực hiện khi có sự đồng ý của bệnh nhân và gia đình.

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

#### 3.1.1. Thông tin chung

*Bảng 3.1. Tỷ lệ các thể bệnh máu theo WHO (2016)  
được điều trị gạn tách tế bào máu.*

Thể bệnh máu	Gạn tách bạch cầu (n= 177)		Gạn tách tiểu cầu (n= 131)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
LXM cấp dòng lympho	18	10,2	0	0
LXM cấp dòng tủy	55	31,1	0	0
LXM kinh dòng lympho	9	5,1	0	0
LXM kinh dòng hạt	95	53,7	0	0
TTCTP	0	0	131	100

*Nhận xét:*

- Nhóm gạn tách bạch cầu chủ yếu là LXMKDH (53,7%) và LXM cấp dòng tủy (31,1%); chiếm tỷ lệ thấp hơn là LXM cấp dòng lympho (10,2%) và LXM kinh dòng lympho (5,1%).

- Nhóm gạn tách tiểu cầu có 100% bệnh nhân là bệnh TTCTP, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.2. Phân bố tuổi của các bệnh nhân gan tách tế bào máu.**

Nhóm tuổi	Gan tách bạch cầu (n= 177) (1)		Gan tách tiểu cầu (n= 131) (2)		Tổng số bệnh nhân (n= 308)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
17- 29	31	17,5	11	8,4	42	13,6
30- 59	117	66,1	50	38,2	167	54,2
≥60	29	16,4	70	53,4	99	32,1
$\bar{X} \pm SD$	44,15 ± 14,67		57,98 ± 17,17		50,03 ± 17,18	
p	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>				(17- 87)	

*Nhận xét:* Tuổi trung bình của các bệnh nhân gan tách tế bào máu là 50,03 ± 17,18 tuổi (17- 87 tuổi). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân gan tách tiểu cầu (57,98 ± 17,17 tuổi) cao hơn so với nhóm gan tách bạch cầu (44,15 ± 14,67 tuổi), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

**Bảng 3.3. Phân bố giới tính của các bệnh nhân gan tách tế bào máu.**

Giới tính	Gan tách bạch cầu (n= 177) (1)		Gan tách tiểu cầu (n= 131) (2)		Tổng số bệnh nhân (n= 308)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nam	112	63,3	57	43,5	169	54,9
Nữ	65	36,7	74	56,5	139	45,1
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>					

*Nhận xét:* Tỷ lệ nam/nữ là ở nhóm gan tách bạch cầu 1,7/1,0. Tỷ lệ nữ/nam ở nhóm gan tách tiểu cầu là 1,3/1,0. Tỷ lệ nam giới ở nhóm gan tách bạch cầu (63,3%) cao hơn so với nhóm gan tách tiểu cầu (43,5%), p<0,001.

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân trước khi gạn tách tế bào máu

**Bảng 3.4. Một số hội chứng trước khi gạn tách tế bào máu.**

Hội chứng		Gạn bạch cầu (n= 177) (SL, %)		Gạn tiểu cầu (n= 131) (SL, %)	
HC thiếu máu	Nặng	36 (20,3%)	169 (95,5%)	3 (2,3%)	47 (35,9%)
	Vừa	81 (45,8%)		7 (5,3%)	
	Nhẹ	52 (29,4%)		37 (28,2%)	
Hội chứng thâm nhiễm	Gan to	5 (2,8%)	160 (90,4%)	2 (1,5%)	18 (13,7%)
	Gan to + Hạch to	1 (0,6%)		-	
	Gan to + Lách to	75 (42,4%)		3 (2,3%)	
	Gan+Lách+Hạch to	10 (5,6%)		-	
	Hạch to	3 (1,7%)		1 (0,8%)	
	Lách to	54 (30,5%)		11 (8,4%)	
	Lách + Hạch to	3 (1,7%)		-	
	Thâm nhiễm lợi	4 (2,3%)		1 (0,8%)	
Lợi + Gan, Lách to	5 (2,8%)	-			
Hội chứng tắc mạch	Tắc mạch chi	6 (3,4%)	85 (48,0%)	28 (21,4%)	99 (75,6%)
	Não + D. vật	1 (0,6%)		-	
	Tắc mạch não	75 (42,4%)		26 (19,8%)	
	TM não + Chi	3 (1,7%)		44 (33,6%)	
	Tắc mạch não + Chi+ Đáy mắt			1 (0,8%)	
Hội chứng nhiễm khuẩn	Nhiễm khuẩn cơ	2 (1,1%)	46 (26,0%)	-	11 (8,4%)
	NK hô hấp	8 (4,5%)		5 (3,8%)	
	Sốt	17 (9,6%)		1 (0,8%)	
	Sốt + NK hô hấp	18 (10,2%)		3 (2,3%)	
	NK tiêu hóa			2 (1,5%)	
	Sốt+ NKHH- TH	1 (0,6%)		-	
HC xuất huyết	XH dưới da	32 (18,1%)	34 (19,2%)	-	6 (4,6%)
	Dưới da + Đáy mắt	1 (0,6%)		4 (3,1%)	
	XH tiêu hóa	1 (0,6%)		2 (1,5%)	
Hội chứng ĐMNMR		1 (0,6%)			
Hội chứng tiêu khối u		1 (0,6%)			

*Nhận xét:* Ở bệnh nhân gạn tách bạch cầu, các hội chứng chủ yếu trước khi điều trị gạn tách bạch cầu là thiếu máu (95,5%), thâm nhiễm (90,6%) và tắc mạch (48,0%). Các hội chứng chiếm tỷ lệ thấp hơn là nhiễm khuẩn (26,0%), xuất

huyết (19,2%). Có 0,6% bệnh nhân có hội chứng tiêu khối u và 0,6% bệnh nhân có hội chứng ĐMNMR.

- Ở bệnh nhân gan tách tiểu cầu, các hội chứng chủ yếu ở bệnh nhân trước khi điều trị gan tách tiểu cầu là tắc mạch (75,6%), thiếu máu (35,9%), thâm nhiễm (13,7%). Các hội chứng chiếm tỷ lệ thấp hơn là nhiễm khuẩn (8,4%) và xuất huyết (4,6%).

### 3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của các bệnh nhân trước khi gan tách tế bào máu

**Bảng 3.5. Phân bố số lượng bạch cầu, tiểu cầu trước khi gan tách.**

SLTB máu (G/l)	Gan bạch cầu (n= 177) (SL, %)					Gan tiểu cầu (TTCTP) (n= 131)
	ALL (n=18)(1)	AML (n=55)(2)	CLL (n= 9) (3)	CML (n=95)(4)	Tổng số (n= 177)	
Cao	11 (61,1%)	34 (61,8%)	5 (55,6%)	56 (58,9%)	106 (59,9%)	75 (57,3%)
Rất cao	7 (38,9%)	21 (38,2%)	4 (44,4%)	39 (41,1%)	71 (40,1%)	56 (42,7%)
$\bar{X} \pm$ SD	347,76 $\pm 175,11$	287,11 $\pm 83,10$	273,89 $\pm 79,98$	308,15 $\pm 125,04$	303,90 $\pm 118,58$	1.569,3 $\pm 491,1$
	$p_{1-2}>0,05$ ; $p_{1-3}>0,05$ ; $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$				(120,32- 828,53)	(1.000- 4.264)

(Cao: SLBC: 100- <300 G/l; SLTC: 1.000- 1.500 G/l; Rất cao: SLBC  $\geq 300$  G/l; SLTC  $\geq 1.500$  G/l)

*Nhận xét:* Ở bệnh nhân gan tách bạch cầu có 40,1% bệnh nhân có SLBC  $\geq 300$  G/l. SLBC trước khi gan tách của các nhóm bệnh LXM khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Ở bệnh nhân gan tách tiểu cầu có 42,7% bệnh nhân có SLTC  $\geq 1500$  G/l.

**Bảng 3.6. Liên quan mức độ ứ trệ tế bào máu và số lượng tế bào máu trước khi gạn tách.**

Mức độ ứ trệ	Gạn bạch cầu (n= 177) (SL, %) (G/l)			Gạn tiểu cầu (n= 131) (SL, %) (G/l)		
	≥300 (n= 71) (1)	100- <300 (n= 106) (2)	Tổng số (n= 177)	≥1500 (n= 56) (3)	<1.500 (n= 75) (4)	Tổng số (n= 177)
Nặng	3 (4,2%)	1 (0,9%)	4 (2,3%)	2 (3,6%)	4 (5,3%)	6 (4,6%)
Vừa	26 (36,6%)	26 (24,5%)	52 (29,4%)	16 (28,6%)	24 (32,0%)	40 (30,5%)
Nhẹ	34 (47,9%)	43 (40,6%)	77 (43,5%)	26 (46,4%)	29 (38,7%)	55 (42,0%)
Không	8 (11,3%)	36 (34,0%)	44 (24,9%)	12 (21,4%)	18 (24,0%)	30 (22,9%)
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,01</b>			<b>p<sub>3-4</sub>&gt;0,05</b>		

*Nhận xét:*

- Ở nhóm gạn tách bạch cầu, đa số bệnh nhân ứ trệ bạch cầu mức độ nhẹ (43,5%), tiếp đến là mức độ vừa (29,4%) và có 2,3% bệnh nhân mức độ nặng. Tỷ lệ bệnh nhân ứ trệ bạch cầu nặng và vừa ở nhóm có SLBC ≥300 G/l (4,2% và 36,6%) cao hơn so với nhóm có SLBC từ 100- 300 G/l (0,9% và 24,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

- Ở nhóm gạn tách tiểu cầu, đa số bệnh nhân ứ trệ tiểu cầu mức độ nhẹ (42,0%), tiếp đến là mức độ vừa (30,5%) và có 4,6% bệnh nhân mức độ nặng. Tỷ lệ bệnh nhân ứ trệ tiểu cầu nặng và vừa ở nhóm có SLTC ≥1500 G/l không khác biệt so với nhóm có SLTC từ 1.000- 1.500 G/l (p>0,05).



### 3.2. KẾT QUẢ GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU BẰNG MÁY TÁCH TẾ BÀO TỰ ĐỘNG TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH MÁU

#### 3.2.1. Các thông số của quá trình gạn tách tế bào máu

**Bảng 3.7. Các thông số trong quá trình gạn tách tế bào máu.**

Thông số	Gạn tách bạch cầu (n= 176) ( $\bar{X} \pm SD$ ) (1)	Gạn tách tiểu cầu (n= 131) ( $\bar{X} \pm SD$ ) (2)	p
Thời gian (phút)	155,14 ± 16,89	149,66 ± 20,38	p <sub>1-2</sub> <0,05
Thể tích máu được gạn (ml)	4.937,34 ± 692,30	4.748,08 ± 744,59	p <sub>1-2</sub> <0,05
Thể tích túi máu (ml)	607,09 ± 122,34	514,04 ± 93,95	p <sub>1-2</sub> <0,001

*Nhận xét:* Thời gian gạn tách bạch cầu dài hơn gạn tách tiểu cầu. Thể tích máu được gạn và thể tích túi máu của nhóm gạn tách bạch cầu nhiều hơn so với nhóm gạn tách tiểu cầu, sự khác biệt có ý nghĩa với p<0,05- 0,001.

**Bảng 3.8. Thành phần tế bào trong túi máu gạn.**

Chỉ số	Gạn tách bạch cầu (n= 112) ( $\bar{X} \pm SD$ )	Gạn tách tiểu cầu (n= 83) ( $\bar{X} \pm SD$ )
SLBC (G/l)	996,31 ± 889,00	14,57 ± 20,31
SLHC (T/l)	1,58 ± 1,63	0,55 ± 0,50
Hb (g/l)	50,97 ± 67,98	3,59 ± 10,82
SLTC (G/l)	529,82 ± 591,92	7.633,08 ± 7162,08

*Nhận xét:*

- Ở nhóm gạn tách bạch cầu, SLBC trong túi máu gạn là 996,31 G/l; SLHC là 1,58 T/l; hàm lượng Hb là 50,97 g/l và SLTC là 529,82 G/l.

- Ở nhóm gạn tách tiểu cầu, SLTC trong túi máu gạn là 7.633,0 G/l; SLHC là 0,55 T/l; hàm lượng Hb là 3,59 g/l và SLBC là 14,5 G/l.

### 3.2.2. Kết quả gạn tách tế bào máu bằng máy tách tế bào tự động trong hỗ trợ điều trị một số bệnh máu

**Bảng 3.9. Hiệu suất gạn tách tế bào máu.**

Thời điểm	Gạn tách bạch cầu ( $\bar{X} \pm SD$ )		Gạn tách tiểu cầu ( $\bar{X} \pm SD$ )	
	SLBC (G/l)	Hiệu suất (%)	SLTC (G/l)	Hiệu suất (%)
Trước gạn (1)	n= 177		n= 131	
	303,90 ± 118,58		1569,3 ± 491,1	
Ngay sau gạn (2)	n= 177		n= 131	
	204,43 ± 93,29	33,29 ± 12,37	804,5 ± 267,2	47,9 ± 10,5
Sau gạn 12 giờ (3)	n= 175		n= 131	
	174,23 ± 84,68	42,27 ± 17,02	830,8 ± 276,0	46,2 ± 10,7
Sau gạn 24 giờ (4)	n= 174		n= 131	
	121,25 ± 81,00	59,78 ± 20,24	854,7 ± 291,8	44,8 ± 12,1
P	<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001; p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001; p<sub>1-4</sub> &lt; 0,001</b>		<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001; p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001; p<sub>1-4</sub> &lt; 0,001</b>	

*Nhận xét:*

- Số lượng tế bào máu giảm ở các thời điểm ngay sau gạn, sau gạn 12 giờ và 24 giờ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Hiệu suất gạn tách bạch cầu ở thời điểm ngay sau gạn tách là  $33,29 \pm 12,37\%$ ; sau gạn tách 12 giờ là  $42,27 \pm 17,02\%$  và sau 24 giờ  $59,78 \pm 20,24\%$ . Hiệu suất gạn tách tiểu cầu ở thời điểm ngay sau gạn tách là  $47,9 \pm 10,5\%$ ; sau gạn tách 12 giờ là  $46,2 \pm 10,7\%$  và sau 24 giờ là  $44,8 \pm 12,1\%$ .

**Bảng 3.10. Liên quan thể bệnh và hiệu suất gạn tách bạch cầu**

Thời điểm	Hiệu suất gạn tách bạch cầu ( $\bar{X} \pm SD$ ) (%)			
	ALL (1)	AML (2)	CLL (3)	CML (4)
Ngay sau gạn	n= 18	n= 55	n= 9	n= 95
	35,67 ± 18,57	38,27 ± 12,39	38,28 ± 10,28	28,94 ± 10,21
	<b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001; p<sub>2-4</sub>&lt;0,001; p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>			
Sau gạn 12 giờ	n= 17	n= 55	n= 9	n= 94
	52,60 ± 20,32	47,33 ± 19,50	31,91 ± 10,01	38,44 ± 13,48
	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,05; p<sub>1-4</sub>&lt;0,05; p<sub>2-3</sub>&lt;0,05; p<sub>2-4</sub>&lt;0,05</b>			
Sau gạn 24 giờ	n= 17	n= 55	n= 9	n= 93
	68,92 ± 20,02	67,74 ± 20,67	38,87 ± 18,47	55,43 ± 17,47
	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,05; p<sub>2-3</sub>&lt;0,05; p<sub>3-4</sub>&lt;0,05;</b>			

ALL: LXM cấp dòng lympho; AML: LXM cấp dòng tủy; CLL: LXM kinh dòng lympho; CML: LXM kinh dòng hạt;

*Nhận xét:*

- Ngay sau gạn tách, hiệu suất gạn tách bạch cầu ở các nhóm LXM cấp dòng lympho (35,67%), LXM cấp dòng tủy (38,27%) và LXM kinh dòng lympho (38,28%) cao hơn so với nhóm LXM kinh dòng hạt (28,94%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Sau gạn tách 12 giờ, hiệu suất gạn tách bạch cầu ở nhóm LXM cấp dòng lympho (52,60%) và LXM cấp dòng tủy (47,33%) cao hơn so với nhóm LXM kinh dòng lympho (31,91%) và LXMKDH (38,44%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Sau gạn tách 24 giờ, hiệu suất gạn tách bạch cầu ở nhóm LXM cấp dòng lympho (68,92%), LXM cấp dòng tủy (67,74%) và LXMKDH (55,43%) cao hơn so với nhóm LXM kinh dòng tủy (38,87%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.11. Liên quan mức độ tăng tế bào máu và hiệu suất gạn tách tế bào máu**

Thời điểm	Hiệu suất gạn tách bạch cầu ( $X \pm SD$ ) (%)		Hiệu suất gạn tách tiểu cầu ( $X \pm SD$ ) (%)	
	SLBC 100- <300 G/l (1)	SLBC $\geq 300$ G/l (2)	SLTC 1000-<1500G/l (3)	SLTC $\geq 1.500$ G/l (4)
Ngày sau gạn	n= 106	n= 71	n= 75	n= 56
	33,31 $\pm$ 12,72	32,53 $\pm$ 12,69	46,3 $\pm$ 10,5	50,2 $\pm$ 10,2
	$p_{1-2} > 0,05$		$p_{3-4} > 0,05$	
Sau gạn 12 giờ	n= 106	n= 69	n= 75	n= 56
	43,94 $\pm$ 18,00	39,72 $\pm$ 15,16	44,7 $\pm$ 9,8	48,3 $\pm$ 11,5
	$p_{1-2} > 0,05$		$p_{3-4} > 0,05$	
Sau gạn 24 giờ	n= 106	n= 68	n= 75	n= 56
	60,56 $\pm$ 19,86	58,57 $\pm$ 20,92	43,4 $\pm$ 12,0	46,7 $\pm$ 12,0
	$p_{1-2} > 0,05$		$p_{3-4} > 0,05$	

*Nhận xét:* Ở các thời điểm ngay sau gạn tách tế bào máu, sau gạn 12 giờ, 24 giờ, hiệu suất gạn tách tế bào máu của nhóm có SLBC <300 G/l và SLTC <1500 G/l không khác biệt so với nhóm có SLBC  $\geq 300$  G/l và SLTC  $\geq 1500$  G/l ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.12. Biến đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau 24 giờ  
gạn tách tế bào máu.**

Triệu chứng	Gạn tách bạch cầu (SL, %)			Gạn tách tiểu cầu (SL, %)		
	Trước (n= 177) (1)	Sau (n= 177) (2)	p <sub>1-2</sub>	Trước (n= 131) (3)	Sau (n= 131) (4)	p <sub>3-4</sub>
Đau lách	102 (57,6%)	25 (14,1%)	<b>&lt;0,001</b>	4 (3,1%)	3 (2,3%)	-
Sung đau dương vật	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-	-	-	-
Mất thị lực	-	-	-	1 (0,8%)	1 (0,8%)	-
Liệt	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-	5 (3,8%)	5 (3,8%)	-
Đau đầu	79(44,6%)	6(3,4%)	<b>&lt;0,001</b>	69 (52,7%)	6(4,6%)	<b>&lt;0,001</b>
Tím đầu chi	1 (0,6%)	0	-	6(4,6%)	1 (0,8%)	-
Sung chi	8 (4,5%)	2 (1,1%)	<b>&lt;0,001</b>	10 (7,6%)	1 (0,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Đau chi	7 (4,0%)	2 (1,1%)	<b>&lt;0,001</b>	12 (9,2%)	1 (0,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Nóng chi	1 (0,6%)	0	-	-	-	-
Tê bì đầu chi	1 (0,6%)	0	-	66 (50,4%)	8(6,1%)	<b>&lt;0,001</b>

*Nhận xét:*

- Sau gạn tách bạch cầu 24 giờ, triệu chứng đau lách giảm từ 57,6% xuống còn 14,1%; đau đầu giảm từ 44,6% xuống 3,4%; sung chi giảm từ 4,5% xuống 1,1%; đau chi giảm từ 4,0% xuống 1,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Sau gạn tách tiểu cầu 24 giờ, triệu chứng đau đầu giảm từ 52,7% xuống 4,6%; tê bì chi giảm từ 50,4% xuống 6,1%; sung chi và đau chi cũng giảm rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Các trường hợp đã bị mất thị lực và liệt không có biểu hiện phục hồi. ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.13. Mức độ ứ trệ tế bào máu trước và sau 24 giờ gạn tách tế bào máu.**

Mức độ ứ trệ	Gạn tách bạch cầu (n= 177) (SL, %)		Gạn tách tiểu cầu (n= 131) (SL, %)		Tổng số (n= 308) (n=308)	
	Trước (1)	Sau (2)	Trước (3)	Sau (4)	Trước (5)	Sau (6)
Nặng	4 (2,3%)	2 (1,1%)	6 (4,6%)	6 (4,6%)	10 (3,2%)	8 (2,6%)
Vừa	52 (29,4%)	1 (0,6%)	40 (30,5%)	6 (4,6%)	92 (29,9%)	7 (2,3%)
Nhẹ	77 (43,5%)	29 (16,4%)	55 (42,0%)	5 (3,8%)	132 (42,9%)	34 (11,0%)
Không	44 (24,9%)	145 (81,9%)	30 (22,9%)	114 (87,0%)	74 (24,0%)	259 (84,1%)
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	

*Nhận xét:*

- Sau gạn tách bạch cầu 24 giờ, tỷ lệ bệnh nhân có mức độ ứ trệ tế bào máu mức độ vừa và nhẹ giảm từ 29,4% và 43,5% xuống 0,6% và 16,4%. Tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng ứ trệ tế bào máu tăng từ 24,9% lên 81,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p<0,001$ .

- Sau gạn tách tiểu cầu 24 giờ, tỷ lệ bệnh nhân có mức độ ứ trệ tế bào máu mức độ vừa và nhẹ giảm từ 30,5% và 42,0% xuống 4,6% và 3,8%. Tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng ứ trệ tế bào máu tăng từ 22,9% lên 87,0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p<0,001$ .

### 3.2.3. Biến đổi một số chỉ số huyết học trước và sau gạn tách tế bào máu

**Bảng 3.14. Biến đổi số lượng hồng cầu trước và sau gạn tách tế bào máu**

Thời điểm	Số lượng hồng cầu (T/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	Gạn tách bạch cầu	Gạn tách tiểu cầu	Tổng số
Trước gạn (1)	n= 177	n= 131	n= 308
	2,85 ± 0,75	4,25 ± 1,07	3,45 ± 1,13
Ngay sau gạn (2)	n= 177	n= 131	n= 308
	2,55 ± 0,66	4,13 ± 1,04	3,22 ± 1,15
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>
Sau gạn 12 giờ (3)	n= 175	n= 131	n= 306
	2,81 ± 0,60	4,07 ± 0,95	3,35 ± 0,99
	p <sub>1-3</sub> >0,05	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
Sau gạn 24 giờ (4)	n= 174	n= 131	n= 327
	2,95 ± 0,59	3,96 ± 0,91	3,39 ± 0,90
	<b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,01</b>	<b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-4</sub>&gt;0,05</b>

*Nhận xét:*

Ngay sau gạn tách tế bào máu, số lượng hồng cầu giảm từ 3,45 ± 1,13 T/l xuống 3,22 ± 1,15 T/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Sau gạn tách tế bào máu 12 giờ và 24 giờ, số lượng hồng cầu hồi phục dần. SLHC sau gạn tách tế bào máu 24 giờ (3,35 ± 0,99 T/l) không khác biệt so với trước khi gạn tách (3,39 ± 0,90 T/l), (p>0,05).

**Bảng 3.15. Biến đổi Hb  
trước và sau gạn tách tế bào máu.**

Thời điểm	Hàm lượng Hb (g/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	Gạn tách bạch cầu	Gạn tách tiểu cầu	Tổng số
Trước gạn (1)	n= 177	n= 131	n= 308
	82,09 ± 20,89	122,26 ± 25,22	99,18 ± 30,25
Ngay sau gạn (2)	n= 177	n= 131	n= 308
	72,35 ± 18,19	118,18 ± 25,91	91,84 ± 31,45
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>
Sau gạn 12 giờ (3)	n= 175	n= 131	n= 306
	80,67 ± 16,88	116,57 ± 23,27	96,04 ± 26,64
	p <sub>1-3</sub> >0,05	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
Sau gạn 24 giờ (4)	n= 174	n= 131	n= 305
	85,14 ± 16,58	113,55 ± 21,85	97,34 ± 23,64
	<b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,01</b>	<b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>	p <sub>1-4</sub> >0,05

*Nhận xét:*

- Ngay sau gạn tách tế bào máu, hàm lượng Hb giảm từ 99,18 ± 30,25 g/l xuống 91,84 ± 31,45 g/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

- Sau gạn tách tế bào máu 12 giờ và 24 giờ, hàm lượng Hb hồi phục dần. Hàm lượng Hb sau gạn tách tế bào máu 24 giờ (97,34 ± 23,64 g/l) không khác biệt so với trước khi gạn tách (99,18 ± 30,25 g/l), (p>0,05).



**Bảng 3.16. Biến đổi hematocrit trước và sau gạn tách tế bào máu.**

Thời điểm	Hematocrit (%) ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	Gạn tách bạch cầu	Gạn tách tiểu cầu	Tổng số
Trước gạn (1)	n= 177	n= 130	n= 307
	26,38 $\pm$ 6,10	38,10 $\pm$ 7,74	31,34 $\pm$ 8,96
Ngay sau gạn (2)	n= 177	n= 130	n= 307
	23,37 $\pm$ 5,70	36,03 $\pm$ 8,12	28,73 $\pm$ 9,26
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>
Sau gạn 12 giờ (3)	n= 175	n= 130	n= 305
	25,57 $\pm$ 5,01	36,01 $\pm$ 6,98	30,02 $\pm$ 7,86
	p <sub>1-3</sub> >0,05	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
Sau gạn 24 giờ (4)	n= 174	n= 130	n= 304
	26,81 $\pm$ 4,85	35,16 $\pm$ 6,64	30,38 $\pm$ 7,03
	p <sub>1-4</sub> >0,05	<b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>	p <sub>1-4</sub> >0,05

*Nhận xét:*

- Ngay sau gạn tách tế bào máu, hematocrit giảm từ 31,34  $\pm$  8,96% xuống 28,73  $\pm$  9,26%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

- Sau gạn tách 12 giờ và 24 giờ, hematocrit hồi phục dần. Hematocrit sau gạn tách tế bào máu 24 giờ (30,38  $\pm$  7,03%) không khác biệt so với trước khi gạn tách (31,34  $\pm$  8,96%), (p>0,05).

### 3.2.4. Biến đổi một số chỉ số đông máu trước và sau gạn tách tế bào máu

**Bảng 3.17. Biến đổi một số chỉ số đông máu trước và sau gạn tách tế bào 24 giờ**

Chỉ số	Gạn tách bạch cầu ( $\bar{X} \pm SD$ ) (n= 174)		Gạn tách tiểu cầu ( $\bar{X} \pm SD$ ) (n= 131)		Tổng số ( $\bar{X} \pm SD$ ) (n= 305)	
	Trước (1)	Sau 24 h (2)	Trước (3)	Sau 24 h (4)	Trước (5)	Sau 24 h (6)
Tỷ lệ Prothrombin (%)	81,20 $\pm 15,71$	88,03 $\pm 16,60$	97,70 $\pm 14,03$	101,24 $\pm 15,94$	88,29 $\pm 17,07$	93,71 $\pm 17,56$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	
INR	1,17 $\pm 0,16$	1,11 $\pm 0,15$	1,02 $\pm 0,09$	1,00 $\pm 0,10$	1,11 $\pm 0,16$	1,06 $\pm 0,14$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	
APTr	1,13 $\pm 0,17$	1,13 $\pm 0,17$	1,23 $\pm 0,18$	1,15 $\pm 0,12$	1,18 $\pm 0,18$	1,14 $\pm 0,15$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,05</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	
Fibrinogen (g/l)	3,52 $\pm 0,98$	3,43 $\pm 0,88$	3,41 $\pm 0,97$	3,15 $\pm 0,83$	3,48 $\pm 0,98$	3,31 $\pm 0,87$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,05</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	
TTr	0,99 $\pm 0,11$	0,98 $\pm 0,10$	0,97 $\pm 0,07$	1,00 $\pm 0,08$	0,98 $\pm 0,09$	0,99 $\pm 0,09$

*Nhận xét:* Sau gạn tách tế bào máu 24 giờ thấy tỷ lệ prothrombin tăng từ  $88,29 \pm 17,07\%$  lên  $93,71 \pm 17,56\%$ ; chỉ số INR giảm từ  $1,11 \pm 0,16$  xuống  $1,06 \pm 0,14$ ; APTr giảm từ  $1,18 \pm 0,18$  xuống  $1,14 \pm 0,15$ ; fibrinogen giảm từ  $3,48 \pm 0,98$  g/l xuống  $3,31 \pm 0,87$  g/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Chỉ số TTr biến đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.5. Biến đổi một số chỉ số hóa sinh máu trước và sau gạn tách tế bào máu

**Bảng 3.18. Biến đổi hoạt độ men SGOT, SGPT, ure và creatinin trước và sau gạn tách tế bào máu 24 giờ**

Chỉ số	Gạn tách bạch cầu ( $\bar{X} \pm SD$ )		Gạn tách tiểu cầu ( $\bar{X} \pm SD$ )		Tổng số ( $\bar{X} \pm SD$ )	
	Trước (1)	Sau 24 h (2)	Trước (3)	Sau 24 h (4)	Trước (5)	Sau 24 h (6)
SGOT (U/l)	n= 173		n= 121		n= 294	
	48,94 $\pm 50,68$	38,57 47,15	34,35 $\pm 23,11$	27,52 $\pm 14,90$	42,93 $\pm 42,17$	34,02 $\pm 37,76$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,05</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	
SGPT (U/l)	n= 173		n= 121		n= 294	
	41,61 $\pm 59,30$	42,01 $\pm 54,38$	39,20 $\pm 43,28$	29,26 $\pm 25,00$	40,62 $\pm 53,23$	36,76 $\pm 45,07$
	p>0,05		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	
Ure (mmol/l)	n= 177		n= 128		n= 305	
	5,34 $\pm 1,92$	6,56 $\pm 2,68$	6,67 $\pm 5,75$	6,44 $\pm 5,56$	5,90 $\pm 4,04$	6,51 $\pm 4,13$
Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	n= 176		n= 129		n= 305	
	94,65 $\pm 68,24$	79,16 $\pm 25,81$	83,82 $\pm 21,31$	79,33 $\pm 21,46$	90,07 $\pm 53,86$	79,23 $\pm 24,03$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	

*Nhận xét:* Sau gạn tách tế bào máu 24 giờ thấy hoạt độ các men SGOT và SGPT giảm từ  $42,93 \pm 42,17$  U/l và  $40,62 \pm 53,23$  U/l xuống  $34,02 \pm 37,76$  U/l và  $36,76 \pm 45,07$  U/l. Creatinin máu giảm từ  $90,07 \pm 53,86$   $\mu\text{mol/l}$  xuống  $79,23 \pm 24,03$   $\mu\text{mol/l}$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05 - 0,001$ .

**Bảng 3.19. Biến đổi protein, acid uric, LDH máu trước và sau gạn tách tế bào máu 24 giờ**

Chi số	Gạn tách bạch cầu ( $\bar{X} \pm SD$ )		Gạn tách tiểu cầu ( $\bar{X} \pm SD$ )		Tổng số ( $\bar{X} \pm SD$ )	
	Trước (1)	Sau 24 h (2)	Trước (3)	Sau 24 h (4)	Trước (5)	Sau 24 h (6)
Protein (g/l)	n= 53		n= 75		n= 128	
	72,01 $\pm 9,04$	66,66 $\pm 7,48$	76,00 $\pm 6,91$	64,68 $\pm 6,96$	74,34 $\pm 8,07$	65,50 $\pm 7,22$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	
Albumin (g/l)	n= 51		n= 60		n= 111	
	37,93 $\pm 5,27$	34,93 $\pm 4,85$	40,57 $\pm 5,28$	35,25 $\pm 4,50$	39,36 $\pm 5,41$	35,10 $\pm 4,65$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	
Acid uric ( $\mu\text{mol/l}$ )	n= 175		n= 127		n= 302	
	454,98 $\pm 233,35$	271,52 $\pm 137,87$	316,09 $\pm 105,63$	283,64 $\pm 97,91$	396,57 $\pm 202,15$	276,62 $\pm 122,62$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	
LDH (U/l)	n= 91		n= 50		n= 141	
	2887,68 $\pm 1883,28$	2034,48 $\pm 2471,31$	680,3 $\pm 225,9$	580,7 $\pm 190,7$	2104,95 $\pm 1849,57$	1518,97 $\pm 2103,81$
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		<b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b>	

*Nhận xét:* Sau gạn tách tế bào máu 24 giờ thấy protein và albumin máu giảm từ  $74,34 \pm 8,07\text{g/l}$  và  $39,36 \pm 5,41\text{g/l}$  xuống  $65,50 \pm 7,22\text{g/l}$  và  $35,10 \pm 4,65\text{g/l}$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Nồng độ acid uric và hoạt độ LDH huyết máu giảm từ  $396,57 \pm 202,15 \mu\text{mol/l}$  và  $2104,95 \pm 1849,57 \text{ U/l}$  xuống  $276,62 \pm 122,62 \mu\text{mol/l}$  và  $1518,97 \pm 2103,81 \text{ U/l}$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.20. Biến đổi điện giải máu trước và sau gạn tách tế bào máu 24 giờ**

Chỉ số	Gạn tách bạch cầu ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )		Gạn tách tiểu cầu ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )		Tổng số ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )	
	Trước (1)	Sau 24 h (2)	Trước (3)	Sau 24 h (4)	Trước (5)	Sau 24 h (6)
$\text{Ca}^{++}$ (mmol/l)	n= 79		n= 36		n= 115	
	2,31 $\pm 0,18$	2,18 $\pm 0,15$	2,35 $\pm 0,14$	2,15 $\pm 0,11$	2,33 $\pm 0,17$	2,17 $\pm 0,14$
	<b><math>p_{1-2} &lt; 0,001</math></b>		<b><math>p_{3-4} &lt; 0,001</math></b>		<b><math>p_{5-6} &lt; 0,001</math></b>	
$\text{Na}^+$ (mmol/l)	n= 159		n= 110		n= 269	
	137,85 $\pm 3,87$	136,85 $\pm 4,06$	137,60 $\pm 11,44$	137,81 $\pm 3,59$	137,75 $\pm 7,88$	137,24 $\pm 3,89$
$\text{K}^+$ (mmol/l)	n= 159		n= 110		n= 269	
	3,64 $\pm 0,54$	3,65 $\pm 0,41$	4,01 $\pm 0,36$	3,89 $\pm 0,37$	3,79 $\pm 0,51$	3,75 $\pm 0,41$
$\text{Cl}^-$ (mmol/l)	n= 159		n= 110		n= 269	
	101,40 $\pm 4,11$	100,80 $\pm 4,72$	102,49 $\pm 3,43$	103,20 $\pm 3,76$	101,85 $\pm 3,88$	101,78 $\pm 4,50$

*Nhận xét:* Sau gạn tách tế bào máu 24 giờ,  $\text{Ca}^{++}$  máu giảm từ  $2,33 \pm 0,17 \text{ mmol/l}$  xuống  $2,17 \pm 0,14 \text{ mmol/l}$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nồng độ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  và  $\text{Cl}^-$  máu biến đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.6. Một số biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu

**Bảng 3.21. Một số biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu**

Biến cố		Gạn tách bạch cầu (n= 177) (Số bệnh nhân, %) (1)	Gạn tách tiểu cầu (n= 131) (Số bệnh nhân, %) (2)	Tổng số (n= 308) (Số bệnh nhân, %)
Biến cố bất lợi	Có	64 (36,2%)	26 (19,8%)	90 (29,2%)
	Không	113 (63,8%)	105 (80,2%)	218 (70,8%)
		<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		
Giảm tỷ lệ Prothrombin (%)		21 (11,9%)	2 (1,5%)	23 (7,5%)
		<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>		
Giảm Fibrinogen (g/l)		7 (4,0%)	6 (4,6%)	13 (4,2%)
		<b>p<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b>		
Giảm calci máu		21 (11,9%)	9 (6,9%)	30 (9,7%)
		<b>p<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b>		
Tụt huyết áp		26 (14,7%)	12 (9,2%)	38 (12,3%)
		<b>p<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b>		

*Nhận xét:*

- Tỷ lệ bệnh nhân có biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu là 29,2%. Tỷ lệ bệnh nhân có biến cố bất lợi ở nhóm gạn tách bạch cầu (36,2%) cao hơn so với nhóm gạn tách tiểu cầu (19,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Biến cố bất lợi nhiều nhất là tụt huyết áp (12,3%), tiếp đến là hạ calci máu (9,7%), giảm tỷ lệ Prothrombin (7,5%) và cuối cùng là giảm Fibrinogen máu (4,2%).

- Tỷ lệ bệnh nhân giảm Prothrombin ở nhóm gạn tách bạch cầu (11,9%) cao hơn so với nhóm gạn tách tiểu cầu (1,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Tỷ lệ bệnh nhân giảm Fibrinogen, calci máu và tụt huyết áp ở nhóm gạn tách bạch cầu không khác biệt so với nhóm gạn tách tiểu cầu, ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.22. Liên quan biến cố bất lợi và hiệu suất gạn tách tế bào máu sau 24 giờ.**

Nhóm	Biến cố bất lợi	Hiệu suất gạn tách		Tổng số
		<30% (1)	≥30% (2)	
Gạn tách bạch cầu (n= 177)	n	19	158	177
	Có	8 (42,1%)	56 (35,4%)	64 (36,2%)
	Không	11 (57,9%)	102 (64,6%)	113 (63,8%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05		
Gạn tách tiểu cầu (n= 131)	n	14	117	131
	Có	1 (7,1%)	25 (21,4%)	26 (19,8%)
	Không	13 (92,9%)	92 (78,6%)	105 (80,2%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05		
Tổng số (n= 308)	n	33	275	308
	Có	9 (27,3%)	81 (29,5%)	90 (29,2%)
	Không	24 (72,7%)	194 (70,5%)	218 (70,8%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05		

*Nhận xét:*

Ở nhóm gạn tách bạch cầu cũng như gạn tách tiểu cầu, tỷ lệ bệnh nhân có biến cố bất lợi ở nhóm có hiệu suất gạn tách ≥30% không khác biệt so với nhóm có hiệu suất gạn tách <30%, (p>0,05).

### 3.2.7. Phương pháp điều trị

**Bảng 3.23. Phương pháp điều trị của một số bệnh máu.**

PP điều trị	ALL (n=18) (1)	AML (n= 55) (2)	CLL (n= 9) (3)	CML (n= 95) (4)	TTCTP (n= 131) (5)	Tổng số (n= 308)
Nhắm đích	0	0	0	41 (43,2%)	0	41 (13,3%)
Hóa chất	18 (100,0%)	55 (100,0%)	9 (100,0%)	54 (56,8%)	131 (100,0%)	267 (86,7%)
	<b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001; p<sub>2-4</sub>&lt;0,001; p<sub>3-4</sub>&lt;0,001; p<sub>4-5</sub>&lt;0,001</b>					
Truyền KHC	16 (88,9%)	55 (100,0%)	6 (66,7%)	69 (72,6%)	25 (19,1%)	171 (55,5%)
	<b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001; p<sub>2-5</sub>&lt;0,001; p<sub>3-5</sub>&lt;0,001; p<sub>4-5</sub>&lt;0,001</b>					
Truyền KTC	18 (100,0%)	44 (80,0%)	4 (44,4%)	8 (8,4%)	0	74 (24,0%)
	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001; p<sub>2-3</sub>&lt;0,001; p<sub>1-4</sub>&lt;0,001; p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b>					

(ALL: LXM cấp dòng lympho; AML: LXM cấp dòng tủy; CLL: LXM kinh dòng lympho; CML: LXM kinh dòng hạt)

*Nhận xét:*

- Nhóm bệnh nhân LXMKDHD có 43,2% được điều trị nhắm đích và 56,8% bệnh nhân điều trị hóa chất. 100% bệnh nhân LXM cấp dòng lympho, LXM cấp dòng tủy, LXM kinh dòng lympho và TTCTP điều trị hóa chất.

- Tỷ lệ bệnh nhân phải truyền khối hồng cầu ở các bệnh nhân LXM (66,7%- 100%) nhiều hơn so với nhóm TCTP (19,1%), ( $p < 0,001$ ).

- Tỷ lệ bệnh nhân LXM cấp dòng tủy và dòng lympho phải truyền khối tiểu cầu (80- 100%) cao hơn so với nhóm LXM kinh dòng hạt và dòng lympho (8,4- 44,4%).



### 3.2.8. Đáp ứng điều trị và tỷ lệ tử vong sớm của bệnh nhân mắc một số bệnh máu

**Bảng 3.24. Tỷ lệ đáp ứng điều trị của một số bệnh máu.**

PP điều trị	ALL (n=18) (1)	AML (n= 55) (2)	CLL (n= 9) (3)	CML (n= 95)			TTCTP (n=131) (5)
				Đích (n= 41)	H. chất (n= 54)	T. số (n= 95) (4)	
LBHT	4 (22,2%)	12 (21,8%)	8 (88,9%)	41 (100%)	52 (96,3%)	93 (97,9%)	129 (98,5%)
LBKHT	13 (72,2%)	36 (65,5%)	1 (11,1%)	0	2 (3,7%)	2 (2,1%)	1 (0,8%)
Không lui bệnh	1 (5,6%)	4 (7,3%)	0	0	0	0	0
	<b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001; p<sub>1-4</sub>&lt;0,001; p<sub>1-5</sub>&lt;0,001; p<sub>2-3</sub>&lt;0,001; p<sub>2-4</sub>&lt;0,001; p<sub>2-5</sub>&lt;0,001;</b>						

*Nhận xét:*

Tỷ lệ LBHT ở các bệnh nhân LXM kinh dòng lympho, LXM kinh dòng hạt và TTCTP cao hơn so với nhóm LXM cấp dòng lympho và LXM cấp dòng tủy, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.25. Tỷ lệ tử vong sớm của bệnh nhân mắc một số bệnh máu.**

Tử vong sớm	ALL (n=18) (1)	AML (n= 55) (2)	CLL (n= 9) (3)	CML (n= 95) (4)	TTCTP (n= 131) (5)	Tổng số (n= 308)
Tử vong sớm	2 (11,1%)	5 (9,1%)	0	2 (2,1%)	11 (8,4%)	20 (6,5%)
Theo dõi xa	16 (88,9%)	50 (90,9%)	9 (100,0%)	93 (97,9%)	120 (91,6%)	288 (93,5%)
p	$p > 0,05$					

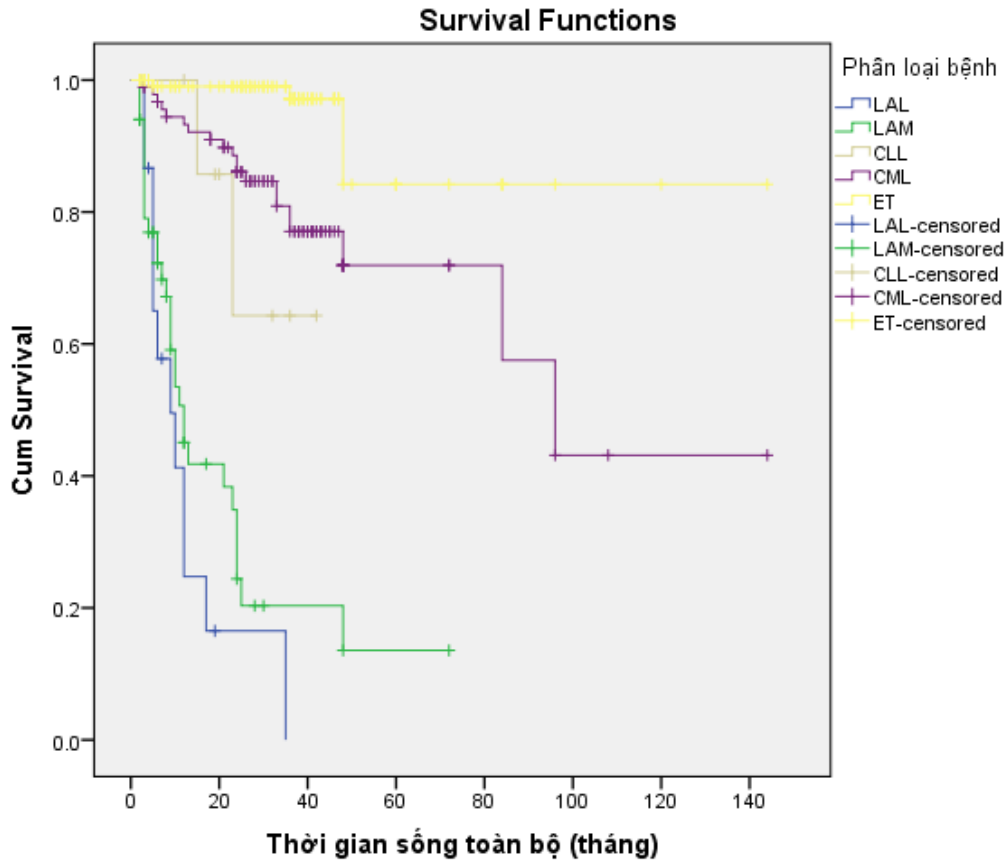
*Nhận xét:*

Tỷ lệ tử vong sớm của các bệnh nhân mắc bệnh máu là 6,5%. Tỷ lệ tử vong sớm của các nhóm bệnh khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.9. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu

**Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu theo thể bệnh.**

TG sống thêm (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%), (X± SE) (n= 288)				
	ALL (n=16) (1)	AML (n= 50) (2)	CLL (n= 9) (3)	CML (n= 93) (4)	TTCTP (n= 120) (5)
TV xa	12	31	2	20	4
12	10 (24,8±12,2)	23 (45,0± 8,0)	-	6 (93,3 ± 2,7)	1 (99,0 ± 1,0)
24	11 (16,5±10,6)	29 (24,4± 7,6)	2 (64,3±0,21)	12 (86,1± 3,7)	-
36	12	-	-	17 (77,1 ± 5,1)	2 (97,1± 2,1)
48	-	31 (13,6± 7,4)	-	18 (71,9±6,9)	4 (84,2 ± 8,7)
≥60	-	-	-	20 (43,2±16,3)	-
$\bar{X} \pm$ SE (KTC 95%)	12,64 ± 3,10 (6,56- 18,73)	22,07 ± 4,04 (14,14- 30,00)	34,07 ± 4,59 (25,07- 43,07)	95,44 ± 10,51 (74,83- 116,04)	128,17 ± 8,46 (111,58- 144,75)
	<b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001; p<sub>2-4</sub>&lt;0,001; p<sub>3-4</sub>&lt;0,001;</b> <b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001; p<sub>2-5</sub>&lt;0,001; p<sub>3-5</sub>&lt;0,001;</b>				
	92,12 ± 6,66 (79,05- 105,19)				



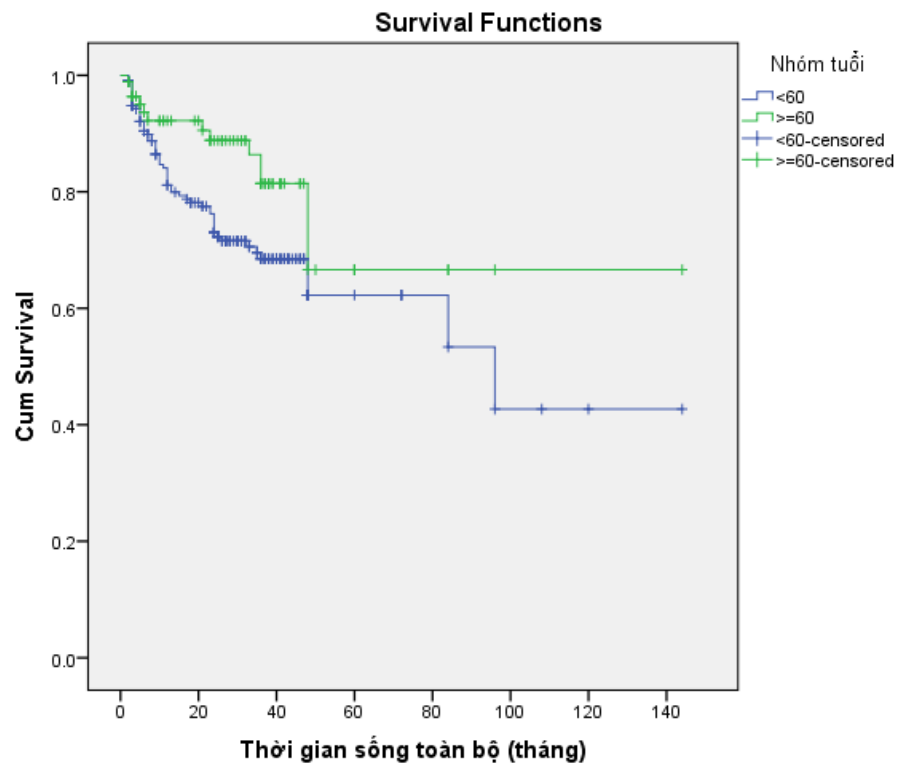
***Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu theo thể bệnh.***

*Nhận xét:*

- Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc bệnh máu được nghiên cứu là  $92,12 \pm 6,66$  tháng (KTC 95%: 79,05- 105,19).
- Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm TTCTP ( $128,17 \pm 8,46$  tháng) và nhóm LXMKDH ( $95,44 \pm 10,51$  tháng) dài hơn so với nhóm LXM kinh dòng lympho ( $34,07 \pm 4,59$  tháng), LXM cấp dòng tủy ( $22,07 \pm 4,04$  tháng) và LXM cấp dòng lympho ( $12,64 \pm 3,10$  tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.27. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và tuổi.**

Chỉ số	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng) (n= 288)	
	<60 tuổi (n= 199) (1)	≥60 tuổi (n= 89) (2)
Tử vong xa	56	13
$\bar{X} \pm SE$ (KTC 95%)	86,57 ± 8,03 (70,82- 102,33)	106,72 ± 10,64 (85,85- 127,60)
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,05</b>	



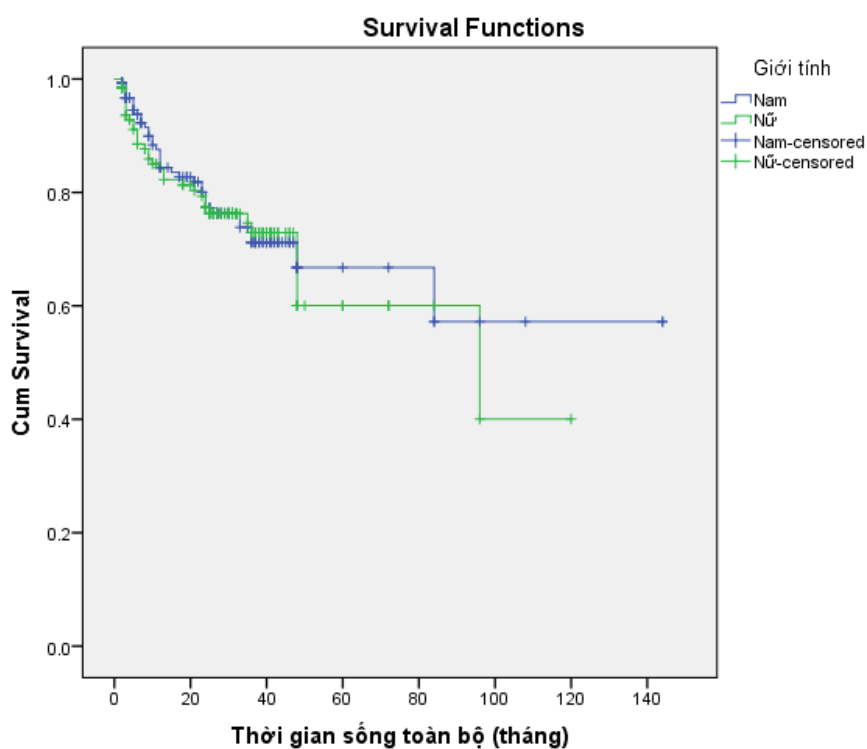
**Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và tuổi.**

*Nhận xét:*

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân ≥60 tuổi (106,72 ± 10,64 tháng) dài hơn so với nhóm <60 tuổi (86,57 ± 8,03 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**Bảng 3.28. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và giới.**

Chỉ số	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng) (n= 288)	
	Nam (n= 155) (1)	Nữ (n= 133) (2)
Tử vong xa	36	33
$\bar{X} \pm SE$ (KTC 95%)	97,25 $\pm$ 8,10 (81,36- 113,14)	77,08 $\pm$ 6,97 (63,41- 90,75)
	$p_{1-2} > 0,05$	



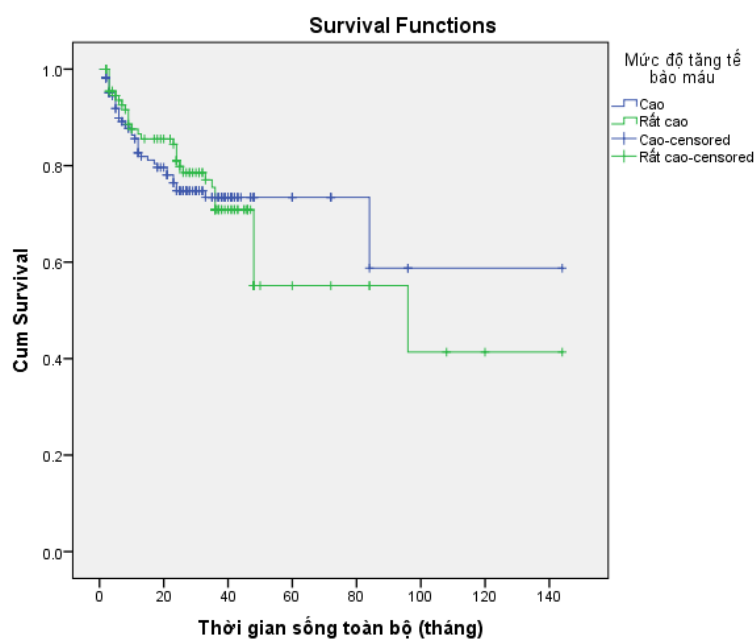
**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và giới.**

*Nhận xét:*

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân nam không khác biệt so với nhóm bệnh nhân nữ ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.29. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và mức độ tăng tế bào máu.**

Chỉ số	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng) (n= 288)	
	Cao (n= 169) (1)	Rất cao (n= 119) (2)
Tử vong xa	38	31
$\bar{X} \pm SE$ (KTC 95%)	100,11 $\pm$ 9,11 (82,25- 117,97)	85,74 $\pm$ 9,40 (67,31- 104,17)
	$p_{1-2} > 0,05$	



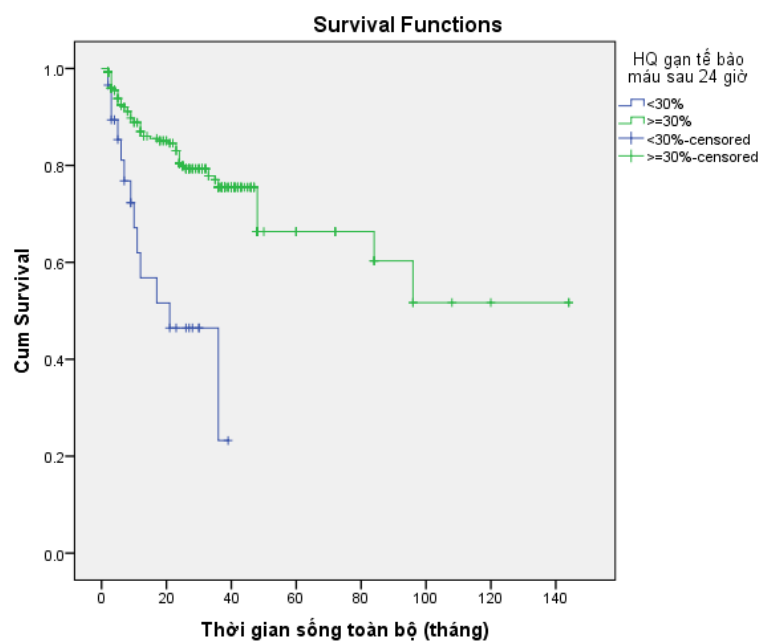
**Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và mức độ tăng tế bào máu.**

*Nhận xét:*

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân tăng tế bào máu mức độ rất cao (SLBC  $\geq 300$  G/l hoặc SLTC  $\geq 1500$  G/l) ( $85,74 \pm 9,40$  tháng) ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân tăng tế bào máu mức độ cao (SLBC 100- <300 G/l hoặc SLTC 1.000- <1.500 G/l) ( $100,11 \pm 9,11$  tháng, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ )).

**Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và hiệu suất gan tế bào máu.**

Chỉ số	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng) (n= 288)	
	Hiệu quả gan <30% (n= 29) (1)	Hiệu quả gan ≥30% (n= 259) (2)
Tử vong xa	13	56
$\bar{X} \pm SE$ (KTC 95%)	22,54 ± 3,12 (16,41- 28,66)	95,97 ± 6,91 (82,43- 109,52)
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>	

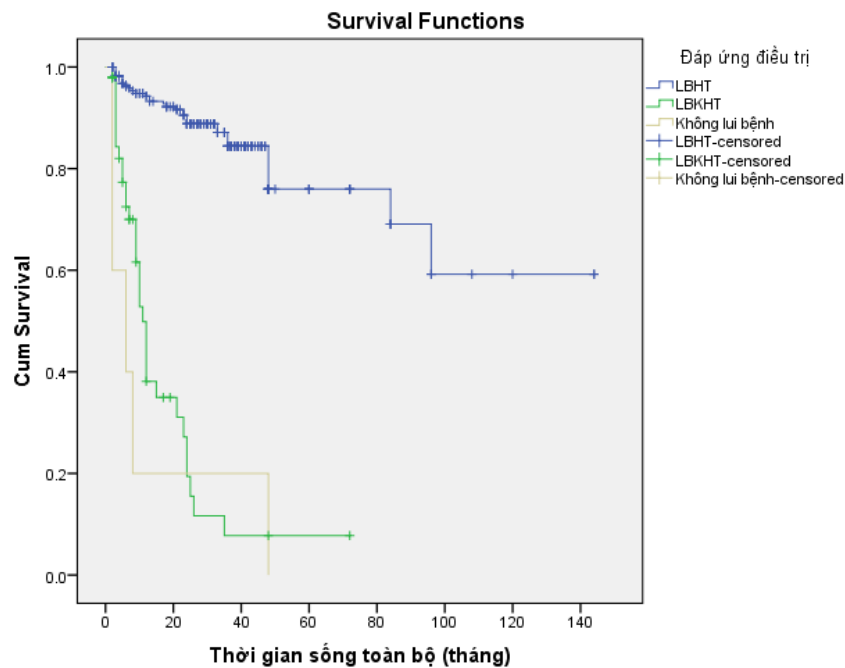


**Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và hiệu suất gan tế bào máu.**

*Nhận xét:* Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có hiệu suất gan tế bào máu ≥30% (95,97± 6,91 tháng) dài hơn so với nhóm bệnh nhân có hiệu suất gan tế bào máu <30% (22,54± 3,12 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

**Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và đáp ứng điều trị.**

Chỉ số	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng) (n= 288)		
	LBHT (n= 234) (1)	LBKHT (n= 49) (2)	Không LB (n= 5) (3)
Tử vong xa	32	32	5
$\bar{X} \pm SE$	107,55 $\pm$ 7,44	17,58 $\pm$ 3,20	13,20 $\pm$ 8,77
(KTC 95%)	(92,96- 122,13)	(11,30- 23,87)	(0- 30,40)
	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001; p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>		



**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu và đáp ứng điều trị.**

*Nhận xét:* Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm LBHT (107,55  $\pm$  7,44 tháng) dài hơn so với nhóm LBKHT (17,58  $\pm$  3,20 tháng) và không lui bệnh (13,20  $\pm$  8,77 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



**Bảng 3.32. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu.**

Yếu tố	Hệ số $\beta$	SE	Tỷ suất nguy cơ (HR) (KTC95%)	p
Thể bệnh (ALL, AML, CLL, CML, ET)	-0,866	0,133	0,42 (0,32- 0,54)	<b>&lt;0,001</b>
Tuổi (<60 và $\geq$ 60 tuổi)	0,307	0,336	1,35 (0,70- 2,62)	>0,05
Giới (nam và nữ)	0,199	0,255	1,22 (0,74- 2,01)	>0,05
Mức độ tăng tế bào máu (SLBC/SLTC: <300/1.500 G/l và $\geq$ 300/1.500 G/l)	-0,121	0,277	0,88 (0,51- 1,52)	>0,05
Hiệu suất gạn tách tế bào máu sau 24 giờ (<30% và $\geq$ 30%)	-0,543	0,361	0,58 (0,28- 1,17)	>0,05
Đáp ứng điều trị (LBHT; LBKHT và không lui bệnh)	0,538	0,260	1,71 (1,02- 2,85)	<b>&lt;0,05</b>

*Nhận xét:*

Phân tích đa biến thấy thể bệnh và đáp ứng điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân mắc một số bệnh máu được gạn tách tế bào máu với tỷ suất nguy cơ HR= 0,42 và 1,71, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05 - 0,001$ .

Tuổi, giới, mức độ tăng số lượng tế bào máu, hiệu suất gạn tách tế bào máu không phải là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân mắc một số bệnh máu được gạn tách tế bào máu ( $p > 0,05$ ).

### 3.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN HIỆU QUẢ GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ BỆNH LỖ XÊ MI KINH DÒNG BẠCH CẦU HẠT VÀ TĂNG TIỂU CẦU TIÊN PHÁT

#### 3.3.1. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả gạn tách tế bào máu trong điều trị hỗ trợ bệnh LXMKDH và TTCTP

*Bảng 3.33. Hiệu quả lâm sàng và hiệu suất gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.*

Hiệu quả lâm sàng		Hiệu suất gạn bạch cầu (SL, %)			Hiệu suất gạn tiểu cầu (SL, %)		
		<30% (n= 3) (1)	≥30% (n= 92) (2)	Tổng số (n= 95)	<30% (n= 14) (3)	≥30% (n=117) (4)	Tổng số (n=131)
Có hiệu quả	Tốt	0	1(1,1%)	1(1,1%)	0	0	0
	Khá	0	31 (33,7%)	31 (32,6%)	0	36 (30,8%)	36 (27,5%)
	tế bào	0	45 (48,9%)	45 (47,4%)	0	48 (41,0%)	48 (36,6%)
	Tổng số	0	77 (83,7%)	77 (81,1%)	0	84 (71,8%)	84 (64,1%)
Không hiệu quả		3 (100%)	15 (16,3%)	18 (18,9%)	14 (100%)	33 (28,2%)	47 (35,9%)
		<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,01</b>			<b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>		

*Nhận xét:*

Hầu hết bệnh nhân cải thiện các triệu chứng lâm sàng (LXMKDH: 81,1%; TTCTP: 64,1%). Tỷ lệ bệnh nhân LXMKDH và TTCTP đạt hiệu quả lâm sàng ở nhóm có hiệu suất gạn  $\geq 30\%$  là 83,7% và 71,8%; còn ở nhóm có hiệu suất gạn  $< 30\%$ , không có bệnh nhân nào, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01 - 0,001$ .

**Bảng 3.34. Tuổi và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.**

Chỉ số		Tuổi và nhóm bệnh (SL, %)					
		LXMKDH (n= 95)			TTCTP (n= 131)		
		<60 (n= 81) (1)	≥60 (n= 14) (2)	Tổng số (n= 95)	<60 (n= 61) (3)	≥60 (n= 70) (4)	Tổng số (n=131)
Hiệu suất	≥30%	78 (96,3%)	14 (100%)	92 (96,8%)	55 (90,2%)	62 (88,6%)	117 (89,3%)
	<30%	3 (3,7%)	0	3 (3,2%)	6 (9,8%)	8 (11,4%)	14 (10,7%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		
Hiệu quả	Có	66 (81,5%)	11 (78,6%)	77 (81,1%)	41 (67,2%)	43 (61,4%)	84 (64,1%)
	Không	15 (18,5%)	3 (21,4%)	18 (18,9%)	20 (32,8%)	27 (38,6%)	47 (35,9%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		

*Nhận xét:*

Tuổi không liên quan đến hiệu suất và hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP (p>0,05).

**Bảng 3.35. Giới tính và hiệu suất, hiệu quả gan tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.**

Chỉ số		Giới và nhóm bệnh (SL, %)					
		LXMKDH (n= 95)			TTCTP (n= 131)		
		Nam (n= 66) (1)	Nữ (n= 29) (2)	Tổng số (n= 95)	Nam (n= 57) (3)	Nữ (n= 74) (4)	Tổng số (n=131)
Hiệu suất	≥30%	64 (97,0%)	28 (96,6%)	92 (96,8%)	49 (86,0%)	68 (91,9%)	117 (89,3%)
	<30%	2 (3,0%)	1 (3,4%)	3 (3,2%)	8 (14,0%)	6 (8,1%)	14 (10,7%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		
Hiệu quả	Có	53 (80,3%)	24 (82,8%)	77 (81,1%)	33 (57,9%)	51 (68,9%)	84 (64,1%)
	Không	13 (19,7%)	5 (17,2%)	18 (18,9%)	24 (42,1%)	23 (31,1%)	47 (35,9%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		

*Nhận xét:*

Giới tính không liên quan đến hiệu suất và hiệu quả gan tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.36. Mức độ tăng tế bào máu và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.**

Chi số		Mức độ tăng tế bào máu và nhóm bệnh (SL, %)					
		LXMKDH (n= 95) (G/l)			TTCTP (n= 131) (G/l)		
		100-<300 (n= 56) (1)	≥300 (n= 39) (2)	Tổng số (n= 95)	1.000-<1.500 (n= 75) (3)	≥1.500 (n= 56) (4)	Tổng số (n=131)
Hiệu suất	≥30%	56 (100%)	36 (92,3%)	92 (96,8%)	65 (86,7%)	52 (92,9%)	117 (89,3%)
	<30%	0	3 (7,7%)	3 (3,2%)	10 (13,3%)	4 (7,1%)	14 (10,7%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		
Hiệu quả	Có	42 (75,0%)	35 (89,7%)	77 (81,1%)	44 (58,7%)	40 (71,4%)	84 (64,1%)
	Không	14 (25,0%)	4 (10,3%)	18 (18,9%)	31 (41,3%)	16 (28,6%)	47 (35,9%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		

*Nhận xét:*

Mức độ tăng tế bào máu trước khi gạn không liên quan đến hiệu suất và hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.37. Thời gian gạn tách và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.**

Chi số		Thời gian gạn tế bào máu và nhóm bệnh (SL, %)					
		LXMKDH (n= 95) (phút)			TTCTP (n= 131) (phút)		
		<150 (n= 13) (1)	≥150 (n= 82) (2)	Tổng số (n= 95)	<150 (n= 41) (3)	≥150 (n= 90) (4)	Tổng số (n=131)
Hiệu suất	≥30%	12 (92,3%)	80 (97,6%)	92 (96,8%)	35 (85,4%)	82 (91,1%)	117 (89,3%)
	<30%	1 (7,7%)	2 (2,4%)	3 (3,2%)	6 (14,6%)	8 (8,9%)	14 (10,7%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		
Hiệu quả	Có	11 (84,6%)	66 (80,5%)	77 (81,1%)	23 (56,1%)	61 (67,8%)	84 (64,1%)
	Không	2 (15,4%)	16 (19,5%)	18 (18,9%)	18 (43,9%)	29 (32,2%)	47 (35,9%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		

*Nhận xét:*

Thời gian gạn tách không liên quan đến hiệu suất và hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.38. Thở tích máu và hiệu suất, hiệu quả gan tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.**

Chỉ số		Thở tích máu gan và nhóm bệnh (SL, %)					
		LXMKDH (n= 95)			TTCTP (n= 131)		
		<4500 ml (n= 13) (1)	≥4500 ml (n= 82) (2)	Tổng số (n= 95)	<4500 ml (n= 35) (3)	≥4500 ml (n= 96) (4)	Tổng số (n=131)
Hiệu suất	≥30%	12 (92,3%)	80 (97,6%)	92 (96,8%)	31 (88,6%)	86 (89,6%)	117 (89,3%)
	<30%	1 (7,7%)	2 (2,4%)	3 (3,2%)	4 (11,4%)	10 (10,4%)	14 (10,7%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		
Hiệu quả	Có	12 (92,3%)	65 (79,3%)	77 (81,1%)	23 (65,7%)	61 (63,5%)	84 (64,1%)
	Không	1 (7,7%)	17 (20,7%)	18 (18,9%)	12 (34,3%)	35 (36,5%)	47 (35,9%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		

*Nhận xét:*

Thở tích máu gan tách không liên quan đến hiệu suất và hiệu quả gan tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP (p>0,05).

**Bảng 3.39. Biến cố bất lợi và hiệu suất, hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.**

Chỉ số		Biến cố bất lợi và nhóm bệnh (SL, %)					
		LXMKDH (n= 95)			TTCTP (n= 131)		
		Có (n= 27) (1)	Không (n= 68) (2)	Tổng số (n= 95)	Có (n= 26) (3)	Không (n=105) (4)	Tổng số (n=131)
Hiệu suất	≥30%	26 (96,3%)	66 (97,1%)	92 (96,8%)	25 (96,2%)	92 (87,6%)	117 (89,3%)
	<30%	1 (3,7%)	2 (2,9%)	3 (3,2%)	1 (3,8%)	13 (12,4%)	14 (10,7%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		
Hiệu quả	Có	22 (81,5%)	55 (80,9%)	77 (81,1%)	17 (65,4%)	67 (63,8%)	84 (64,1%)
	Không	5 (18,5%)	13 (19,1%)	18 (18,9%)	9 (34,6%)	38 (36,2%)	47 (35,9%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		

*Nhận xét:*

Biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách không liên quan đến hiệu suất và hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP ( $p>0,05$ ).



### 3.3.2. Liên quan hiệu quả gạn tách với kết quả điều trị hỗ trợ bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt và tăng tiểu cầu tiên phát

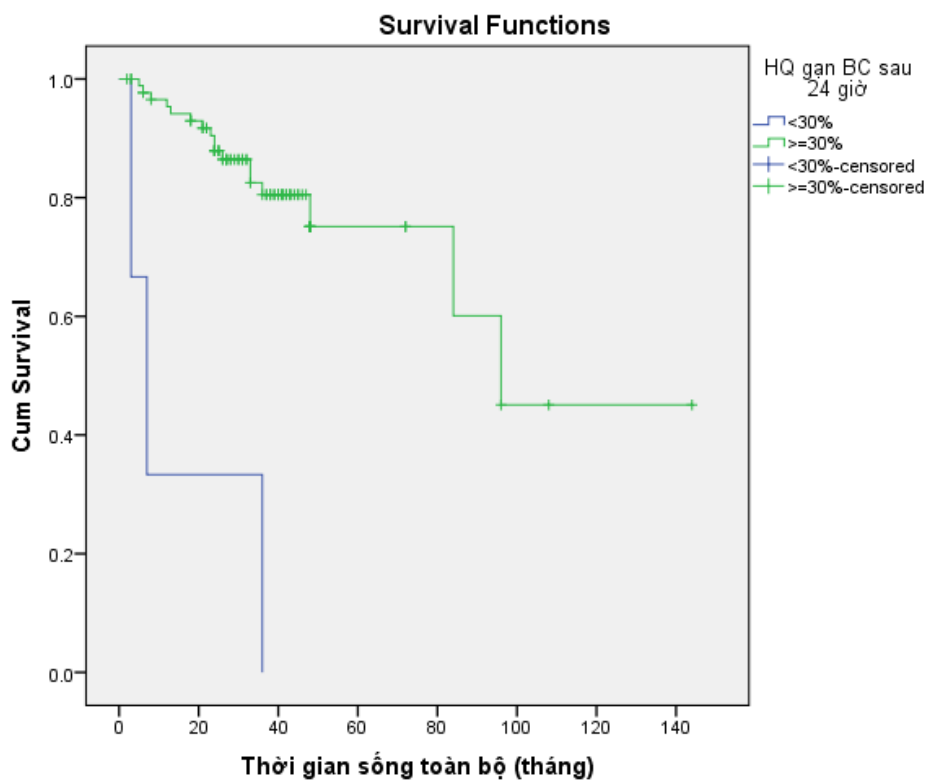
**Bảng 3.40. Liên quan hiệu suất, hiệu quả lâm sàng gạn tách tế bào máu với tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.**

Chỉ số		LXMKDH (n= 95) (SL, %)			TTCTP (n= 131) (SL, %)		
		TV sớm (n= 2) (1)	TD xa (n= 93) (2)	Tổng số (n= 95)	TV sớm (n=11) (3)	TD xa (n=120) (4)	Tổng số (n=131)
Hiệu suất gạn (%)	≥30%	2 (100%)	90 (96,8%)	92 (96,8%)	9 (81,8%)	108 (90,0%)	117 (89,3%)
	<30%	0	3 (3,2%)	3 (3,2%)	2 (18,2%)	12 (10,0%)	14 (10,7%)
		p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		
Hiệu quả lâm sàng	Có	2 (100%)	75 (80,6%)	77 (81,1%)	8 (72,7%)	76 (63,3%)	84 (64,1%)
	Không	0	18 (19,4%)	18 (18,9%)	3 (27,3%)	44 (36,7%)	47 (35,9%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		
Biến cố bất lợi	Có	1 (50,0%)	26 (28,0%)	27 (28,4%)	1 (9,1%)	25 (20,8%)	26 (19,8%)
	Không	1 (50,0%)	67 (72,0%)	68 (71,6%)	10 (90,9%)	95 (79,2%)	105 (80,2%)
	p	p <sub>1-2</sub> >0,05			p <sub>3-4</sub> >0,05		

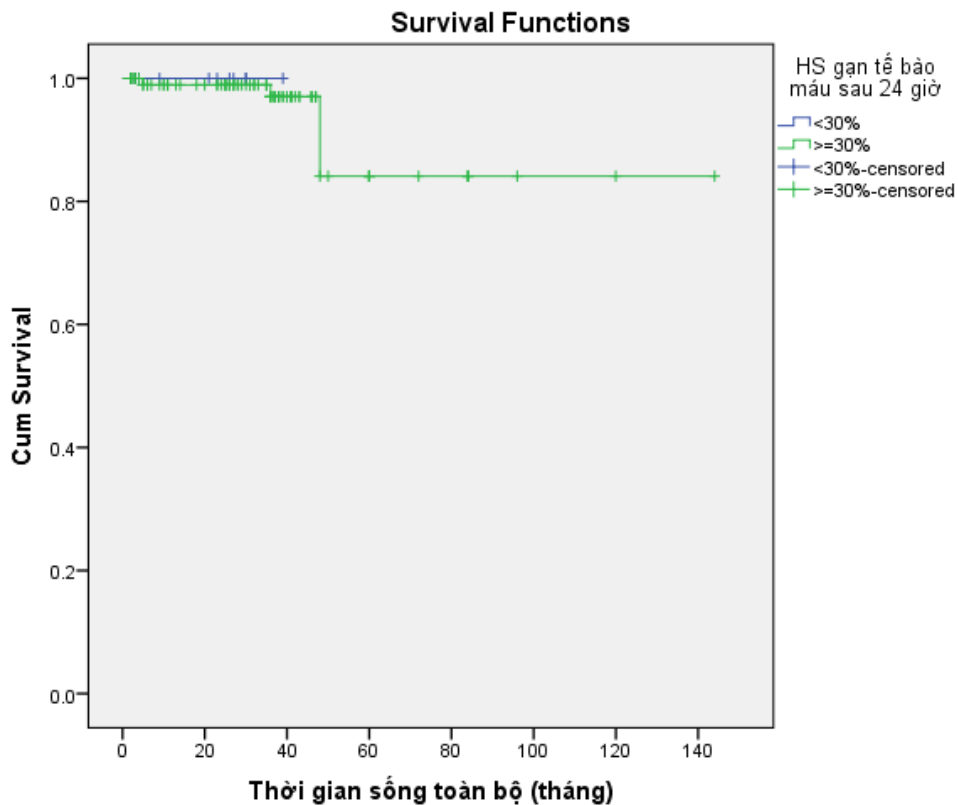
*Nhận xét:* Tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân LXMKDH là 2/95 bệnh nhân (2,1%), TTCTP là 11/131 bệnh nhân (8,4%). Tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP không liên quan đến hiệu suất, hiệu quả lâm sàng gạn tách tế bào máu và biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.41. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu suất gan tách tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.**

Chỉ số	LXMKDH (n= 93)		TTCTP (n= 120)	
	Hiệu suất <30% (n= 3) (1)	Hiệu suất ≥30% (n=90) (2)	Hiệu suất <30% (n=12) (3)	HS ≥30% (n=108) (4)
Tử vong xa	3	17	0	4
Thời gian (tháng) X ± SE (KTC 95%)	15,33 ± 10,39 (0- 35,71)	98,83 ± 10,78 (77,69- 119,96)	-	128,03 ± 8,47 (111,42- 144,64)
	<b>p1-2&lt;0,001</b>		-	



**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu suất gan bạch cầu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH.**



**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu suất gạt tiểu cầu sau 24 giờ ở bệnh nhân TTCTP.**

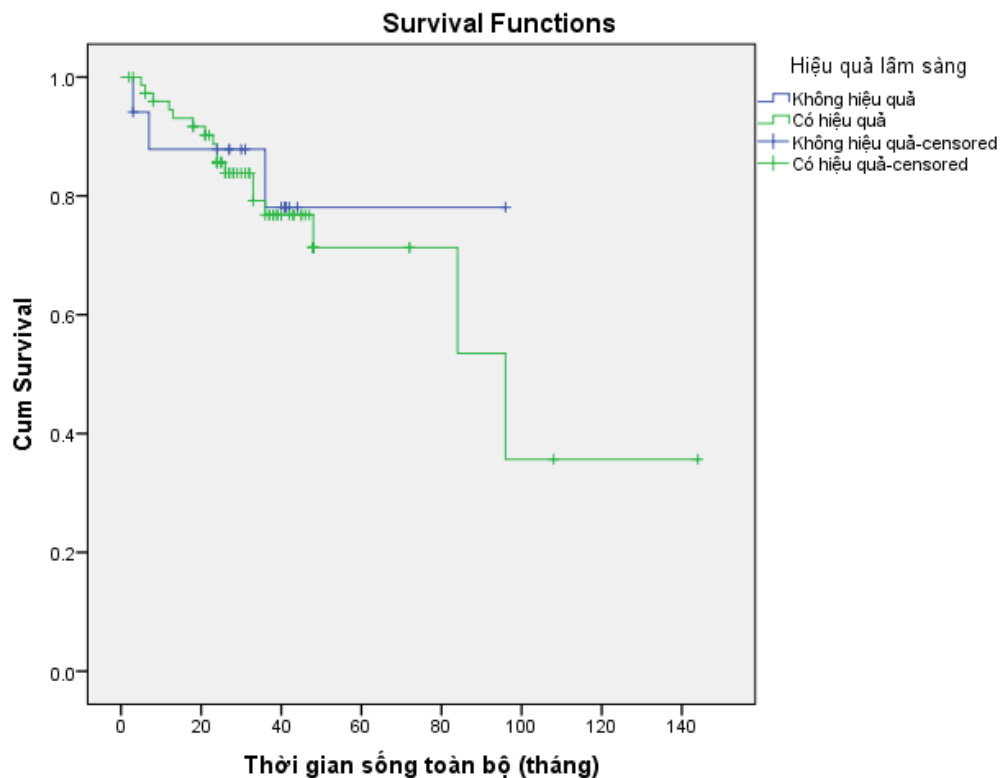
*Nhận xét:*

- Ở bệnh nhân LXMKDH, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có hiệu suất gạt bạch cầu  $\geq 30\%$  ( $98,83 \pm 10,78$  tháng) dài hơn so với nhóm bệnh nhân có hiệu suất gạt bạch cầu  $< 30\%$  ( $15,33 \pm 10,39$  tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

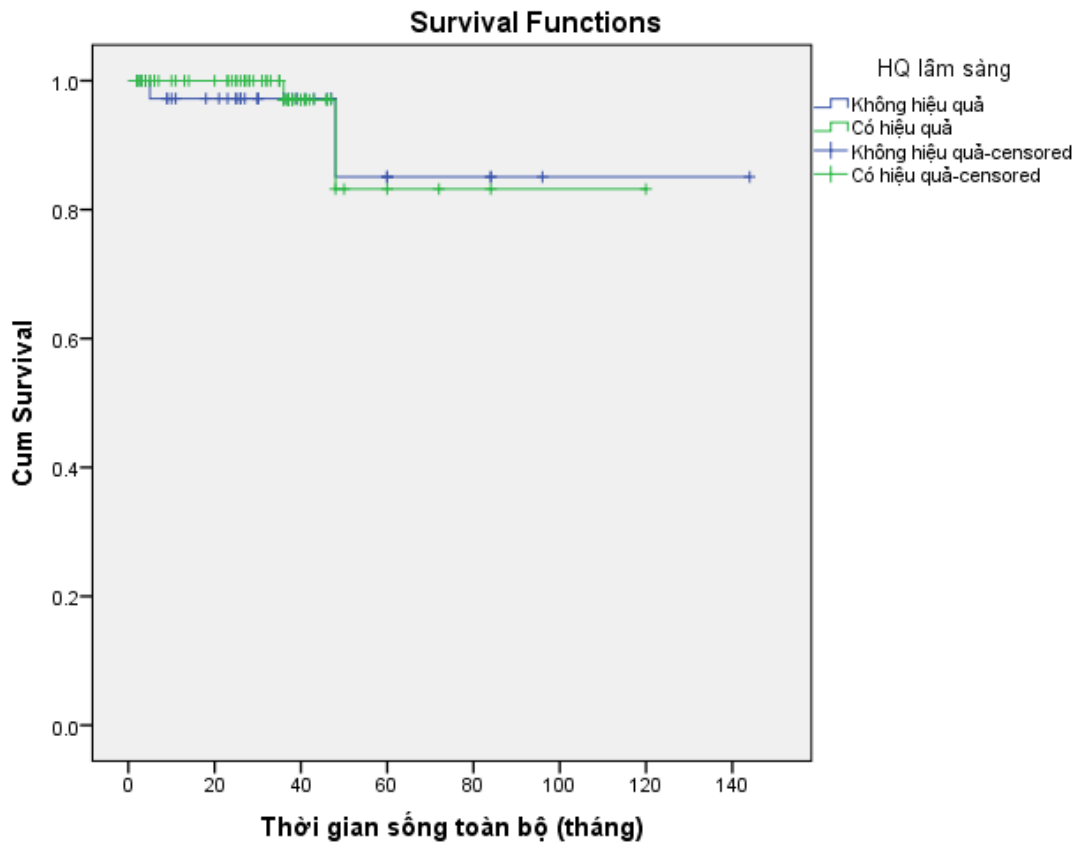
- Ở bệnh nhân TTCTP, nhóm có hiệu suất gạt tách tiểu cầu  $< 30\%$  (12 bệnh nhân) không có bệnh nhân nào tử vong. Nhóm có hiệu suất gạt tách tiểu cầu sau 24 giờ  $\geq 30\%$  có 4/108 bệnh nhân (3,7%) tử vong trong thời gian theo dõi, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân này là  $128,03 \pm 8,47$  tháng.

**Bảng 3.42. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu quả lâm sàng của gạn tách bạch cầu ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP.**

Chỉ số	LXMKDH (n= 93)		TTCTP (n= 120)	
	Không HQ (n= 17) (1)	Có hiệu quả (n= 76) (2)	Không HQ (n= 41) (3)	Có hiệu quả (n= 79) (4)
Tử vong xa	3	17	2	2
Thời gian (tháng) X ± SE (KTC 95%)	79,08 ± 8,75 (61,92 - 96,25)	91,18 ± 11,54 (68,55 - 113,81)	128,47±11,45 (106,02 - 150,92)	107,54 ± 9,48 (88,95 - 126,13)
	p <sub>1-2</sub> >0,05		p <sub>3-4</sub> >0,05	



**Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu quả lâm sàng của gạn tách bạch cầu ở bệnh nhân LXMKDH.**



***Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ và hiệu quả lâm sàng của gạn tách tiểu cầu ở bệnh nhân TTCTP.***

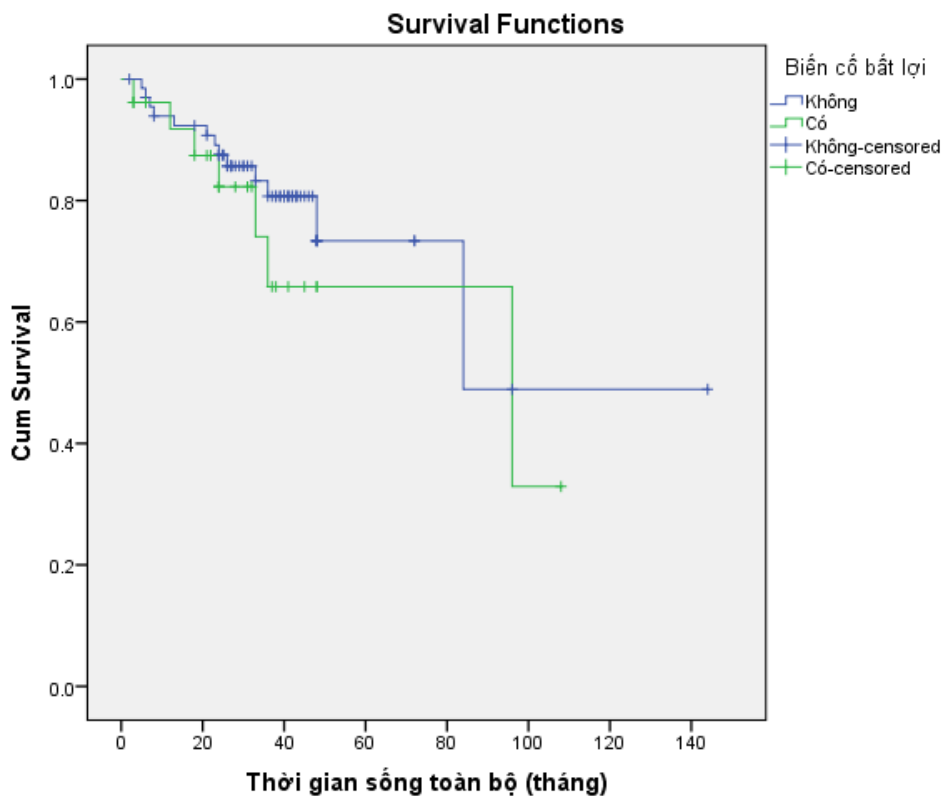
*Nhận xét:*

- Ở bệnh nhân LXMKDH, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có hiệu quả lâm sàng ( $91,18 \pm 11,54$  tháng) dài hơn so với nhóm bệnh nhân không có hiệu quả lâm sàng ( $79,08 \pm 8,75$  tháng), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

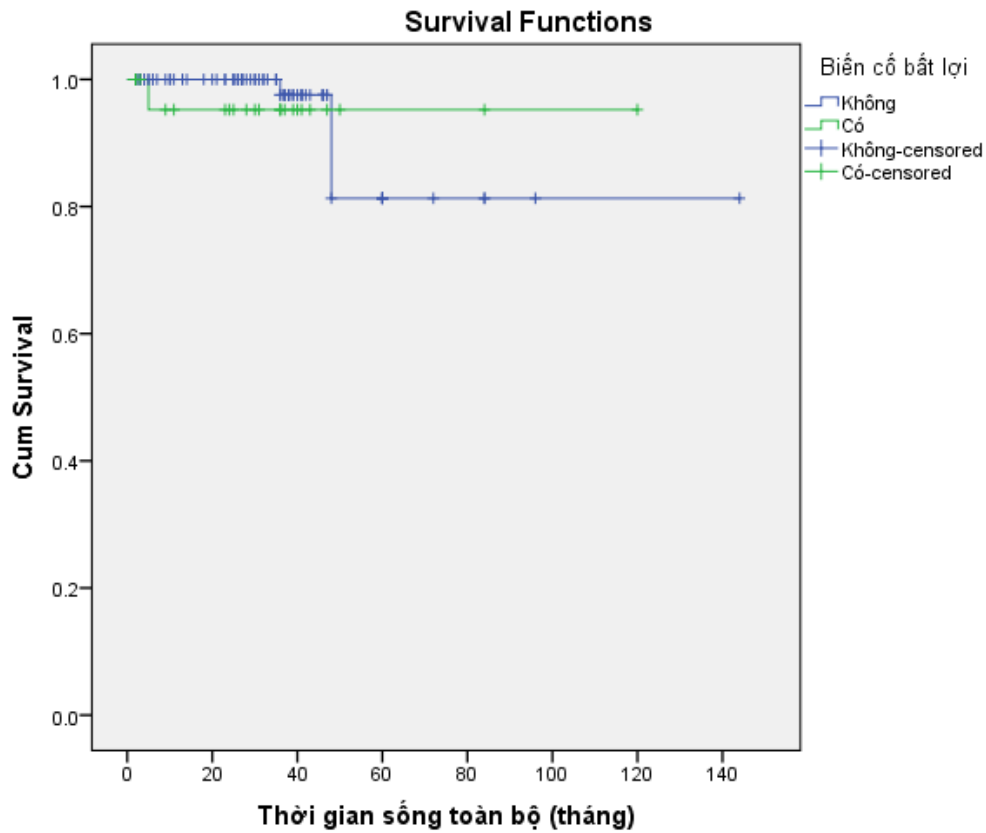
- Ở bệnh nhân TTCTP, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có hiệu quả lâm sàng không khác biệt so với nhóm bệnh nhân không có hiệu quả lâm sàng, ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.43. Thời gian sống thêm toàn bộ và biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách ở bệnh nhân LXMKDH.**

Chỉ số	LXMKDH (n= 93)		TTCTP (n= 120)	
	Có (n= 26) (1)	Không (n= 67) (2)	Có (n= 25) (3)	Không (n= 95) (4)
Tử vong xa	7	13	1	3
Thời gian (tháng)	75,47 ± 9,61	98,38 ± 14,08	114,52 ± 5,34	125,75 ± 10,31
X ± SE (KTC 95%)	(56,61- 94,32)	(70,77- 125,98)	(104,04- 124,99)	(105,53- 145,97)
	p <sub>1-2</sub> >0,05		p <sub>3-4</sub> >0,05	



**Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ và biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách ở bệnh nhân LXMKDH.**



***Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ và biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách ở bệnh nhân TTCTP.***

*Nhận xét:*

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân LXMKDH và TTCTP không có biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách không khác biệt so với nhóm có biến cố bất lợi ( $p > 0,05$ ).

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

Phương pháp gạn tách tế bào máu bằng máy tách tế bào tự động trong điều trị hỗ trợ một số bệnh máu nhằm loại bỏ một lượng lớn các tế bào cao bất thường trong máu tuần hoàn, ngăn ngừa biến chứng huyết khối, tắc mạch, hội chứng tiêu khối u...; được chỉ định trong các trường hợp: SLBC > 100 G/l; SLTC > 1.000 G/l. Phương pháp này mới được sử dụng tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương trong những năm gần đây và đã được Bộ Y tế phê duyệt. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng máy gạn tách tế bào máu Spectra Optia là loại máy thế hệ mới và hiện đại nhất, cỡ mẫu lớn và nhiều mặt bệnh. Báo cáo nước ngoài từ những năm 70-80 thế kỷ trước, rất ít và thường báo cáo ca bệnh (5 đến 6 bệnh nhân). Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu ở một hai nhóm bệnh, nhưng cỡ mẫu ít cũng như phương pháp, máy gạn chưa hiện đại.

#### **4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm gạn tách bạch cầu chủ yếu là LXMKDH (53,7%) và LXM cấp dòng tủy (31,1%); chiếm tỷ lệ thấp hơn là LXM cấp dòng lympho (10,2%) và LXM kinh dòng lympho (5,1%). Nhóm gạn tách tiểu cầu có 100% bệnh nhân là bệnh TTCTP (bảng 3.1).

Điều này cũng tương tự nhận xét của các nghiên cứu trong và ngoài nước. Tỷ lệ hội chứng tăng bạch cầu trong bệnh LXM cấp dòng lympho từ 10% đến 30% [2], [69], trong bệnh LXM cấp dòng tủy dao động từ 5% đến 20%. Trong các phân nhóm của LXM cấp dòng tủy theo phân loại của FAB, LXM cấp dòng mono (M4, M5) và LXM cấp tiền tủy bào (M3) có tỷ lệ hội chứng tăng bạch cầu nhiều hơn [64], [65], [66], [67], [68]. Bệnh LXM kinh dòng lympho cũng thường gặp hội chứng tăng bạch cầu (SLBC > 100 G/l), nhưng hiếm khi thấy các triệu chứng và dấu hiệu ứ trệ bạch cầu [2]. Bệnh



LXMKDH thường có hội chứng tăng bạch cầu và ứ trệ bạch cầu thường xảy ra ở giai đoạn tăng tốc hoặc chuyển cấp của bệnh LXMKDH [2], [72], [73].

#### **4.1.1. Tuổi và giới nhóm gọn tách bạch cầu**

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân gọn tách bạch cầu là  $44,15 \pm 14,67$  tuổi. Đa số bệnh nhân ở lứa tuổi 30- 59 tuổi: 66,1%; có 17,5% số bệnh nhân từ 17- 29 tuổi và 16,4% số bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,7/1,0 (bảng 3.2 và 3.3).

Tuổi và giới của các bệnh nhân gọn tách bạch cầu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả ở các bệnh nhân LXM cấp dòng lympho, LXM cấp dòng tủy, LXM kinh dòng lympho và LXMKDH [26], [71], [73].

- Đối với LXM cấp dòng lympho: Nguyễn Thị Thanh Hải (2013) thấy tuổi trung bình  $33 \pm 17$  tuổi. Nam mắc nhiều hơn nữ [71].

- Đối với LXM cấp dòng tủy: nghiên cứu của Tendulkar Anita A. (2017) là 34 tuổi (12–59 tuổi); Vũ Minh Phương (2009):  $32,67 \pm 12,7$  tuổi [122]; Nguyễn Ngọc Dũng (2015):  $44,8 \pm 13,9$  tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,99 [125].

- Đối với LXM kinh dòng lympho: Lê Thị Huyền Trang (2015) thấy tuổi trung bình là 61 tuổi (39- 82 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 3,1 [73].

- Đối với LXMKDH: nghiên cứu của Nguyễn Hà Thanh (2003) là  $38,2 \pm 1,4$  tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1,0 [7], Lê Phương Anh (2008):  $40,8 \pm 14,5$  tuổi (16- 79 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1,0 [25]. Nguyễn Văn Nam (2013):  $42,7 \pm 16,3$  tuổi (17- 72 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 1,47/1 [72].

Hoàng Nguyên Khanh (2013) gọn tách bạch cầu bằng máy tự động cho 30 bệnh nhân (7- 82 tuổi; tỷ lệ nam/nữ: 4,3/1,0) với 48 chu kỳ thấy chủ yếu là LXMKDH (50%), tiếp đến là LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho. Có 2 trường hợp trẻ em có bạch cầu cao, cân nặng dưới 30 kg [26].

#### 4.1.2. Tuổi và giới nhóm gan tách tiểu cầu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân gan tách tiểu cầu là  $57,98 \pm 17,17$  tuổi. Đa số bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi (53,4%) và 30- 59 tuổi (38,2%), có 8,4% bệnh nhân 17- 29 tuổi. Tỷ lệ nữ/nam là 1,3/1,0 (bảng 3.2 và 3.3).

Điều này cũng tương tự nhận xét của Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015): tuổi trung bình là  $58,1 \pm 17,9$  tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 1,5/1,0 [28]; Bùi Lê Cường và cs. (2014): tuổi trung bình  $56,46 \pm 16,69$  (19- 85), tỷ lệ nam/nữ là 0,86 [135]. Đinh Thị Thúy Hồng (2015): 57,9 tuổi (31- 80 tuổi), tỷ lệ nam/nữ là 0,66 [136].

#### 4.1.3 Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân gan tách bạch cầu

##### 4.1.3.1. Hội chứng thiếu máu, thâm nhiễm, nhiễm khuẩn và xuất huyết

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở bệnh nhân gan tách bạch cầu, các hội chứng chủ yếu trước khi điều trị gan tách bạch cầu là thiếu máu (95,5%), thâm nhiễm (90,6%), nhiễm khuẩn (26,0%) và xuất huyết (19,2%) (bảng 3.4).

Điều này cũng tương tự nhận xét của các tác giả ở bệnh nhân LXM cấp dòng lympho, LXM cấp dòng tủy, LXM kinh dòng lympho và LXMKDH.

- Đối với LXM cấp dòng lympho: Nguyễn Thị Thanh Hải (2013) thấy các triệu chứng phổ biến là thiếu máu (88,7%), sốt (83,1%), xuất huyết (59%), nhiễm trùng (36,6%), lách to (60,6%), gan to (56,34%), hạch to (50,69%), đau xương khớp (11,3%) [71].

- Đối với LXM cấp dòng tủy: Fritz và cs. (1959) giải phẫu tử thi cho 81 bệnh nhân LXM cấp thấy 13 bệnh nhân có xuất huyết não, 9/13 bệnh nhân (69%) có SLBC trên 300 G/l [92]. Nguyễn Ngọc Dũng (2015) thấy thiếu máu chiếm tỷ lệ 99,0%; nhiễm trùng, xuất huyết là 24,6% và 26,5%; lách to là 100% (lách to độ IV chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,1%), gan to và hạch to lần lượt là 33,0% và 14,9% [125].

- Đối với LXM kinh dòng lympho: Baer M. R. và cs. (1985) hồi cứu 210 bệnh nhân LXM kinh dòng lympho thấy 16 bệnh nhân có SLBC tăng trên 500 G/l [94]. Lê Thị Huyền Trang (2015) thấy triệu chứng thường gặp là hạch to và thiếu máu (63,6%). Lách to thường ở mức độ vừa [73].

- Đối với LXMKDHD: nghiên cứu của Nguyễn Hà Thanh (2003) thấy tỷ lệ lách to là 97,5%; gan to: 41,25%; sốt: 6,25%; thiếu máu: 86,25% và tắc mạch là 36,25% [7]. Lê Phương Anh (2008): lách to (100%), gan to (65%), sốt (5%), thiếu máu (55%) và tắc mạch là 5% [25]. Nguyễn Văn Nam (2013): thiếu máu (95,2%), nhiễm trùng (23,8%) và xuất huyết (28,6%), lách to (100%), gan to (31%) và hạch to (9,5%) [72].

#### **4.1.3.2. Hội chứng tắc mạch**

Qua nghiên cứu thấy tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng tắc mạch là 48,0%. Ở nhóm gan tách bạch cầu, đa số bệnh nhân ứ trệ bạch cầu mức độ nhẹ (43,5%), tiếp đến là mức độ vừa (29,4%). Có 2,3% bệnh nhân ứ trệ bạch cầu mức độ nặng và 24,9% bệnh nhân không có biểu hiện ứ trệ bạch cầu. Đối với nhóm gan tách tiểu cầu, đa số bệnh nhân ứ trệ tiểu cầu mức độ nhẹ (42,0%), tiếp đến là mức độ vừa (30,5%). Có 4,6% bệnh nhân ứ trệ tiểu cầu mức độ nặng và 22,9% bệnh nhân không có biểu hiện ứ trệ tiểu cầu (bảng 3.4 và 3.6).

Điều này tương tự các kết quả nghiên cứu khác [93], [96], [99], [100], [101]. Ressel A. và cs. (2007) cho rằng huyết khối do bạch cầu trong bệnh LXM cấp dòng tủy và LXMKDHD (SLBC >100 G/l) chủ yếu xuất hiện ở động mạch phổi và động mạch não nhỏ và trung bình. Ít gặp hơn là huyết khối bạch cầu ở buồng tim. Hiếm khi huyết khối bạch cầu ở các động mạch lớn. [101].

Abla O. và cs. (2016) nghiên cứu 84 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho và 18 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có hội chứng tăng bạch cầu thấy tổn thương thần kinh do hội chứng tăng bạch cầu xuất hiện ở 6 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho (7,1%) và 4 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (22,2%) [93].

Chen B. và cs. (2018) mô tả một bệnh nhân nam, 21 tuổi mất thị lực cấp tính hai mắt một tuần, không rõ nguyên nhân. Soi đáy mắt thấy xuất huyết và bong võng mạc ở cả hai mắt. Xét nghiệm thấy SLBC: 640,34 G/l [96].

Veljković D. và cs. (2012) đã gặp 02 bệnh nhân LXMKDH có biến chứng của ứ trệ bạch cầu, sung, đau dương vật, giảm thị lực. Sau 3 ngày gạn tách bạch cầu thấy SLBC giảm, giảm sung đau dương vật và giảm rối loạn thị lực [99]. Kafetzakis A. và cs. (2007) đã gặp 01 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thể M5 có triệu chứng thiếu máu cấp của chi dưới chân phải, huyết khối động mạch chậu hông ngoài phải do ứ trệ bạch cầu và RLDM [100]. Ressel A. và cs. (2007) cũng thông báo một bệnh nhân nữ 53 tuổi LXM cấp dòng tủy thể M1 có tăng bạch cầu và đau cấp tính ở chân phải [101].

#### **4.1.3.3. Hội chứng ĐMNMR**

Qua nghiên cứu (bảng 3.4) thấy tỷ lệ ĐMNMR trong nghiên cứu của chúng tôi (0,6%), thấp hơn nghiên cứu của Hoàng Thị Yến (2008) ở 82 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (19,5%). Xuất huyết là triệu chứng thường gặp trên lâm sàng (83,3%). Xét nghiệm thấy SLTC giảm, D-dimer tăng (100%); tỷ lệ prothrombin giảm (93,75%), nghiệm pháp rươi dương tính (87,5%), TT kéo dài (62,5%) và Fibrinogen giảm (50%) [61].

Vũ Minh Phương (2009) nghiên cứu 110 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thấy nhóm bệnh nhân thể M3 có tỷ lệ xuất huyết cao (48%), tỷ lệ ĐMNMR cao (92%) [122]. Nguyễn Thị Thanh Hải (2013) thấy 42,3% bệnh nhân có ĐMNMR [71].

#### **4.1.3.4. Hội chứng tiêu khối u**

Hội chứng tiêu khối u phổ biến hơn ở các ung thư lymphoid và LXM cấp dòng lympho, nhưng hội chứng này cũng có thể xảy ra ở bệnh LXM cấp dòng tủy. Ở bệnh nhân ứ trệ bạch cầu, hội chứng tiêu khối u chiếm khoảng 10% trường hợp [2], [8], [78], [79].

Qua nghiên cứu (bảng 3.4), thấy tỷ lệ hội chứng tiêu khối u trong nghiên cứu của chúng tôi (0,6%) thấp hơn nghiên cứu của Tendulkar Anita A. (2017) gạn tách bạch cầu cho 10 bệnh nhân (LXMKDH: 6 bệnh nhân và LXM cấp dòng tủy: 4 bệnh nhân), Triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân ú trệ bạch cầu là sưng, đau dương vật (7/8 bệnh nhân). Triệu chứng suy hô hấp và rối loạn thần kinh phổ biến nhất ở những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy. Có 07 bệnh nhân (05 bệnh nhân LXMKDH và 02 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy) có triệu chứng tiêu khối u [112].

#### **4.1.4. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân gạn tách tiểu cầu**

Bệnh TTCTP thường được phát hiện tình cờ khi xét nghiệm máu hoặc khi bệnh nhân vào viện do huyết khối hay xuất huyết [135], [136].

Qua nghiên cứu của chúng tôi thấy ở bệnh nhân gạn tách tiểu cầu, các hội chứng chủ yếu ở bệnh nhân trước khi điều trị gạn tách tiểu cầu là tắc mạch (75,6%), thiếu máu (35,9%), thâm nhiễm (13,7%). Các hội chứng chiếm tỷ lệ thấp hơn là nhiễm khuẩn (8,4%) và xuất huyết (4,6%) (bảng 3.4).

Điều này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu về bệnh TTCTP. Montanaro M. và cs. (2014) nghiên cứu 1.144 bệnh nhân TTCTP thấy 107 trường hợp có biến chứng huyết khối (9,4%), trong đó huyết khối động mạch là 5,3% và huyết khối tĩnh mạch là 4,1% [137].

Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015) [28] nghiên cứu 55 bệnh nhân TTCTP thấy triệu chứng lâm sàng lúc vào viện chủ yếu là các triệu chứng của ú trệ tuần hoàn tại các vi mạch, trong đó biểu hiện nhiều nhất là tê bì, dị cảm đầu chi (20%), ù tai (10,9%), đau đầu (10,9%), tím đầu chi (9,1%). SLTC ở nhóm có triệu chứng ú trệ tuần hoàn (1934,6 G/l) cao hơn nhóm không có triệu chứng lâm sàng (1445,8 G/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### **4.1.5. Chỉ định điều trị gạn tách tế bào máu**

##### **4.1.5.1. Chỉ định điều trị gạn tách bạch cầu**

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy ở nhóm bệnh nhân gạn tách bạch cầu, 100% số bệnh nhân có SLBC  $\geq 100$  G/l, trong đó có 40,1% bệnh nhân có SLBC  $\geq 300$  G/l. SLBC trung bình trước khi gạn tách bạch cầu là  $303,90 \pm 118,58$  G/l (120,3 G/l- 851,5 G/l). SLBC trước khi gạn tách của các nhóm bệnh LXM khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Đa số bệnh nhân ứ trệ bạch cầu mức độ nhẹ (43,5%), tiếp đến là mức độ vừa (29,4%). Có 2,3% bệnh nhân ứ trệ bạch cầu mức độ nặng và 24,9% bệnh nhân không có biểu hiện ứ trệ bạch cầu. Tỷ lệ bệnh nhân ứ trệ bạch cầu nặng và vừa ở nhóm có SLBC  $\geq 300$  G/l (4,2% và 36,6%) cao hơn so với nhóm có SLBC từ 100- 300 G/l (0,9% và 24,5%), ( $p < 0,01$ ) (bảng 3.5 và 3.6).

Điều này cũng phù hợp với chỉ định gạn tách bạch cầu cho các bệnh nhân LXM có SLBC trên 100 G/l [31], [39], [51], [52], [53], [54].

SLBC trong máu ngoại vi của các bệnh nhân trước khi gạn tách bạch cầu tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Hải (2013): SLBC trung bình  $46,47 \pm 79,9$  G/l [71]. Lê Thị Huyền Trang (2015) nghiên cứu 33 bệnh nhân LXM kinh dòng lympho vào viện điều trị lần đầu thấy tất cả các bệnh nhân đều có tăng sinh dòng bạch cầu lympho [73]. Nguyễn Thị Mai Hương (2016) nghiên cứu 129 trẻ em LXM cấp dòng lympho thấy SLBC trên 50 G/L chiếm chủ yếu (57,4%) [69].

##### **4.1.5.2. Chỉ định điều trị gạn tách tiểu cầu**

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy ở bệnh nhân gạn tách tiểu cầu, 100% số bệnh nhân có SLTC  $\geq 1.000$  G/l; 44,7% bệnh nhân có SLTC  $\geq 1500$  G/l. SLTC trung bình trước khi gạn tách tiểu cầu là  $1569,3 \pm 491,1$  G/l (1.000 G/l- 4.264 G/l). Đa số bệnh nhân ứ trệ tiểu cầu mức độ nhẹ (42,0%), tiếp đến là mức độ vừa (30,5%). Có 4,6% bệnh nhân ứ trệ tiểu cầu mức độ nặng và 22,9% bệnh

nhân không có biểu hiện ứ trệ tiểu cầu. Tỷ lệ bệnh nhân ứ trệ tiểu cầu nặng và vừa ở nhóm có SLTC  $\geq 1500$  G/l không khác biệt so với nhóm có SLTC từ 1.000- 1.500 G/l ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.5 và 3.6).

Điều này cũng phù hợp với chỉ định gạn tách tiểu cầu cấp cứu cho các bệnh nhân có triệu chứng tắc mạch và SLTC tăng cao trên 1.000 G/L [47], [48], [140]. Theo Adami R. (1993) gạn tách tiểu cầu là một phương pháp điều trị nhằm làm giảm nhanh chóng SLTC để ngăn chặn biến chứng tắc mạch hoặc chảy máu. Để điều trị giảm SLTC dài hạn phải kết hợp với hóa trị liệu. Các tác giả gạn tách tiểu cầu cho 132 bệnh nhân tăng SLTC (76 trường hợp có huyết khối và/hoặc xuất huyết) do cắt lách, TTCTP và rối loạn tăng sinh tủy mạn ác tính thấy gạn tách tiểu cầu rất hữu ích trong việc ngăn ngừa biến chứng huyết khối/xuất huyết và có vai trò trong chẩn đoán cũng như dự đoán nguy cơ của bệnh nhân [140].

Bùi Lê Cường và cs. (2014) nghiên cứu 28 bệnh nhân TTCTP thấy SLTC là  $965,00 \pm 227,71$  G/l (28,8% bệnh nhân có SLTC  $\geq 1.000$  G/l và SLTC cao nhất là 1.629 G/l). Có 60,7% bệnh nhân có mang đột biến JAK2V617F [135].

Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015) gạn tách tiểu cầu cho 55 bệnh nhân TTCTP bằng thấy SLTC trung bình lúc vào viện là 1614,6 G/l (1012 G/l- 4612 G/l). SLBC trung bình là: 14,1 G/l (3,7 G/l- 36,6 G/l) [28].

## **4.2. KẾT QUẢ GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU BẰNG MÁY TÁCH TẾ BÀO TỰ ĐỘNG TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH MÁU**

### **4.2.1. Các thông số trong quá trình gạn tách tế bào máu**

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy thời gian gạn tách bạch cầu ( $155,14 \pm 16,89$  phút) dài hơn gạn tách tiểu cầu ( $149,66 \pm 20,38$  phút), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Thể tích máu được gạn và thể tích túi máu của nhóm gạn tách bạch cầu ( $4.937,34 \pm 692,30$  ml và  $607,09 \pm 122,34$  ml) nhiều

hơn so với nhóm gạn tách tiểu cầu ( $4.748,0 \pm 744,5$  ml và  $514,0 \pm 93,9$  ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05 - 0,001$  (bảng 3.7). Các thông số của quá trình lọc tương tự như các nghiên cứu khác trong đó thể tích máu xử lý tuyệt đối đạt tiêu chuẩn theo Hiệp hội Apheresis Mỹ năm 2007 [21].

Chekol S. S. và cs. (2012) cho rằng nếu gạn tách bạch cầu giảm được 1- 1,5 thể tích máu sẽ làm giảm SLBC xuống 30-60%. Tác giả thông báo 01 bệnh nhân LXMKDH 35 tuổi bị mất thính lực và thị lực, SLBC cao 700 G/l, tỷ lệ bạch cầu non là 1%; lách to; hematocrit 24% và SLTC là 161 G/l, chức năng phổi, gan và thận bình thường. Bệnh nhân được gạn tách bạch cầu bằng máy Cobe Spectra với 15 lít máu và loại bỏ được 1,86 lít máu với hematocrit là 10% và SLBC là 28%. SLBC giảm xuống 498 G/l, bệnh nhân cảm thấy tốt hơn, điều trị bằng hydroxyuria và sau 8 ngày, SLBC là 7 G/l [81].

Tendulkar Anita A. (2017) thực hiện 16 chu kỳ gạn tách bạch cầu ở 10 bệnh nhân, trung bình 1,6 chu kỳ/bệnh nhân (1- 3 chu kỳ). Trong một chu kỳ, thể tích máu được xử lý là 5573,75 ml (1483- 8512 ml). Khối lượng buffycoat được loại bỏ là 568 ml (180–1000 ml). Bệnh nhân có LXMKDH thường được thực hiện 1-3 chu kỳ, còn các bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 1- 2 chu kỳ. Theo dõi bệnh nhân trong 12,8 tháng (3- 30 tháng) thấy tỷ lệ tử vong 20% do biến chứng tim mạch và nhiễm khuẩn [112].

#### **4.2.2. Thành phần tế bào trong túi máu gạn**

Xét nghiệm thành phần tế bào máu cho các túi máu thấy ở nhóm gạn tách bạch cầu, SLBC trong túi máu gạn là 996,31 G/l; SLHC là 1,58 T/l; hàm lượng Hb là 50,97 g/l và SLTC là 529,82 G/l. Ở nhóm gạn tách tiểu cầu, SLTC trong túi máu gạn là 7.633,0 G/l; SLHC là 0,55 T/l; hàm lượng Hb là 3,59 g/l và SLBC là 14,5 G/l (bảng 3.8).

So sánh thành phần tế bào trong túi máu gạn tách bạch cầu với một số nghiên cứu khác được trình bày ở bảng 4.1.



**Bảng 4.1. Thành phần tế bào trong túi máu gan tách bạch cầu so với một số nghiên cứu khác**

Tác giả	Các thông số túi bạch cầu (X ± SD)			
	Thể tích túi bạch cầu (ml)	SLBC (G)	SLHC (T/l)	SLTC (G)
Nguyễn Hà Thanh (2003) (n= 40) [7]	386,6 ± 73,2	165,9 ± 114,7	3,43 ± 2,24	446,0 ± 336,0
Lê Phương Anh (2008) (n=40) [25]	909,9 ± 200,3	619,9 ± 280,6	1,15 ± 0,52	899,6 ± 998,6
Nghiên cứu của chúng tôi	607,09 ± 122,34	996,31 ± 889,00	1,58 ± 1,63	529,82 ± 591,92

SLBC tuyệt đối thu được trong nghiên cứu của chúng tôi (987,4 G/l) cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Hà Thanh [7] (165,9 G) và Lê Phương Anh [25] (619,9 G). Trong khi đó, SLHC trong túi thấp hơn nhiều (1,59 T/l so với 3,43 T/l). SLTC thu được trong nghiên cứu của chúng tôi (537,02 G) cũng cao hơn (446,0 G). Như vậy, gan tách bạch cầu bằng máy thu được SLBC cao hơn nhiều và giảm tối thiểu SLHC mất đi. SLTC lấy đi khá lớn, gấp 2 lần SLTC của bệnh nhân. Tuy nhiên, trong bệnh LXM tăng SLTC cũng là một biến chứng vì vậy loại bỏ bớt tiểu cầu cũng đem lại lợi ích cho bệnh nhân.

#### **4.2.3. Hiệu suất và hiệu quả gan tách bạch cầu**

##### **4.2.3.1. Hiệu suất gan tách bạch cầu**

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy hiệu suất gan bạch cầu ở thời điểm ngay sau gan tách là  $33,29 \pm 12,37\%$ ; sau gan tách 12 giờ là  $42,27 \pm 17,02\%$  và sau 24 giờ  $59,78 \pm 20,24\%$  ( $p < 0,001$ ). Ngay sau gan tách, hiệu suất gan tách bạch cầu ở các nhóm LXM cấp dòng lympho (35,67%), LXM cấp dòng tủy

(38,27%) và LXM kinh dòng lympho (38,28%) cao hơn so với nhóm LXMKDH (28,94%). Sau gạn tách 24 giờ, hiệu suất gạn tách bạch cầu ở nhóm LXM cấp dòng lympho (68,92%), LXM cấp dòng tủy (67,74%) và LXMKDH (55,43%) cao hơn so với nhóm LXM kinh dòng tủy (38,87%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05 - 0,001$  (bảng 3.9 và 3.10).

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Tan D. và cs. (2005) khi hồi cứu 14 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có tăng SLBC trung bình là 439 G/L thấy rằng gạn tách bạch cầu có hiệu quả cao: Số lượng tuyệt đối và tỷ lệ phần trăm giảm SLBC sau mỗi chu kỳ là 126 G/L và 31,9% [17].

Bruserud O. (2013) gạn tách bạch cầu cho 16 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thấy số chu kỳ gạn tách trung bình là 2,2/ bệnh nhân (1- 6 chu kỳ). SLBC trước khi gạn tách là 309 G/l (104- 935 G/l). Sau khi gạn tách, SLBC giảm 71%, giảm 219 G/l. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào trong hoặc ngay sau khi kết thúc gạn tách bạch cầu. Các tác giả cho rằng gạn tách bạch cầu là thủ thuật an toàn và hiệu quả để điều trị các biến chứng do tăng bạch cầu đe dọa tính mạng, tuy nhiên cần phải kết hợp với hóa trị sớm [80].

Grèze V. và cs. (2014) gạn tách bạch cầu bằng máy Cobe Spectra cho 7 trẻ em mắc bệnh LXM cấp, tuổi trung bình là 12,3 tuổi (0,2- 16,7 tuổi), trọng lượng cơ thể là 49 kg (5- 61 kg). Trung vị của SLBC là 478 G/l (108- 988 G/l). SLBC giảm trung bình sau mỗi lần gạn tách bạch cầu là 33% (0%- 69%) và sau khi hoàn thành chu kỳ điều trị giảm 62% (11%- 94%). Chỉ gặp một số phản ứng nhẹ, không có biến chứng do gạn tách bạch cầu [144].

Gokce M. và cs. (2010) thông báo 1 trường hợp bệnh nhân nữ 15 tuổi mắc bệnh LXMKDH có biểu hiện giảm thị lực và thính lực dần trong 1 tuần. SLBC là 455 G/l. Soi đáy mắt thấy xuất tiết, phù nề, xuất huyết hai đáy mắt, giảm thính lực tai phải. Sau một chu kỳ gạn tách tế bào, SLBC giảm xuống còn 326 G/l. Bệnh nhân được điều trị bằng Hydroxyurea (40 mg/kg/ ngày, hai lần một ngày),

cytarabine liều thấp (100 mg/m<sup>2</sup>/ngày, trong 3 ngày) sau khi gạn tách tế bào thấy cải thiện thính lực và thị lực [40].

Theo Yilmaz D. và cs. (2014) tăng bạch cầu ở những bệnh nhân LXM có liên quan đến tỷ lệ tử vong sớm, đặc biệt là do các biến chứng hô hấp và thần kinh do tắc mạch. Các tác giả hồi cứu hồ sơ của 12 trẻ em bị bệnh LXM cấp và có tăng bạch cầu: SLBC trung bình lúc chẩn đoán là 589 G/L (từ 389 G/L- 942 G/L) ở bệnh nhân LXM cấp dòng lympho và 232 G/L (từ 200 G/L- 282 G/L) ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy. Gạn tách bạch cầu qua ống thông tĩnh mạch trung ương theo chu kỳ 12 giờ/lần, 02 chu kỳ/ bệnh nhân (từ 1- 4 chu kỳ) thấy SLBC tuyệt đối và tỷ lệ bạch cầu giảm trung bình sau chu kỳ đầu tiên là 113 G/L (từ 55 G/L- 442 G/L) và 36% (từ 16- 57,4%) [53].

Tendulkar Anita A. và cs. (2017) gạn tách bạch cầu cho 10 bệnh nhân (LXMKDH: 6 bệnh nhân và LXM cấp dòng tủy: 4 bệnh nhân) thấy 07 bệnh nhân được điều trị hydroxyurea trước khi gạn tách bạch cầu trước 24 giờ. Sau gạn tách, SLBC giảm từ  $312 \pm 134,56$  G/L xuống  $208,3 \pm 120,66$  G/L. SLBC giảm đáng kể ở tất cả các bệnh nhân sau 1,6 chu kỳ gạn tách với mức giảm trung bình là  $107,1 \pm 32,06$  G/L (39,9% so với số lượng ban đầu;  $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ giảm SLBC giữa bệnh nhân LXMKDH (31,12%) và LXM cấp dòng tủy (40,62%) [112].

Zeng F. và cs. (2017) gạn tách bạch cầu cho 15 trẻ em (từ 22 tháng đến 7 tuổi; trọng lượng cơ thể là 15 kg: từ 10- 20 kg) mắc LXM cấp dòng lympho và LXM cấp dòng tủy có tăng bạch cầu bằng hệ thống COBE Spectra, trong đó 12 bệnh nhân (80%) được thực hiện ở tĩnh mạch ngoại vi và 3 bệnh nhân (20%) được thực hiện ở tĩnh mạch đùi. SLBC trước khi gạn tách là 289 G/L (108- 579 G/L). SLBC giảm sau mỗi lượt gạn tách bạch cầu trung bình là 34% (14%- 54%), và SLBC giảm sau khi kết thúc gạn tách là 45% (15%- 70%). Tất cả các bệnh nhân không còn dấu hiệu ú trệ bạch cầu và tác dụng không mong muốn không

đáng kể. Gạn tách bạch cầu là an toàn và hữu ích ở những bệnh nhân nhi mắc bệnh bạch cầu cấp có trọng lượng <20 kg [85].

Swapna Y. và cs. (2017) thông báo một trường hợp bệnh nhân nam 18 tuổi mắc bệnh LXMKDH bị sưng đau dương vật 4 ngày, SLBC là 144 G/l. Gạn tách bạch cầu được tiến hành 1 lần/ngày x 2 ngày. Chu kỳ thứ nhất giảm SLBC giảm từ 144 G/l xuống 108 G/l với thể tích gạn là 203ml. Chu kỳ thứ hai, SLBC giảm từ 108 G/l xuống 77 G/l với thể tích gạn là 248 ml. Sau hai lần gạn tách, SLBC giảm 46% và SLTC giảm 22%; nồng độ Hb giảm từ 9,6 g/dl xuống 7,0 g/dl. Tình trạng bệnh nhân ổn định, không có biến cố bất lợi. Sau đó bệnh nhân được điều trị tiếp tục bằng Hydroxyurea và Allopurinol để làm giảm SLBC. Sau ngày thứ hai gạn tách bạch cầu, bệnh nhân được điều trị bằng Imatinib 400mg/ngày. SLBC giảm dần còn 6 G/l khi ra viện [87].

Lê Phương Anh (2008) gạn tách bạch cầu cho 40 bệnh nhân LXMKD thấy SLBC giảm từ 371,77 G/l xuống còn 254,36 G/l (sau 1 giờ) và 230,0 G/l (sau 24 giờ, ( $p < 0,001$ ). Không có sự khác biệt SLBC ở thời điểm 1 giờ và 24 giờ. SLBC giảm trung bình là 117,4 G/l tương đương với 31,8%. Khi gạn tách bạch cầu cho 14 bệnh nhân LXM cấp có SLBC cao thấy SLBC giảm từ 393,52 G/l xuống 184,98 G/l (sau gạn 1 giờ) và 179,53 G/l (sau gạn 24 giờ). LXM cấp dòng tuỷ và dòng lympho có mức độ giảm SLBC tương tự nhau (55% và 51,7% tương đương với 210,86 G/l và 219,56 G/l). Mặc dù SLBC trước gạn rất cao, nhưng sau gạn có 4 bệnh nhân (28,6%) có SLBC giảm dưới 100 G/l. Kết quả này có ý nghĩa tiên lượng tích cực vì với SLBC <100 G/l nguy cơ tử vong sớm do tắc mạch giảm so với khi SLBC >100 G/l [25].

#### **4.2.3.2. Hiệu quả gạn tách bạch cầu**

Theo Hölig K. (2012), trong một chu kỳ gạn tách bạch cầu, SLBC có thể giảm được từ 10- 70%. Các chu kỳ gạn tách có thể được lặp lại hàng ngày và có thể ngừng khi hết các triệu chứng của úr trệ bạch cầu và/hoặc SLBC

giảm dưới ngưỡng “kịch phát”: 100 G/l đối với LXM cấp dòng tủy và 300 G/l đối với LXM cấp dòng lympho và các thể LXM khác như LXMKDH [39].

Oñoro G. và cs. (2012) thấy ở bệnh nhân có hội chứng tăng bạch cầu nếu mắc bệnh ho gà thì tỷ lệ tử vong tăng lên tới 80%. Gạn tách bạch cầu có thể cải thiện tiên lượng sống ở bệnh nhân [143].

Qua nghiên cứu thấy sau gạn tách bạch cầu 24 giờ, triệu chứng đau lách giảm từ 57,6% xuống 14,1%; đau đầu giảm từ 44,6% xuống 3,4%; sưng chi giảm từ 4,5% xuống 1,1%; đau chi giảm từ 4,0% xuống 1,1%. Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ ứ trệ tế bào máu mức độ vừa và nhẹ giảm từ 29,4% và 43,5% xuống 0,6% và 16,4%. Tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng ứ trệ tế bào máu tăng từ 24,9% lên 81,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Các trường hợp liệt không có biểu hiện phục hồi (bảng 3.12 và 3.13).

Điều này tương tự kết quả nghiên cứu của Novotny và cs. (2005) khi gạn bạch cầu trên bệnh nhân LXM có nguy cơ ứ trệ bạch cầu thấy 10/15 bệnh nhân được cải thiện nhanh chóng về tình trạng lâm sàng ngay trong và sau lần gạn đầu tiên: giảm mức độ khó thở phải phụ thuộc oxy. Tương tự như vậy 6/8 bệnh nhân ở nhóm bị ứ trệ bạch cầu cũng được cải thiện về mặt lâm sàng: giảm đau đầu, chóng mặt ù tai và giảm mức độ khó thở [88].

Hiệu quả giảm SLBC tối ưu theo Hiệp hội Apheresis Mỹ (2007) là giảm 30% so với SLBC ban đầu và thể tích máu xử lý gấp 1,5- 2 lần tổng thể tích máu bệnh nhân. Nguyên nhân có sự đáp ứng khác nhau là do SLBC lấy đi khác nhau và có hiện tượng bạch cầu từ tổ chức ngoài mạch di chuyển vào trong lòng mạch trong quá trình gạn tách [1], [70], [115].

Kasner M. T. và cs. (2007) điều trị hydroxyurea, gạn tách bạch cầu cho bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có triệu chứng thiếu máu não cục bộ và tiến hành siêu âm Doppler xuyên sọ thấy lưu lượng dòng máu não tăng lên, cải thiện được huyết động của não [57]. Ranganathan S. và cs. (2008) [54] thông

báo 01 trường hợp bệnh nhân 53 tuổi mắc LXM cấp dòng tủy thể M5 có hội chứng tăng bạch cầu được gạn tách bạch cầu cấp cứu thấy sau hai lần gạn tách, SLBC giảm 85%, và có thể được bắt đầu điều trị bằng độc tế bào.

Galera P. và (2016) thông báo trường hợp một phụ nữ 27 tuổi, được chẩn đoán LXMKDH ở thai kỳ 10 tuần, khó thở nặng khi gắng sức do ứ trệ bạch cầu. Trước khi gạn tách tế bào, SLBC là 133 G/l- 154 G/l; độ bão hòa oxy máu (SpO<sub>2</sub>) giảm từ 98% xuống 93%. Sau khi gạn tách bạch cầu, triệu chứng khó thở khi gắng sức đã được cải thiện và SpO<sub>2</sub> vẫn ở 98%. Đo chức năng hô hấp trước và sau lượt gạn tách bạch cầu thấy dung tích sống gắng sức (FEV) và thể tích thở ra trong giây đầu tiên (FEV1) tăng 32% và 31%; dung tích khí dự trữ tăng 25% và thể tích khí dự trữ khi thở ra tăng 142%; thể tích khí tồn dư giảm 20%. Gạn tách bạch cầu được tiến hành 3 lần/tuần kết hợp với interferon  $\alpha$ -2b liên tục trong 4 tuần thấy bệnh nhân hết khó thở. Sinh con bằng cách mổ lấy thai, bé trai khỏe mạnh 32 tuần tuổi [129].

Van de Louw A. và cs. (2016) hồi cứu 89 bệnh nhân gạn tách bạch cầu thấy SLBC giảm từ 153 (56- 475) G/l xuống còn 60 (17- 259) G/l sau lần gạn thứ nhất ( $p < 0,01$ ). Tình trạng hô hấp có ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ tử vong ở ngày 28 và tỷ lệ sống toàn bộ ( $p < 0,01$ ). Các tác giả cho rằng gạn tách bạch cầu có hiệu quả trong việc làm giảm SLBC, nhưng không cải thiện được tình trạng hô hấp của bệnh nhân LXM cấp dòng tủy- một yếu tố gắn kết mạnh mẽ với sự sinh tồn của bệnh nhân [147].

Thapa N. và cs. (2018) [42] hồi cứu 14 bệnh nhân mắc bệnh LXM cấp dòng lympho và 5 bệnh nhân LXM cấp dòng thấy SLBC của 19 bệnh nhân trước gạn tách là 483,2 G/l (LXM cấp dòng lympho: 547,1 G/l và LXM cấp dòng tủy: 304,3 G/l); Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương là 15%, triệu chứng hô hấp là 10% và cả hai triệu chứng là 10%. Sau gạn tách lượt đầu, SLBC giảm trung bình 50,7%; SLBC giảm thêm 17,1% sau

lần gan tách thứ hai ở 6 bệnh nhân). Theo dõi kết quả sớm thấy 100% bệnh nhân không có bất kỳ biến chứng nào trong quá trình gan tách.

Ở Việt Nam, Nguyễn Hà Thanh (2003) điều trị cho 40 bệnh nhân LXMKDH giai đoạn mạn tính bằng hydroxyurea đơn thuần và phối hợp với gan tách bạch cầu thấy triệu chứng tắc mạch trên lâm sàng được cải thiện rõ. Sau gan tách bạch cầu, SLBC giảm đáng kể (từ 170 G/l xuống còn 144,8 G/l ngay sau gan và sau gan 24 giờ là 113,5 G/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Các bệnh nhân có đau lách đều mất triệu chứng này nhanh chóng sau khi gan tách bạch cầu. Tuy nhiên, biểu hiện thần kinh còn tồn tại khá lâu sau khi gan tách bạch cầu. Điều này cho thấy tổn thương thần kinh do hội chứng bạch cầu cao là rất nghiêm trọng và hồi phục kém. Đây là một lý do nữa cho thấy nên điều trị tích cực bằng gan tách bạch cầu để nhanh chóng giảm SLBC ở các bệnh nhân có nguy cơ tắc mạch do bạch cầu cao [7].

Hoàng Nguyên Khanh và cs. (2013) so sánh 2 nhóm bệnh nhân gan tách bạch cầu: (1) nhóm LXM cấp và (2) LXMKDH thấy mức giảm SLBC trước và sau gan tách của nhóm LXM cấp ( $126,97 \pm 48,91$  G/l) tương đương với nhóm LXMKDH ( $110,63 \pm 101,42$  G/l,  $p = 0,501$ ). Nhưng mức độ (%) giảm SLBC thì khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $39,90 \pm 18,15\%$  so với  $30,02 \pm 12,25\%$ ,  $p = 0,029$ ). Sau gan tách bạch cầu, biểu hiện ứ trệ bạch cầu cũng cải thiện. Không có trường hợp nào tử vong sau khi gan tách bạch cầu [26].

Nguyễn Văn Thọ và cs. (2014) gan tách bạch cầu cho 05 bệnh nhân LXMKDH có SLBC  $> 200$  G/l thấy cải thiện các triệu chứng lâm sàng. SLBC trước gan tách từ 269 G/L đến 429,7 G/l; sau gan tách từ 189,4 G/L đến 309,2 G/l. SLBC gan tách trung bình là 100 G/L [27].

Các nghiên cứu về gan bạch cầu cho bệnh nhân LXM cấp cho thấy hiệu quả giảm SLBC cao hơn so với LXMKDH, có lẽ do tỷ lệ phần trăm các tế bào blast trong bệnh LXM cấp cao nên phân lớp bạch cầu khá đồng nhất dẫn

đến hiệu quả thu nhận bạch cầu cũng cao hơn. Nhưng Lê Phương Anh (2008) tìm hiểu mối tương quan giữa tỷ lệ bạch cầu chưa trưởng thành với hiệu quả giảm SLBC không thấy có mối tương quan hai giá trị này ( $r = 0,049$ ). Tác giả cho rằng thành phần bạch cầu trong bệnh LXMKDH giai đoạn mạn tính không ảnh hưởng đến hiệu quả của quá trình gạn tách [25].

#### **4.2.4. Hiệu quả gạn tách tiểu cầu**

##### **4.2.4.1. Hiệu suất gạn tách tiểu cầu**

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy hiệu suất gạn tách tiểu cầu ở thời điểm ngay sau gạn tách là  $47,9 \pm 10,5\%$ ; sau gạn tách 12 giờ là  $46,2 \pm 10,7\%$  và sau 24 giờ là  $44,8 \pm 12,1\%$ . Ở các thời điểm ngay sau gạn tách, sau gạn 12 giờ, 24 giờ, hiệu suất gạn tiểu cầu của nhóm có SLTC  $<1500$  G/l không khác biệt so với nhóm có SLTC  $\geq 1500$  G/l ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.9 và 3.11).

Điều này tương tự kết quả nghiên cứu của Sleeper (1985) nghiên cứu trên 20 bệnh nhân gạn tiểu cầu thấy rằng SLTC trung bình giảm 53% so với trước gạn [13]. Nghiên cứu của Bensinger thấy SLTC trung bình trước gạn là 1185 G/l sau khi gạn 24 giờ giảm xuống còn 575 G/l (giảm 48,5%) [22]. Chow M. P. và cs. (1990) gạn tách tiểu cầu cho 16 trường hợp tăng sinh tủy mạn ác tính có tăng tiểu cầu thấy tỷ lệ giảm SLTC trung bình là 41% [23].

Thakral (2004) gạn tách tiểu cầu cho một trường hợp tăng sinh tủy mạn tính có biểu hiện tím tái bàn tay trái, chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi do tăng tiểu cầu (SLTC: 1.553G/l) thấy sau 2 lần gạn tách, SLTC giảm 67% (SLTC còn 513 G/l), các triệu chứng của tăng tiểu cầu được cải thiện đáng kể [141].

Ở Việt Nam, Nguyễn Thị Lan thấy SLTC trung bình trước gạn là 1892,2 G/l sau khi gạn 24 giờ giảm xuống còn 1313,8 G/l (giảm 69,4%) (theo [28]). Phạm Liên Hương (2014) gạn tách tiểu cầu bằng máy Cobe Spectra cho 12 bệnh nhân TTCTP thấy hiệu suất giảm SLTC trung bình 46,3% (trước gạn:  $2019,3 \pm 752,1$  G/l, sau gạn:  $1070,8 \pm 364,3$  G/l) [127].



Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015) thấy sau khi gạn tiểu cầu thì mức giảm SLTC nhiều nhất là thời điểm ngay sau gạn tiểu cầu (giảm từ 1.614,6 G/l xuống 846,6 G/l; giảm 52,4%;  $p < 0,05$ ). Tác giả kết hợp điều trị hydroxyurea thấy sau 2 tuần điều trị 100% bệnh nhân hết các triệu chứng lâm sàng do ứ trệ tuần hoàn vi mạch, các chỉ số tế bào máu ngoại vi trở về bình thường [28].

#### **4.2.4.2. Hiệu quả gạn tách tiểu cầu**

Yavasoglu I. và cs. (2007) [146] nghiên cứu 195 chu kỳ gạn tách máu điều trị ở 44 bệnh nhân (165 lượt gạn tách huyết tương, 20 lượt gạn tách tiểu cầu và 10 lượt gạn tách bạch cầu) thấy 83% bệnh nhân gạn tách huyết tương, 100% gạn tách tiểu cầu và gạn tách bạch cầu thuộc chỉ định loại I hoặc II theo Hướng dẫn của Hiệp hội Gạn tách máu Hoa Kỳ. Sau khi gạn tách huyết tương nồng độ hemoglobin tăng đáng kể ( $p < 0,05$ ), SLTC giảm ( $p < 0,005$ ). Các thông số huyết học thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau khi gạn tách bạch cầu ( $p > 0,05$ ). SLTC giảm đáng kể sau khi gạn tách tiểu cầu ( $p < 0,001$ ).

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy sau gạn tách tiểu cầu 24 giờ triệu chứng đau đầu giảm từ 52,7% xuống 4,6%; tê bì chi giảm từ 50,4% xuống 6,1%; sưng chi và đau chi cũng giảm rõ rệt. Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ ứ trệ tế bào máu mức độ vừa và nhẹ giảm từ 30,5% và 42,0% xuống 4,6% và 3,8%. Tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng ứ trệ tế bào máu tăng từ 22,9% lên 87,0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Các trường hợp đã bị mất thị lực và liệt không có biểu hiện phục hồi. ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.12 và 3.13).

Nhận xét này tương tự kết quả nghiên cứu của Beverly W. và cs. (1993): gạn tiểu cầu là phương pháp điều trị ban đầu có hiệu quả nhanh chóng, làm giảm nhanh SLTC và cải thiện triệu chứng lâm sàng trong khi chờ tác dụng của hóa chất [24].

Theo Das S. S. và cs. (2013) tăng tiểu cầu phản ứng có thể xảy ra để đáp ứng với nhiễm trùng, chấn thương, hoặc phẫu thuật (khoảng 19%). Các

tác giả đã gạn tách tiểu cầu cho một phụ nữ trẻ bị xuất huyết giảm tiểu cầu nguyên phát. Sau cắt lách, SLTC là 227 G/l và tăng lên 1.623 G/L ở ngày hậu phẫu thứ 7. Bệnh nhân được gạn tách tiểu cầu một lần và SLTC giảm xuống 403 G/L và ra viện ở ngày hậu phẫu thứ 10 và sau đó duy trì SLTC là 204-238 G/L với aspirin. Như vậy, gạn tách tiểu cầu làm SLTC giảm nhanh chóng và ngăn ngừa được biến chứng huyết khối [46].

Năm 2014, Singh cũng mô tả một trường hợp bệnh nhân nữ 17 tuổi vào viện vì xuất huyết, SLTC 2.987 G/l. Bệnh nhân được chỉ định gạn tiểu cầu cấp cứu và gạn thêm 6 lần nữa vào các ngày khác nhau cho đến khi SLTC giảm xuống dưới 600 G/l. Sau đó điều trị duy trì bằng Anagrelide, bệnh nhân đã được xuất viện sau 2 tuần điều trị [142].

Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015) gạn tiểu cầu kết hợp điều trị hydroxyurea cho 55 bệnh nhân TTCTP thấy sau gạn tiểu cầu 24 giờ cải thiện triệu chứng ú trệ tuần hoàn: tê bì, dị cảm đầu chi giảm từ 20% xuống 10,9%; đau đầu giảm từ 10,9% xuống 3,6%; ù tai giảm từ 10,9% xuống 3,6%. Triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ nhất ở thời điểm sau gạn 24 giờ và sau điều trị 7 ngày [28].

#### **4.2.5. Đáp ứng điều trị**

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân LXMKDH có 43,2% được điều trị đích và 56,8% được điều trị hóa chất thông thường. 100% bệnh nhân LXM cấp dòng lympho, LXM cấp dòng tủy, LXM kinh dòng lympho và TTCTP điều trị hóa chất. Tỷ lệ LBHT ở các bệnh nhân LXM kinh dòng lympho, LXM kinh dòng hạt và TTCTP cao hơn so với nhóm LXM cấp dòng lympho và LXM cấp dòng tủy ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ tử vong sớm của các bệnh nhân mắc bệnh máu là 6,5%. Tỷ lệ tử vong sớm của các nhóm bệnh khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.23- 3.25).

Kết quả này cũng tương tự nhận xét của Cuttner (1983) khi nghiên cứu 22 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có SLBC  $> 100$  G/l được gạn tách bạch cầu

từ 1- 3 lần trước khi hóa trị liệu bằng cytosine arabinoside và daunorubicin thấy 68% bệnh nhân LBHT. Giảm hơn 30% SLBC so với ban đầu là yếu tố tiên lượng quan trọng của của đáp ứng điều trị 15/17 bệnh nhân (88%) giảm hơn 30% SLBC so với ban đầu đã LBHT, trong đó 5 bệnh nhân giảm SLBC ít hơn 30% so với ban đầu là không đáp ứng ( $p= 0,001$ ). Nhóm bệnh nhân đạt hiệu quả giảm SLBC tối ưu có tỷ lệ đáp ứng với điều trị và đạt lui bệnh cao hơn nhóm đạt hiệu quả sau gạn thấp [59].

Lester T. J. và cs. (1985) nghiên cứu 43 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có SLBC  $>100$  G/l thấy 22/43 bệnh nhân có triệu chứng ứ trệ bạch cầu. Các bệnh nhân đều được hóa trị liệu bằng daunorubicin và cytosine arabinoside. Tỷ lệ LBHT là 51%. Tỷ lệ lui bệnh ở nhóm bệnh nhân ứ trệ bạch cầu ở phổi là 27% ít hơn so với nhóm không ứ trệ bạch cầu ở phổi (64%; 18/28 bệnh nhân), ( $p= 0,02$ ). Tỷ lệ lui bệnh ở nhóm có tổn thương thần kinh trung ương ( $n= 13$ ; 46%; 05 bệnh nhân LBHT và 01 bệnh nhân LBKHT) ít hơn so với nhóm không có tổn thương thần kinh trung ương (53%; 16/30 bệnh nhân), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p= 0,67$ ) [106].

Eguiguren J. M. và cs. (1992) nghiên cứu 64/358 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho có SLBC  $\geq 100$  G/l điều trị bằng Methotrexate liều cao, xạ trị não thấy 27 bệnh nhân có SLBC  $\geq 200$  G/l được điều trị giảm SLBC ban đầu bằng gạn tách bạch cầu. Tỷ lệ LBHT ở nhóm bệnh nhân tăng bạch cầu (94%) tương đương với toàn bộ nhóm (96%). Phân tích hồi quy cho thấy tăng bạch cầu có liên quan đến độ tuổi  $<1$  tuổi, phenotyp của tế bào lympho T, nhiễm sắc thể của tế bào lympho, gan- lách to và tăng lactic dehydrogenase [70].

Nghiên cứu của Giles và cs. (2001) ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có SLBC cao cho thấy tỷ lệ tử vong trong 2 tuần đầu của nhóm có gạn là 13% và nhóm không gạn là 23%. Nhưng tỷ lệ tử vong sau 4 tuần ở nhóm có gạn và không gạn là không khác nhau: 23% và 25% [84]. Bug và cs. (2007) nghiên

cứu 53 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thấy tỷ lệ LBHT không khác biệt giữa hai nhóm gạn và không gạn tách bạch cầu. Tỷ lệ tử vong trong 3 tuần đầu ở nhóm có gạn bạch cầu là 16% còn ở nhóm không gạn là 32% [14].

Theo Pastore F. và cs. (2014), tăng SLBC trong bệnh LXM cấp dòng tủy là một tình trạng đe dọa tính mạng nghiêm trọng dẫn đến tử vong sớm đòi hỏi phải gạn tách điều trị để giảm SLBC ngay lập tức. Hiệu quả giảm SLBC sau gạn còn có vai trò tiên lượng đáp ứng điều trị với hoá chất của bệnh nhân: bệnh nhân giảm SLBC sau gạn trên 30% có tỷ lệ lui bệnh cao hơn bệnh nhân giảm SLBC sau gạn dưới 30% (88% so với 0%) [86].

Oberoi S. và cs. (2014) tổng quan 21 nghiên cứu gạn bạch cầu và hóa trị liệu hydroxyurea liều thấp trong điều trị bệnh LXM cấp dòng tủy có SLBC  $\geq 100$  G/L thấy gạn tách bạch cầu cũng như hóa trị hydroxyurea liều thấp đều không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong sớm ( $p = 0,67$  và  $p = 0,23$ ) [52].

Daver N. và cs. (2015) nghiên cứu 242 bệnh nhân LXM cấp tiên tủy bào (29 bệnh nhân: 12% có SLBC  $\geq 50$  G/l; SLBC là 85,5 G/l) thấy nhóm bệnh nhân tăng bạch cầu có tỷ lệ LBHT thấp hơn (69% so với 88%,  $p = 0,004$ ) và tỷ lệ tử vong sau 4 tuần cao hơn (24% so với 9%,  $p = 0,018$ ) so với nhóm không tăng bạch cầu [65].

Miyazaki T. và cs. (2016) báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 15 tuổi LXM cấp dòng tủy có tăng bạch cầu (SLBC: 733 G/l) bị xuất huyết não do ú trệ bạch cầu nên đã được điều trị bằng gạn tách bạch cầu và hồi sức, thông khí nhân tạo. Hóa trị liệu được thực hiện khi SLBC giảm (465 G/l) sau 5 ngày điều trị hydroxyurea và gạn tách bạch cầu. Bệnh nhân hồi phục và LBHT. Các tác giả cho rằng tác dụng của hydroxyurea và gạn tách bạch cầu khi tăng bạch cầu vẫn còn nhiều tranh cãi, nhưng áp dụng điều trị ban đầu là liệu pháp điều trị bạch cầu thành công, tiếp theo là hóa trị liệu, đặc biệt là ở những trường hợp LXM cấp dòng tủy có tăng bạch cầu [41].

Tại Việt Nam, Nguyễn Thị Thảo (2013) nghiên cứu 109 bệnh nhân LXMKDH giai đoạn mạn tính điều trị Imatinib thấy 100% đạt LBHT về huyết học, 95,4% bệnh nhân LBHT trong 3 tháng. LBHT về tế bào di truyền: 64,2% bệnh nhân với thời gian là 20,1 tháng (1- 42 tháng). LBHT về mặt phân tử: 46,8% bệnh nhân với thời gian là 17,1 tháng (3-35 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng LBHT về mặt phân tử tăng lên theo thời gian điều trị [120].

Vũ Minh Phương (2009) nghiên cứu 110 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thấy thể M3 có biến đổi gen PML/RAR $\alpha$  thấy đáp ứng tốt với điều trị, có tỷ lệ LBHT cao (84%). Nhóm bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có biến đổi gen AML1/ETO đáp ứng tốt với điều trị hóa chất, có tỷ lệ LBHT cao (77%). Nhóm bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có biến đổi gen CBF $\beta$ /MYH11 đáp ứng tốt với điều trị hóa chất, có tỷ lệ LBHT cao (85,7%) [122].

Nguyễn Ngọc Dũng (2015) nghiên cứu 116 bệnh nhân LXM cấp chuyển từ LXMKDH được điều trị hóa chất tấn công (87 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy và 29 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho) thấy tỷ lệ bệnh nhân LXM cấp dòng tủy LBHT là 19,5%; LBKHT là 13,8%, không lui bệnh là 55,2% và tử vong là 11,5%. Tỷ lệ bệnh nhân LXM cấp dòng lympho LBHT là 37,9%, LBKHT là 17,3%, không lui bệnh là 37,9 % và tử vong là 6,9% [125].

Như vậy, tổn thương thực thể do tăng bạch cầu là rất khó hồi phục và cần phải làm giảm nhanh chóng SLBC trước khi có biến chứng. Gạn bạch cầu cải thiện đáng kể các triệu chứng ở bệnh nhân LXMKDH. Hiệu quả giảm SLBC sau gạn còn có vai trò tiên lượng đáp ứng điều trị với hoá chất của bệnh nhân: bệnh nhân giảm SLBC sau gạn trên 30% có tỷ lệ lui bệnh cao hơn bệnh nhân giảm SLBC sau gạn dưới 30% [65], [80], [93], [144].

#### **4.2.6. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân mắc một số bệnh máu**

Gạn tách tế bào máu có thể làm tăng thời gian sống và giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân có hội chứng tăng bạch cầu/ tiểu cầu [80], [93], [143], [144].

#### ***4.2.6.1. Thời gian sống thêm toàn bộ và thể bệnh***

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân là  $92,12 \pm 6,66$  tháng (KTC 95%: 79,05- 105,19). Thời gian sống thêm của nhóm TTCTP ( $128,17 \pm 8,46$  tháng) và nhóm LXMKDHD ( $95,44 \pm 10,51$  tháng) dài hơn so với nhóm LXM kinh dòng lympho ( $34,07 \pm 4,59$  tháng), LXM cấp dòng tủy ( $22,07 \pm 4,04$  tháng) và LXM cấp dòng lympho ( $12,64 \pm 3,10$  tháng), ( $p < 0,001$ ). Phân tích đa biến thấy thể bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân được gạn tách tế bào máu với tỷ suất nguy cơ HR= 0,42 ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.26 và bảng 3.32).

Nhóm bệnh nhân LXM cấp có tỷ lệ tử vong cao hơn và thời gian sống thấp hơn cũng tương tự như kết quả nghiên cứu khác [65], [105], [106]. Bunin N. J. (1985) nghiên cứu 234 bệnh nhân có SLBC > 100 G/l thấy tỷ lệ tử vong của nhóm LXM cấp dòng tủy (23%) cao hơn nhóm LXM cấp dòng lympho (5%). Tỷ lệ tử vong tăng khi SLBC tăng đặc biệt ở nhóm LXM cấp dòng tủy có SLBC trên 300 G/l ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ xuất huyết não ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (11%) cao hơn nhóm LXM cấp dòng lympho (1,2%) [105].

Lester T. J. và cs. (1985) nghiên cứu 43 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có SLBC tăng cao > 100 G/l thấy trung vị thời gian sống của các bệnh nhân không có ứ trệ bạch cầu (10,8 tháng) và có tổn thương hệ thần kinh trung ương nhưng không ứ trệ bạch cầu ở phổi (15,4 tháng) nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân ứ trệ bạch cầu ở phổi (0,2 tháng), ( $p < 0,001$ ). Như vậy, ứ trệ bạch cầu ở phổi là yếu tố tiên lượng xấu ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy [106].

Daver N. và cs. (2015) nghiên cứu 242 bệnh nhân LXM cấp tiền tủy bào thấy nhóm bệnh nhân tăng bạch cầu (29 bệnh nhân: 12% có SLBC  $\geq 50$  G/l; trung bình: 85,5 G/l) giảm tỷ lệ sống không bệnh 3 năm (69% so với 80%,  $p = 0,057$ ) và tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm (74% so với 92%;  $p = 0,2$ ) [65].

Abla O. và cs. (2016) gạn tách bạch cầu cho 18 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho và 12 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thấy trung vị SLBC là 474 G/l. Tổn thương thần kinh do hội chứng tăng bạch cầu ở bệnh nhân LXM cấp dòng lympho là 7,1% và ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 22,2%. Tổn thương hô hấp ở bệnh nhân LXM cấp dòng lympho là 19% và ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 22,2%. Sau khi gạn tách bạch cầu, tổn thương thần kinh được cải thiện, ngoại trừ những bệnh nhân có SLBC rất cao ( $>650$  G/l ở nhóm LXM cấp dòng lympho và  $>400$  G/l ở nhóm LXM cấp dòng tủy). Gạn tách bạch cầu đã cải thiện triệu chứng hô hấp ở tất cả các bệnh nhân. Tỷ lệ tử vong sớm có liên quan đến biến chứng thần kinh và RLDM. Gạn tách bạch cầu không làm trì hoãn hóa trị liệu, không liên quan đến thời gian sống của bệnh nhân. Các biến chứng của gạn tách bạch cầu bao gồm: huyết khối tĩnh mạch đùi, rối loạn điện giải, rối loạn huyết động [93].

Thapa N. và cs. (2018) hồi cứu 14 bệnh nhân mắc bệnh LXM cấp dòng lympho và 5 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy được gạn tách bạch cầu thấy thời gian sống thêm trung bình ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy là 1,5 năm và LXM cấp dòng lympho là 6,5 năm [42].

#### ***4.2.6.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và tuổi, giới***

Qua nghiên cứu thấy thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi ( $106,72 \pm 10,64$  tháng) dài hơn so với nhóm  $<60$  tuổi ( $86,57 \pm 8,03$  tháng), ( $p < 0,05$ ). Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân nam không khác biệt so với nhóm bệnh nhân nữ ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.27 và 3.28).

Điều này phù hợp với nhận xét của Chang M. C. và cs. (2007) khi nghiên cứu tỷ lệ tử vong sớm ở 75 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có SLBC  $>100$  G/l. Các yếu tố nguy cơ đối với xuất huyết não là có hai hay nhiều triệu chứng ứ trệ bạch cầu (OR= 10,6; CI 95%: 2,67- 42,02,  $p = 0,001$ ) và suy hô hấp (OR= 5,41; CI 95%: 1,44- 20,32,  $p = 0,012$ ). Các yếu tố nguy cơ đối với

tỷ lệ tử vong sớm là >65 tuổi (OR= 4,21; KTC 95%: 1,45- 12,21, p= 0,008), suy hô hấp (OR= 3,34, KTC 95%: 1,24- 9,50; p= 0,018); Có hai hay nhiều triệu chứng ú trệ bạch cầu (OR= 3,50; KTC 95%: 1,16- 10,52; p= 0,026). Gạn tách bạch cầu và xạ trị não không làm giảm tỷ lệ xuất huyết não (p= 0,349 và 0,378), không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong sớm (p= 0,367). Thời gian sống của nhóm bệnh nhân không gạn tách bạch cầu là 10,50 tháng (2,58- 18,42 tháng) và nhóm gạn tách bạch cầu là 1,50 tháng (từ 0,10- 3,16, p= 0,062). Gạn tách bạch cầu và xạ trị não không cải thiện thời gian sống hay làm giảm tỷ lệ xuất huyết não ở bệnh nhân LXM cấp có hội chứng tăng bạch cầu [95].

#### ***4.2.6.3. Thời gian sống thêm toàn bộ và mức độ tăng tế bào máu***

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân tăng tế bào máu mức độ rất cao (SLBC  $\geq 300$  G/l hoặc SLTC  $\geq 1500$  G/l) ( $85,74 \pm 9,40$  tháng) ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân tăng tế bào máu mức độ cao (SLBC 100- <300 G/l hoặc SLTC 1.000- <1.500 G/l) ( $100,11 \pm 9,11$  tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05), (bảng 3.29).

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Ducher (1987) ở 353 bệnh nhân LXM cấp dòng tuỷ thấy nhóm có SLBC trên 100 G/l có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm có SLBC<100 G/l (p= 0,003) và thời gian đạt LBHT thấp hơn (4,2 tháng so với 8 tháng) [107]. Eguiguren J. M. và cs. (1992) phân tích 27 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho có SLBC>200 G/l thấy tỷ lệ sống không bệnh 4 năm ở nhóm tăng bạch cầu ( $52\% \pm 8\%$ ) ít hơn so với nhóm có SLBC <100 G/l ( $79\% \pm 4\%$ ; p<0,0001). Các bệnh nhân có SLBC từ 100- 200 G/l có tỷ lệ sống không bệnh ( $64\% \pm 10\%$ ) cao hơn nhóm có SLBC >200 G/l ( $34\% \pm 14\%$ ; p= 0,04). Liệu pháp gạn tách bạch cầu có hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân có SLBC từ 100- 200 G/l [70].



Berber I. và cs. (2015) gạn tách bạch cầu cho 31 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (2 chu kỳ/bệnh nhân) thấy giảm đáng kể SLBC và hàm lượng LDH sau khi gạn tách bạch cầu ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ tử vong sớm và tử vong toàn bộ lần lượt là 16,1% và 58,0%. Mức độ tăng SLBC và hàm lượng LDH trước khi gạn tách bạch cầu có liên quan đến tỷ lệ sống toàn bộ ( $p < 0,05$ ). Hiệu quả gạn tách bạch cầu, thời gian sống trung bình, tỷ lệ tử vong sớm và tỷ lệ tử vong toàn bộ ở nhóm có triệu chứng ứ trệ bạch cầu và nhóm gạn tách bạch cầu dự phòng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) [128].

Theo Creutzig U. và cs. (2016) nghiên cứu 238/1.251 (19%) bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có tăng bạch cầu ( $> 100$  G/l), trong đó có 23/1.251 (1,8%) bệnh nhân tử vong do xuất huyết thấy nguy cơ tử vong do chảy máu/ứ trệ bạch cầu tăng khi SLBC tăng  $> 200$  G/l (14,3%). Tỷ lệ tử vong cao hơn (20%) ở những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thể M4/M5 và SLBC tăng  $> 200$  G/l. Tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân có SLBC  $> 200$  G/l được gạn tách bạch cầu (7,5%) thấp hơn so với nhóm không được gạn tách bạch cầu (21,2%,  $p = 0,055$ ). Phân tích đa biến thấy SLBC  $> 200$  G/l là yếu tố tiên lượng đối với tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy ( $p < 0,0001$ ) [110].

#### ***4.2.6.4. Thời gian sống thêm toàn bộ và đáp ứng điều trị***

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm LBHT ( $107,55 \pm 7,44$  tháng) dài hơn so với nhóm LBKHT ( $17,58 \pm 3,20$  tháng) và không lui bệnh ( $13,20 \pm 8,77$  tháng). Phân tích đa biến thấy đáp ứng điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ của các bệnh nhân với tỷ suất nguy cơ HR = 1,71 ( $p < 0,05 - 0,001$ ) (bảng 3.31 và 3.32).

Kết quả này tương tự nhận xét của Kurnaz F. (2013) phân tích 15 bệnh nhân gạn tách bạch cầu kết hợp với liệu pháp thay thế thể tích (volume replacement) và 14 bệnh nhân gạn tách bạch cầu không thay thế thể tích thấy SLBC giảm được ở nhóm bệnh nhân được hỗ trợ kỹ thuật thay thế thể tích

cao hơn ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ tử vong sớm ở nhóm gan tách bạch cầu có hỗ trợ thay thế thể tích (6,7% ở ngày thứ 7 và 13,8% ở ngày thứ 100) thấp hơn so với nhóm không hỗ trợ kỹ thuật thay thế thể tích (42,9% ở ngày thứ 7 và 71,4% ở ngày thứ 100), ( $p < 0,01$ ). Các tác giả cho rằng giảm tỷ lệ tử vong sớm ở nhóm gan tách bạch cầu được hỗ trợ liệu pháp thay thế thể tích là do giảm nhanh SLBC và cũng có thể do loại bỏ các cytokin liên quan đến ứ trệ bạch cầu. Như vậy, kết hợp gan tách bạch cầu với thay thế thể tích sẽ làm tăng thêm thời gian hóa trị liệu và tăng tỷ lệ sống [55].

Theo Kuo K. H. và cs. (2015) nghiên cứu ngẫu nhiên trên những bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có  $SLBC > 100$  G/l thấy SLBC cao có liên quan đến tỷ lệ tử vong sớm cao hơn và tỷ lệ sống toàn bộ thấp hơn (trong 28 ngày đầu tiên) (HR là 1,094 so với 1,002). SLBC cao 341 G/l có độ nhạy ( $75 \pm 6\%$ ) và độ đặc hiệu ( $67 \pm 4\%$ ) cao nhất đối với tử vong sớm. Bốn chiến lược làm giảm SLBC (gan tách bạch cầu, hydroxycarbamide, gan tách bạch cầu và hydroxycarbamide hoặc không trước khi hóa trị liệu) không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong sớm, LBHT và thời gian sống toàn bộ ở bệnh nhân có  $SLBC > 100$  G/l ( $n = 166$ ). Số lượng triệu chứng ứ trệ bạch cầu là yếu tố tiên lượng tử vong sớm ( $p < 0,0001$ ) và tỷ lệ sống toàn bộ ( $p = 0,0007$ ) [109].

Daver N. và cs. (2015) gan tách bạch cầu cho 11/29 bệnh nhân (38%) tăng bạch cầu thấy tỷ lệ LBHT và tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm cải thiện không đáng kể [65].

Villgran V. và cs. (2016) đánh giá kết quả gan tách bạch cầu ở 68 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (127 chu kỳ gan tách) thấy trung vị của chu kỳ gan tách bạch cầu là 2 (từ 1- 8 chu kỳ); tỷ lệ sống toàn bộ của các bệnh nhân là 4,2 tháng (KTC 95%: 1,2- 9,7 tháng). Tỷ lệ sống toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân LBHT sau khi điều trị bằng hóa chất (19,1 tháng [KTC 95%: 12,1- 41,8 tháng]) cao hơn so với nhóm LBKHT (0,46 tháng [KTC 95%: 0,33- 0,99

tháng]). Phân tích hồi quy cho thấy tăng SLBC, SLTC thấp và tăng bilirubin là yếu tố tiên lượng tử vong trong vòng một tuần. Gạn tách bạch cầu có hiệu quả và an toàn, nên áp dụng để làm giảm các biến chứng do tăng bạch cầu cho đến khi bắt đầu hóa trị liệu [29].

#### **4.2.7. Một số tác dụng khác của gạn tách tế bào máu**

Qua nghiên cứu thấy tỷ lệ bệnh nhân có biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu là 29,2%. Tỷ lệ bệnh nhân có biến cố bất lợi ở nhóm gạn tách bạch cầu (36,2%) cao hơn so với nhóm gạn tách tiểu cầu (19,8%), ( $p < 0,001$ ). Biến cố bất lợi nhiều nhất là tụt huyết áp (12,3%), tiếp đến là hạ calci máu (9,7%), giảm tỷ lệ prothrombin (7,5%) và cuối cùng là giảm Fibrinogen máu (4,2%). Tỷ lệ bệnh nhân có biến cố bất lợi ở nhóm có hiệu suất gạn tách  $\geq 30\%$  không khác biệt so với nhóm có hiệu suất gạn tách  $< 30\%$ , ( $p > 0,05$ ). Các biến cố đều được xử trí kịp thời và không có bệnh nhân nào tử vong trong quá trình gạn (bảng 3.21 và 3.22).

##### **4.2.7.1. Biến đổi một số chỉ số huyết học trước và sau gạn tách tế bào máu**

Qua nghiên cứu thấy ngay sau gạn tách tế bào máu, SLHC giảm từ  $3,45 \pm 1,13$  T/l xuống  $3,22 \pm 1,15$  T/l; Hb giảm từ  $99,18 \pm 30,25$  g/l xuống  $91,84 \pm 31,45$  g/l; hematocrit giảm từ  $31,34 \pm 8,96\%$  xuống  $28,73 \pm 9,26\%$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Sau gạn tách tế bào máu 12 giờ và 24 giờ, SLHC, Hb và hematocrit hồi phục dần (bảng 3.14 - 3.16).

Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Tendulkar Anita A. và cs. (2017) khi gạn tách bạch cầu cho 10 bệnh nhân (LXMKDH: 6 bệnh nhân và LXM cấp dòng tủy: 4 bệnh nhân) thấy sau gạn tách, hemoglobin giảm trung bình 1 g/dL, hematocrit giảm 2,31%, và SLTC giảm 101,44 G/l (giảm 219,16 G/l ở bệnh nhân LXMKDH và 24,5 G/l ở nhóm bệnh nhân LXM cấp dòng tủy) [112].

Phạm Liên Hương (2014) nghiên cứu 46 bệnh nhân (34 bệnh nhân LXM và 12 bệnh nhân TTCTP) gạt tách tế bào bằng máy Cobe Spectra thấy lượng huyết sắc tố giảm sau gạt bạch cầu cao hơn gạt tiểu cầu (11,2% và 6,3%) [127].

Phạm Thị Hương Giang (2015) nghiên cứu 74 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thấy so với khi vào viện, SLHC và lượng Hb trước điều trị giảm xuống còn lần lượt là  $2,9 \pm 0,66$  (T/l) và  $86,19 \pm 20,09$  (g/l). SLBC tăng cao lên tới  $58,83 \pm 66,69$  (G/l). SLTC giảm còn  $71,04 \pm 88,17$  G/l. Có  $67,28 \pm 26,81$  (%) tỷ lệ blast trong máu. Sau khi điều trị, SLHC, Hb và SLTC tăng lên so với trước điều trị với lần lượt là  $3,67 \pm 0,44$  (T/l);  $105,32 \pm 16,53$  (g/l) và  $160,83 \pm 129,93$  (G/l). SLBC giảm về mức bình thường là  $5,94 \pm 7,19$  (G/l) [68].

#### ***4.2.7.2. Biến đổi một số chỉ số đông máu trước và sau điều trị gạt tách tế bào máu***

Đinh Thị Thúy Hồng (2015) nghiên cứu 60 bệnh nhân TTCTP thấy SLTC trung bình là  $426,5 \pm 210,9$  G/l. Tỷ lệ ngưng tập tiểu cầu bất thường với ADP, collagen, ristocetin lần lượt là 48,3%; 53,3%; 45%. Giá trị trung bình của các chỉ số trong xét nghiệm TEG đều nằm trong giới hạn bình thường (R:  $6,43 \pm 1,32$  phút; K:  $1,43 \pm 0,43$  phút; góc  $\alpha$ :  $69,27^\circ \pm 9,67^\circ$ ; MA:  $66,19 \pm 9,33$  mm; LY30:  $0,93 \pm 6,3\%$ ). 15% bệnh nhân giảm PT%, 16,67% bệnh nhân có tăng rAPTT, 8% bệnh nhân tăng fibrinogen [136].

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy sau gạt tách tế bào máu 24 giờ, tỷ lệ prothrombin tăng từ  $88,29 \pm 17,07\%$  lên  $93,71 \pm 17,56\%$ ; chỉ số INR giảm từ  $1,11 \pm 0,16$  xuống  $1,06 \pm 0,14$ ; APTTr giảm từ  $1,18 \pm 0,18$  xuống  $1,14 \pm 0,15$ ; fibrinogen giảm từ  $3,48 \pm 0,98$  g/l xuống  $3,31 \pm 0,87$  g/l, ( $p < 0,001$ ), TTr biến đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tỷ lệ bệnh nhân giảm prothrombin là 7,5% và giảm Fibrinogen máu là 4,2% (bảng 3.17 và 3.21).

Điều này cũng tương tự nhận xét của Van de Louw A. (2017) nghiên cứu 90 bệnh nhân (129 chu kỳ gạn tách bạch cầu) thấy 44 bệnh nhân giảm SLTC (từ  $75,69 \pm 89,48$  xuống  $44,59 \pm 47,71$  G/l,  $p= 0,001$ ), giảm fibrinogen (từ  $4,05 \pm 1,29$  xuống  $3,35 \pm 1,37$ g/L,  $p<0,0005$ ), cùng với tăng thời gian PT (từ  $14,62 \pm 2,73$  giây lên  $15,62 \pm 3,63$  giây,  $p= 0,001$ ), tăng thời gian aPTT (từ  $33,70 \pm 6,32$  lên  $39,24 \pm 13,53$  giây,  $p = 0,009$ ) và tăng chỉ số INR (từ  $1,33 \pm 0,2$  lên  $1,45 \pm 0,34$ ,  $p= 0,002$ ) sau chu kỳ gạn tách bạch cầu đầu tiên. Có 03 bệnh nhân có biến chứng chảy máu, xuất huyết não trong vòng 24 giờ đầu của gạn tách bạch cầu. Các tác giả cho rằng gạn tách bạch cầu có liên quan đến giảm SLTC, fibrinogen và kéo dài thời gian đông máu [148].

Hoàng Nguyên Khanh và cs. (2013) gạn tách bạch cầu bằng máy tự động cho 30 bệnh nhân (48 chu kỳ) thấy giảm nồng độ fibrinogen từ  $3,34 \pm 1,07$  g/l (trước gạn) xuống  $2,88 \pm 0,84$  g/L (sau gạn), ( $p<0,01$ ). Tuy nhiên, không có trường hợp nào biểu hiện RLDM trên lâm sàng [26].

Phạm Liên Hương (2014) gạn tách tế bào bằng máy Cobe Spectra cho 34 bệnh nhân LXM và 12 bệnh nhân TTCTP thấy sau gạn tách, tỷ lệ prothrombin (%) và fibrinogen giảm còn  $61,54 \pm 10,19\%$  và  $2,64 \pm 0,64$  (g/l). APTTs kéo dài sau gạn là  $35,81 \pm 4,51$ (s) và hồi phục sau 24 giờ. Các yếu tố đông máu II, V, VII, VIII, IX, X và ức chế đông máu ATIII, Pr-S, Pr-C đều giảm ngay sau gạn tách và hồi phục sau 24 giờ. Tác giả cho rằng thể tích chống đông truyền trong quá trình làm thủ thuật trên 500 ml cũng làm PT% và fibrinogen giảm nhiều hơn, APTTs kéo dài hơn [127].

#### ***4.2.7.3. Biến đổi một số chỉ số hóa sinh máu trước và sau điều trị gạn tách tế bào máu***

Stemmler J. và cs. (2002) nghiên cứu 03 bệnh nhân LXM kinh dòng mono có SLBC  $>200$  G/l được hóa trị liệu bằng ARA-C, hồi sức, thông khí nhân tạo và gạn tách bạch cầu thấy 02 bệnh nhân tử vong do suy đa tạng, mặc

dù SLBC giảm > 40% và có nồng độ lactate huyết thanh tăng cao. Vì vậy, cần gạn tách bạch cầu sớm, đặc biệt là khi tăng nồng độ lactate huyết thanh [145].

Qua nghiên cứu thấy sau 24 giờ gạn tách tế bào máu hoạt độ các men SGOT và SGPT giảm từ  $42,93 \pm 42,17$  U/l và  $40,62 \pm 53,23$  U/l xuống  $34,02 \pm 37,76$  U/l và  $36,76 \pm 45,07$  U/l. Creatinin máu giảm từ  $90,07 \pm 53,86$   $\mu\text{mol/l}$  xuống  $79,23 \pm 24,03$   $\mu\text{mol/l}$ . Protein và albumin máu giảm từ  $74,34 \pm 8,07$ g/l và  $39,36 \pm 5,41$  g/l xuống  $65,50 \pm 7,22$  g/l và  $35,10 \pm 4,65$  g/l. Nồng độ acid uric và hoạt độ LDH huyết máu giảm từ  $396,57 \pm 202,15$   $\mu\text{mol/l}$  và  $2104,95 \pm 1849,57$  U/l xuống  $276,62 \pm 122,62$   $\mu\text{mol/l}$  và  $1518,97 \pm 2103,81$  U/l, ( $p < 0,05 - 0,001$ ) (bảng 3.18 và 3.19).

Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của của Bug và cs. (2007) trên 53 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (1995- 2005) thấy ứ trệ bạch cầu tại phổi nhóm có gạn thấp hơn nhóm không gạn, creatinin và LDH nhóm có gạn thấp hơn nhóm không gạn [14]. Parra Salinas I. M. và cs. (2015) nghiên cứu 13 bệnh nhân (27 lượt gạn tách bạch cầu) thấy sau hai lần gạn tách, SLBC giảm so với ban đầu ( $p < 0,01$ ), nồng độ LDH cũng giảm. Phân tích đơn biến thấy nồng độ creatinine ban đầu lớn hơn 1,2 mg/dL là yếu tố nguy cơ gây tử vong sớm ( $p = 0,012$ , OR = 2,5) [82].

Lê Phương Anh (2008) gạn tách bạch cầu cho 40 bệnh nhân LXMKDH thấy albumin, axit uric giảm đáng kể sau gạn. Điều này là do trong quá trình gạn đã lấy đi khoảng 300-400 ml huyết tương (chiếm khoảng 1/3 tổng thể tích loại bỏ) đồng thời đưa vào cơ thể một lượng dịch khoảng 1 lít gồm NaCl 0,9% và ACD- A nên có thể dẫn đến giảm protein [25]. Phạm Liên Hương (2014) gạn tách tế bào cho 46 bệnh nhân (34 bệnh nhân LXM và 12 bệnh nhân TTCTP) thấy chỉ số Glucose, Ure, Creatinin, GOT, GPT có giảm sau gạn nhưng vẫn trong giới hạn bình thường [127].

Phạm Thị Hương Giang (2015) nghiên cứu 74 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy thấy nồng độ acid uric và LDH giảm dần theo thời gian điều trị: nồng độ acid uric trung bình trước điều trị, sau 1, 2 và 3 tuần điều trị lần lượt là  $437,3 \pm 125,2$ ;  $168,77 \pm 62,17$ ;  $143,87 \pm 55,66$ ;  $184,33 \pm 81,66$  ( $\mu\text{mol/l}$ ). LDH trung bình trước điều trị, sau 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần điều trị lần lượt là  $1907,4 \pm 2095,9$ ;  $590,88 \pm 390,71$ ;  $407,62 \pm 209,62$ ;  $595,92 \pm 571,44$  (U/l) [68].

#### **4.2.7.4. Biến đổi điện giải máu trước và sau gạn tách tế bào máu**

Yilmaz D. và cs. (2014) cho rằng biến chứng thường gặp khi gạn tách bạch cầu là giảm calci máu nhẹ [53].

Qua nghiên cứu thấy sau gạn tách tế bào máu 24 giờ, nồng độ  $\text{Ca}^{++}$  máu giảm từ  $2,33 \pm 0,17$  mmol/l xuống  $2,17 \pm 0,14$  mmol/l ( $p < 0,001$ ). Nồng độ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  và  $\text{Cl}^-$  máu biến đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tỷ lệ bệnh nhân giảm calci máu là 9,7% (bảng 3.20 và 3.21).

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Lê Phương Anh (2008) khi gạn tách bạch cầu cho 40 bệnh nhân LXMKDH thấy biến chứng hạ canxi gặp ở 2 bệnh nhân (5%) với các biểu hiện tê môi, tê ngón tay. Tác giả khắc phục bằng cách bù canxi đường tĩnh mạch cho bệnh nhân và không có bệnh nhân nào phải ngừng thủ thuật do các biến chứng trên [25].

Hoàng Nguyên Khanh và cs. (2013) gạn tách bạch cầu bằng máy tự động cho 30 bệnh nhân (48 chu kỳ) thấy rối loạn điện giải quan trọng nhất là hạ calci máu (24/48 chu kỳ). Tuy nhiên, bù calci đường tĩnh mạch cũng đủ để kiểm soát hiện tượng này ở các bệnh nhân trong nghiên cứu [26]. Nguyễn Văn Thọ và cs. (2014) gặp 2/5 trường hợp (40%) bệnh nhân gạn tách bạch cầu có biến chứng hạ canxi máu liên quan tới thời gian chạy kéo dài [27].

Phạm Liên Hương (2014) gạn tách tế bào cho 34 bệnh nhân LXM và 12 bệnh nhân TTCTP thấy  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  có giảm sau gạn nhưng vẫn trong giới hạn bình thường. Ion canxi giảm trung bình là  $12,24 \pm 4,25\%$ . Chỉ có 2 bệnh

nhân (4,3%) xuất hiện triệu chứng tê môi và đầu chi do tác dụng phụ của citrate trong quá trình làm thủ thuật và chỉ cần uống bổ sung canxi [127].

Biến chứng hạ canxi do lượng citrat đưa vào nhanh hơn khả năng chuyển hoá của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi biến chứng hạ canxi với các biểu hiện tê môi, tê ngón tay, được khắc phục bằng cách bù canxi đường tĩnh mạch và không có bệnh nhân nào phải ngừng gạn tách.

#### ***4.2.7.5. Một số biến cố bất lợi khác trong quá trình gạn tách tế bào máu***

Tỷ lệ bệnh nhân có biến cố tụt huyết áp của chúng tôi là 12,3% (bảng 3.21) cũng tương tự như nghiên cứu của Lê Phương Anh (2008) gạn tách bạch cầu cho 40 bệnh nhân LXMKDH có SLBC cao bằng máy Cobe Spectra là 12,5% và 14 bệnh nhân LXM cấp có SLBC cao là 7,1%. Các biến cố đều được xử trí kịp thời và không có bệnh nhân tử vong trong khi gạn [25]. Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015) không gặp biến cố bất lợi nào trong quá trình gạn tách tiểu cầu ở 55 bệnh nhân TTCTP [28].

Chúng tôi thấy biến chứng tụt huyết áp xảy ra khi lượng máu nằm ngoài cơ thể lớn hơn 10-15% tổng thể tích máu của bệnh nhân. Khi sử dụng máy ly tâm liên tục lượng máu lưu hành hệ thống dây và khay ly tâm ít nên biến chứng tụt áp chỉ xảy ra khi không cân bằng được lượng máu lấy ra ở túi và lượng dịch đưa vào. Các bệnh nhân này được khắc phục bằng cách bù dịch tích cực và giảm bớt tốc độ thu nhận máu.

Tỷ lệ biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu và các tai biến không gây hậu quả nghiêm trọng, ảnh hưởng đến thủ thuật gạn và tình trạng bệnh nhân. Đây cũng là nhận xét của nhiều tác giả khác: các tai biến trong quá trình gạn tách tế bào máu dễ xử trí và hiếm khi tử vong trong gạn tế bào máu (bảng 4.2).



**Bảng 4.2. Tần suất các biến cố bất lợi trong gạn tách tế bào máu ở một số nghiên cứu**

Biến cố bất lợi	Couriel (1994) [34]	Basic- Jukic (2005) [36]	Shemin (2007) [35]	Lê Ph. Anh (2008) [25]	Kết quả nghiên cứu (2020)
Số lượt gạn tách	381	4857	1727	40	308
Hạ calci (tê bì)	5,5%	2,7%	7,3%	0,5%	9,7%
Mày đay	0,26%	1,6%	7,4%		-
Giảm prothrombin	-	-	-	-	7,5%
Giảm fibrinogene	3,67%	-	-		4,2%
Hạ huyết áp	2,1%	-	5,6%	12,5%	12,3%
RLTK thực vật	0,5%	-	-	-	-
Nôn	2,9%	-	3,2%	-	-
Buồn nôn	0,5%	-	2,7%	-	-
Nhiễm khuẩn Catheter	0,26%	0,06%	-	-	-

### **4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN HIỆU QUẢ GẠN TÁCH TẾ BÀO MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ BỆNH LỢ XÊ MI KINH DÒNG BẠCH CẦU HẠT VÀ TĂNG TIỂU CẦU TIÊN PHÁT**

#### **4.3.1. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả gạn tách tế bào máu trong điều trị hỗ trợ bệnh LXMKDH và TTCTP**

Qua nghiên cứu của chúng tôi thấy hầu hết bệnh nhân cải thiện các triệu chứng lâm sàng (LXMKDH: 81,1%; TTCTP: 64,1%). Tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả lâm sàng ở nhóm có hiệu suất gạn  $\geq 30\%$  là 83,7% và 71,8%; còn ở nhóm có hiệu suất gạn  $< 30\%$ , không có bệnh nhân nào, sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê với  $p < 0,01 - 0,001$ . Tuổi, giới, mức độ tăng tế bào máu, thời gian gạn tách, thể tích máu gạn tách và các biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách không liên quan đến hiệu suất và hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ở bệnh nhân LXMKDH và TTCTP ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.33- 3.39).

Điều này cũng tương tự nhận xét của Thiebaut (2000) gạn bạch cầu và điều trị hoá chất cho 53 bệnh nhân LXM thấy tỷ lệ bệnh nhân tử vong sớm thấp hơn các nghiên cứu khác (4% so với 30- 50% của Hug, 1983), nhờ hiệu quả gạn cao (trên 50%) và tiến hành gạn sớm [16].

Nan X. và cs. (2017) so sánh 26 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có SLBC  $> 50$  G/l và được gạn tách bạch cầu với 26 bệnh nhân không được gạn tách bạch cầu thấy gạn tách bạch cầu làm giảm tỷ lệ tử vong 28 ngày (30,8% so với 57,7%,  $p = 0,22$ ), nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong xa (6 tháng, 1 năm và 2 năm). Gạn tách bạch cầu làm giảm tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân LXM cấp dòng tủy có hội chứng tăng bạch cầu [56].

Lê Phương Anh (2008) nghiên cứu hiệu quả gạn tách bạch cầu thấy 85% bệnh nhân LXMKDH đạt hiệu quả giảm SLBC  $> 20\%$  (60% đạt hiệu quả tối ưu), 100% bệnh nhân LXM cấp đạt hiệu quả giảm SLBC  $> 20\%$  (92,8% đạt hiệu quả tối ưu). Hiệu quả gạn tối ưu ở nhóm LXM cấp tốt hơn so với nhóm LXMKDH (tương ứng là 92,8% và 60%,  $p < 0,001$ ). Hiệu quả giảm SLBC tỷ lệ nghịch với SLBC trước gạn (LXMKDH:  $r = -0,375$  và LXM cấp:  $r = -0,331$ ). SLBC càng cao hiệu quả giảm SLBC sau gạn càng thấp, chỉ định gạn bạch cầu sớm sẽ có hiệu quả tốt hơn. Tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tối ưu ở nhóm có SLBC  $< 350$  G/l cao hơn nhóm có SLBC  $\geq 350$  G/l ( $p < 0,01$ ). Vì vậy, chỉ định gạn bạch cầu khi SLBC  $< 350$  G/l sẽ có hiệu quả cao hơn. Các bệnh nhân có tổn thương thực thể do tắc mạch lách, não, chi không cải thiện [25].

Phạm Liên Hương (2014) gạn tách tế bào cho 34 bệnh nhân LXM bằng máy Cobe Spectra thấy hiệu suất giảm SLBC trung bình sau 1 lần gạn là

34,7% (trước gạn là  $402,7 \pm 160,6$  G/l, sau gạn là  $261,5 \pm 117,2$  G/l). Sau 2 lần gạn, SLBC giảm 46,3%. Hiệu suất giảm SLBC sau 1 lần gạn của nhóm LXM cấp (47,3%) cao hơn nhóm LXMKDH (32,8%) [127].

#### **4.3.2. Liên quan hiệu quả gạn tách với kết quả điều trị hỗ trợ bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt và tăng tiểu cầu tiên phát**

##### **4.3.2.1. Liên quan hiệu quả gạn tách với kết quả điều trị hỗ trợ bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt**

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân LXMKDH là 2,1%; không liên quan đến hiệu suất, hiệu quả lâm sàng và biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu ( $p > 0,05$ ). Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân LXMKDH là  $95,44 \pm 10,51$  tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có hiệu suất gạn  $\geq 30\%$  ( $98,83 \pm 10,78$  tháng) dài hơn so với nhóm có hiệu suất gạn  $< 30\%$  ( $15,33 \pm 10,39$  tháng), ( $p < 0,001$ ). Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân LXMKDH có hiệu quả lâm sàng và không có biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách không khác biệt so với nhóm không có hiệu quả lâm sàng và có biến cố bất lợi ( $p > 0,05$ ) (bảng 4.40- 3.43).

Điều này khác với kết quả nghiên cứu của De Santis G. C. và cs. (2011) gạn tách bạch cầu kết hợp hóa trị liệu cho 15/187 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (8,02%) thấy đa số bệnh nhân có triệu chứng ứ trệ bạch cầu là LXM dòng mono (thể M4/M5 theo phân loại FAB). Thời gian sống trung bình của các bệnh nhân là 10 ngày, mặc dù SLBC đã giảm đáng kể sau lần gạn tách đầu tiên (giảm từ 200,7 G/l xuống 150,3 G/l). Gần một nửa số bệnh nhân (7/15) tử vong sớm, sau 7 ngày. Gạn tách bạch cầu kết hợp hay không với hóa trị liệu là biện pháp tiếp cận có hiệu quả để giảm SLBC ở bệnh nhân LXM dòng tủy, nhưng không làm thay đổi thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân [66].

#### ***4.3.2.2. Liên quan hiệu quả gan tách với kết quả điều trị hỗ trợ bệnh tăng tiểu cầu tiên phát***

Qua nghiên cứu thấy tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân TTCTP là 8,4%; không liên quan đến hiệu suất, hiệu quả lâm sàng và biến cố bất lợi trong quá trình gan tách tế bào máu ( $p > 0,05$ ). Theo dõi xa thấy thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân TTCTP là  $128,17 \pm 8,46$  tháng. Nhóm có hiệu suất gan tách tiểu cầu  $< 30\%$  (12 bệnh nhân) không có bệnh nhân nào tử vong. Nhóm có hiệu suất gan tách tiểu cầu sau 24 giờ  $\geq 30\%$  có 4/108 bệnh nhân (3,7%) tử vong với thời gian sống thêm toàn bộ là  $128,03 \pm 8,47$  tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có hiệu quả lâm sàng, không có biến cố bất lợi không khác biệt so với nhóm bệnh nhân không có hiệu quả lâm sàng và có biến cố bất lợi trong quá trình gan tách ( $p > 0,05$ ) (bảng 4.40- 3.43).

Kết quả này có khác biệt so với một số nghiên cứu, có lẽ do số bệnh nhân còn ít, thời gian theo dõi chưa nhiều, nên chưa thể xác định được các yếu tố tiên lượng thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân gan tách tiểu cầu.

Montanaro M. và cs. (2014) nghiên cứu 1.144 bệnh nhân TTCTP thấy 107 trường hợp có biến chứng huyết khối (9,4%), trong đó huyết khối động mạch là 5,3% và huyết khối tĩnh mạch là 4,1%. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến thời gian sống không bị huyết khối (thrombosis-free survival) là tuổi  $> 60$  ( $p < 0,0054$ , KTC 95%: 1,18- 2,6), đã có huyết khối trước đó ( $p < 0,0001$ , KTC 95%: 1,58-4,52) và có yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch ( $p = 0,036$ , KTC 95%: 1,15-3,13). Bệnh nhân bị huyết khối  $\geq 24$  tháng trước khi chẩn đoán TTCTP có thời gian sống ngắn hơn so với bệnh nhân bị huyết khối  $< 24$  tháng ( $p = 0,0029$ , KTC 95%: 1,5-6,1); thời gian sống của bệnh nhân bị huyết khối  $< 24$  tháng không khác biệt so với bệnh nhân không có huyết khối trước khi chẩn đoán TTCTP ( $p = 0,303$ , KTC 95%: 0,64-3,21). Huyết khối trước khi chẩn đoán TCCTP là yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống ( $p =$

0,0004, KTC 95%: 1,48-3,79, RR 2,36). Thời gian sống toàn bộ 10 năm là 89,9% (KTC 95%: 87,3- 92,5). Tuổi >60, thiếu máu, giới tính nam, huyết khối và SLBC>15 G/l là các yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân TTCTP ( $p<0,05$ - 0,001) [137].

Tefferi A. và cs. (2017) nghiên cứu 1.494 bệnh nhân TTCTP thấy các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống toàn bộ của 904 bệnh nhân ở bệnh viện Mayo Clinic (58 tuổi; nữ: 65%) là giới tính nam (HR= 1,6; KTC 95%: 1,3- 2,0), tuổi  $\geq 60$  (HR= 4,3; KTC 95%: 3,4- 5,4) và SLBC  $\geq 11$  G/l (HR= 1,5; KTC 95%: 1,3- 1,9). Phân tích đa biến 590 bệnh nhân TTCTP (65% nữ) ở Đại học Florence, Ý cũng thấy các yếu tố nguy cơ là giới tính nam (HR= 1,6; KTC 65%: 1,1- 2,5) tuổi  $\geq 60$  (HR= 4,6; KTC 95%: 2,2- 9,5) và SLBC  $\geq 11$  G/l (HR= 1,8; KTC 95%: 1,1- 2,8) [138].

*Như vậy, gan tách tế bào máu có hiệu quả làm giảm SLBC, SLCT và cải thiện chất lượng sống ở các bệnh nhân LXM cấp dòng lympho, LXM cấp dòng tủy, LXM kinh dòng lympho, LXMKDH và TTCTP có SLBC tăng cao  $\geq 100$  G/L và/hoặc SLTC cao  $\geq 1000$  G/L. Các biến cố bất lợi trong quá trình gan tách tế bào máu hiếm gặp, không gây hậu quả nghiêm trọng và dễ xử trí.*

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 177 bệnh nhân gạn tách bạch cầu (LXM cấp dòng lympho: 18 bệnh nhân; LXM cấp dòng tủy: 55 bệnh nhân; LXM kinh dòng lympho: 09 bệnh nhân; LXMKDH: 95 bệnh nhân) và 131 bệnh nhân TTCTP gạn tách tiểu cầu tại Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

### **1. Kết quả gạn tách tế bào máu bằng máy tách tế bào tự động trong hỗ trợ điều trị một số bệnh máu.**

- Hiệu suất gạn bạch cầu ở thời điểm ngay sau gạn tách là 33,29%; sau gạn tách 12 giờ là 42,27% và sau 24 giờ là 59,78%. Sau gạn tách bạch cầu 24 giờ, triệu chứng đau lách giảm từ 57,6% xuống còn 14,1%; đau đầu giảm từ 44,6% xuống 3,4%; sung chi giảm từ 4,5% xuống 1,1%; đau chi giảm từ 4,0% xuống 1,1%. Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ ứ trệ tế bào máu mức độ vừa và nhẹ giảm từ 29,4% và 43,5% xuống 0,6% và 16,4%, ( $p < 0,001$ ).

- Hiệu suất gạn tách tiểu cầu ở thời điểm ngay sau gạn tách là 47,9%; sau gạn tách 12 giờ là 46,2% và sau 24 giờ là 44,8%. Sau gạn tách tiểu cầu 24 giờ triệu chứng đau đầu giảm từ 52,7% xuống 4,6%; tê bì chi giảm từ 50,4% xuống 6,1%; sung chi và đau chi cũng giảm rõ rệt. Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ ứ trệ tế bào máu mức độ vừa và nhẹ giảm từ 30,5% và 42,0% xuống 4,6% và 3,8% ( $p < 0,001$ ).

- Thời gian sống thêm toàn bộ của các bệnh nhân mắc bệnh máu được gạn tách tế bào máu là  $92,12 \pm 6,66$  tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm TTCTP và LXMKDH dài hơn so với nhóm LXM kinh dòng lympho, LXM cấp dòng tủy và LXM cấp dòng lympho. Thể bệnh và đáp ứng điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ với tỷ suất nguy cơ HR= 0,42 và 1,71, ( $p < 0,05$ - 0,001).

## **2. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả gạn tách tế bào máu trong điều trị hỗ trợ bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt và tăng tiểu cầu tiên phát.**

- Sau gạn tách 24 giờ, hầu hết bệnh nhân cải thiện các triệu chứng lâm sàng (LXMKDH: 81,1%; TTCTP: 64,1%). Tỷ lệ bệnh nhân LXMKDH và TTCTP đạt hiệu quả lâm sàng ở nhóm có hiệu suất gạn  $\geq 30\%$  là 83,7% và 71,8%; còn ở nhóm có hiệu suất gạn  $< 30\%$ , không có bệnh nhân nào ( $p < 0,01 - 0,001$ ). Tuổi, giới, mức độ tăng tế bào máu, thời gian gạn tách, thể tích máu gạn tách và các biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách không liên quan đến hiệu suất và hiệu quả gạn tế bào máu sau 24 giờ ( $p > 0,05$ ).

- Tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân LXMKDH là 2,1%, ở bệnh nhân TTCTP là 8,4%. Tỷ lệ tử vong sớm không liên quan đến hiệu suất, hiệu quả lâm sàng và biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách tế bào máu ( $p > 0,05$ ).

- Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân LXMKDH là  $95,44 \pm 10,51$  tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có hiệu suất gạn bạch cầu  $\geq 30\%$  ( $98,83 \pm 10,78$  tháng) dài hơn so với nhóm bệnh nhân có hiệu suất gạn bạch cầu  $< 30\%$  ( $15,33 \pm 10,39$  tháng), ( $p < 0,001$ ). Hiệu quả lâm sàng và biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách không liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân LXMKDH và TTCTP ( $p > 0,05$ ).

- Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân TTCTP là  $128,17 \pm 8,46$  tháng. Hiệu suất, hiệu quả lâm sàng và biến cố bất lợi trong quá trình gạn tách không liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân TTCTP ( $p > 0,05$ ).

## **KIẾN NGHỊ**

1. Gạn tách tế bào là thủ thuật tương đối an toàn đối với bệnh nhân tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu, bởi vậy ở những bệnh nhân có chỉ định thì cần được tiến hành sớm để phòng các biến chứng xảy ra.

2. Tiếp tục nghiên cứu sâu thêm về biến đổi các chỉ số đông máu và điện giải máu để có biện pháp khắc phục các biến cố do gạn tách tế bào máu.



**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ  
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN CỦA LUẬN ÁN**

1. **Dương Doãn Thiện**, Nguyễn Hà Thanh, Bạch Quốc Khánh, Lê Xuân Hải, Nguyễn Triệu Vân, Nguyễn Anh Trí (2020), Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, chỉ định gạn tách bạch cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1&2, tháng 02 năm 2020, 487, 130 - 34.
2. **Dương Doãn Thiện**, Nguyễn Hà Thanh, Bạch Quốc Khánh, Lê Xuân Hải, Nguyễn Triệu Vân, Nguyễn Anh Trí (2020), Hiệu quả gạn tách bạch cầu ở một số bệnh máu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1 tháng 03 năm 2020, 488, 86 - 90.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Association of blood banks (AABB) (2014). *Technical manual*, AABB Press. 645- 662.
2. Ali A. M., Mirrakhimov A. E., Abboud C. N. et al. (2016). Leukostasis in adult acute hyperleukocytic leukemia: a clinician's digest, *Hematol Oncol.* 2016 Jun;34(2):69-78.
3. Ganzel C., Becker J., Mintz P. D. et al. (2012). Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management, *Blood Rev.*, 26(3): 117-22.
4. Giammarco S., Chiusolo P., Piccirillo N. et al. (2017). Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency, *Expert Rev Hematol.*, 10(2):147-154.
5. Berber I., Erkurt M. A., Kuku I. et al. (2016). Leukapheresis treatment in elderly acute leukemia patients with hyperleukocytosis: A single center experience, *J Clin Apher.* 31(1):53-8.
6. Blum W., Porcu P. (2007). Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome, *Semin Thromb Hemost.*, 33(4):350-4.
7. Nguyễn Hà Thanh (2003). *Nghiên cứu điều trị lơ xê mi kinh dòng hạt giai đoạn mạn tính bằng hydroxyurea đơn thuần và phối hợp với ly tách bạch cầu (tại Viện Huyết học và Truyền máu)*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. Rollig C., Ehninger G. (2015). How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia, *Blood.* 125(21): 3246-3252.
9. Vũ Đức Bình (2007). *Nghiên cứu kết quả tách khối tiểu cầu từ một người cho trên máy Cobe Spectra và Hemonetics tại Viện Huyết học-Truyền máu trung ương năm 2006 - 2007*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

10. Hà Hữu Nguyễn (2012). *Nghiên cứu kết quả gan tách tiểu cầu từ một người cho trên các loại máy tách thành phần máu tự động*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. Hướng dẫn quy trình kỹ thuật khám bệnh, chữa bệnh chuyên ngành Huyết học - Truyền máu Miễn dịch - Di truyền - Sinh học phân tử, chương 6, 389- 92.
12. Huestic D. W., Price M. J., White R. F. et al. (1976). Leukapheresis of patients with chronic granulocytic leukemia (CGL), using the Haemonetics blood processor, *Transfusion* 160. 255-60.
13. Sleeper T., Smith J., McCullough J. (1985). Therapeutic cytopheresis using fenwal CS 3000 blood cell separator. *Vox Sanguinis*. 1985;48:193–200.
14. Bug G., Anargyrou K., Tonn T. et al. (2007). Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis, *Transfusion*, 47(10):1843-50.
15. Porcu P., Danielson C. F., Orazi A. et al. (1997). Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate, *British Journal of Haematology* 98. 433-6.
16. Thiebaut A., Thomas X., Belhabri A. et al. (2000). Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Annual Hematology*, 79. 501-6.
17. Tan D., Hwang W., Goh Y. T. (2005). Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias--the experience of a tertiary institution in Singapore, *Ann Acad Med Singapore*, 34(3):229-34.

18. Ali R., Ozkalemkaş F., Ozkocaman V. et al. (2004). Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy: a case report and review of the literature, *Jpn J Clin Oncol.*, 34(4):215-7.
19. Bhandari A. et al. (2015). Management of Chronic Myelogenous Leukemia in Pregnancy, *Anticancer Research* 35: 1-12.
20. Burwick R. M., Kuo K., Brewer D. Et al. (2017). Maternal, Fetal, and Neonatal Imatinib Levels With Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Pregnancy, *Obstet Gynecol.*, 129(5):831-834.
21. Schwartz J. et al. (2016). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue, *Journal of Clinical Apheresis* 31:149–162 (2016).
22. Bensinger T. A, Logeu G. L., Rundles R. W. (1970). Hemorrhagic thrombocytosis with melphalan, *Blood*. 61 - 69.
23. Chow M. P., Yung C. H., Chen S. Y. et al. (1990). Clinical application of therapeutic hemapheresis, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 45(2).
24. Beverly W. Baron, Rosemarie Mick và Joseph M. Baron (1993). Combined plateletpheresis and cytotoxic chemotherapy for symptomatic thrombocytosis in myeloproliferative disorders, *Cancer*, 72(4), 1209-1218.
25. Lê Phương Anh (2008). *Nghiên cứu một số thay đổi về lâm sàng và xét nghiệm máu ở bệnh nhân lơ xê mi có số lượng bạch cầu cao được gan bạch cầu*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
26. Hoàng Nguyên Khanh, Huỳnh Đức Vĩnh Phú, Huỳnh Nghĩa và cs. (2013). Đánh giá hiệu quả điều trị tăng bạch cầu bằng phương pháp chiết tách tế bào với máy tự động, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 17, Số 5, 2013, tr. 259- 264.

27. Nguyễn Văn Thạo, Suzanne MCB Thanh Thanh, Hoàng Thị Thúy Hà và cs. (2014). Bước đầu ứng dụng điều trị gạn tách bạch cầu cấp cứu ở bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy bằng máy Cobe spectra, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 18, Phụ bản của Số 2, tr. 120- 123.
28. Nguyễn Thị Lệ Ninh (2015). Nghiên cứu điều trị tăng tiểu cầu tiên phát bằng phương pháp gạn tiểu cầu kết hợp điều trị Hydroxyurea tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương 2014 -2015, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
29. Villgran V., Agha M., Raptis A. et al. (2016). Leukapheresis in patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia, *Transfus Apher Sci.*, 55(2): 216- 220.
30. Ruggiero A., Rizzo D., Amato M. et al. (2016). Management of Hyperleukocytosis, *Curr Treat Options Oncol.*, 17(2):7.
31. Nguyen R., Jeha S., Zhou Y. et al. (2016). The Role of Leukapheresis in the Current Management of Hyperleukocytosis in Newly Diagnosed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Sep;63(9):1546-51.
32. Viện Huyết học - Truyền máu TW (2015). Chỉ định gạn tách thành phần máu trong điều trị, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý huyết học*, 332 - 335.
33. Winters J. L. et al. (2012). Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines, *Hematology*, 2012, pp. 7-12.
34. Couriel D., Weinstein R, (1994). Complications of therapeutic plasma exchange: A recent assessment, *J Clin Apher*, 1994; 9:1-5,
35. Shemin D., Briggs D., Greenan M., (2007). Complications of therapeutic plasma exchange: A prospective study of 1,727 procedures, *J Clin Apher*, 2007;22: 270-276,

36. Basic-Jukic N, et al, (2005). Complications of therapeutic plasma exchange: Experience with 4857 treatments, *Ther Apher Dial*, 2005; 9: 391- 395.
37. Runco D. V., Josephson C. D., Raikar S. S. et al. (2018). Hyperleukocytosis in infant acute leukemia: a role for manual exchange transfusion for leukoreduction, *Transfusion*. 2018 May;58(5):1149-1156.
38. Jin Y., Guo S. et al. (2018). A hospital based retrospective study of factors influencing therapeutic leukapheresis in patients presenting with hyperleukocytic leukaemia, *Scientific Reports* (2018) 8:294.
39. Hölig K. et al. (2012). Leukocyte Depletion by Therapeutic Leukocytapheresis in Patients with Leukemia, *Transfus Med Hemother*. 2012 Aug; 39(4): 241–245.
40. Gokce M., Unal S., Bayrakçı B. et al. (2010). Chronic myeloid leukemia presenting with visual and auditory impairment in an adolescent: an insight to management strategies, *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2010 Sep;26(3):96-8.
41. Miyazaki T., Abe N., Yamazaki E., Koyama S. et al. (2016). Successful induction therapy for acute myeloid leukemia complicated with brain hemorrhage and hyperleukocytosis, *Rinsho Ketsueki.*, 57(2):180-5.
42. Thapa N., Pham R., Cole C. et al. (2018). Therapeutic leukocytapheresis in infants and children with leukemia and hyperleukocytosis: A single institution experience, *J Clin Apher*. 2018 Jun;33(3):316-323.
43. Chen Y., An L., Jin G. (2015). Sudden deafness as the initial manifestation of chronic myelogenous leukemia: case report, *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015 May; 29(10):952-3.
44. Keklik M., Sivgin S., Kalin B. S. et al. (2013). The management of hyperleukocytosis in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia and ataxia-telangiectasia, *Transfus Apher Sci*. 2013 Jun;48(3):293-5.

45. Makroo R. N., Kakkar B., Chowdhry M. et al. (2017). Therapeutic leukapheresis in a tertiary care hospital: A case series, *Asian J Transfus Sci.* 2017 Jan-Jun;11(1):65-68.
46. [Das S. S., Bhattacharya S., Sen S. (2013). Managing uncontrolled postsplenectomy reactive thrombocytosis in idiopathic thrombocytopenic purpura: role of thrombocytapheresis, *Transfus Apher Sci.*, 49(2):171-3.
47. Zimmerman J., Norsworthy K. J., Brodsky R. (2016). Balancing Therapy with Thrombopoietin Receptor Agonists and Splenectomy in Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura: A Case of Postsplenectomy Thrombocytosis Requiring Plateletpheresis, *Case Rep Hematol.* 2016;2016:5403612.
48. Boddu P., Falchi L., Hosing C. et al. (2017). The role of thrombocytapheresis in the contemporary management of hyperthrombocytosis in myeloproliferative neoplasms: A case-based review, *Leuk Res.* 2017 Jul;58:14-22.
49. Ergenc H., Varim C., Karacaer C. et al. (2015). Chronic myeloid leukemia presented with priapism: Effective management with prompt leukapheresis, *Niger J Clin Pract.* 2015 Nov-Dec;18(6):828-30.
50. Ebrahim R., Ahmed B., Kadhem S. et al. (2016). Chronic Myeloid Leukemia: A Case of Extreme Thrombocytosis Causing Syncope and Myocardial Infarction, *Cureus.*, 8(2):e476.
51. Staley E. M., Simmons Sierra C. et al. (2017). Management of chronic myeloid leukemia in the setting of pregnancy: when is leukocytapheresis appropriate? A case report and review of the literature, *Transfusion*, November 2017; pp. 1- 5
52. Oberoi S., Lehrnbecher T., Phillips B. et al. (2014). Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis, *Leuk Res.*, 38(4):460-8.

53. Yilmaz D., Karapinar B., Karadaş N. et al. (2014). Leukapheresis in childhood acute leukemias: single-center experience, *Pediatr Hematol Oncol.*, 31(4):318-26.
54. Ranganathan S., Sesikeran S., Gupta V. et al. (2008). Emergency therapeutic leukapheresis in a case of acute myeloid leukemia M5, *Asian J Transfus Sci.*, 2(1):18-9.
55. Kurnaz F., Sivgin S., Pala C. et al. (2013). The effect of volume replacement during therapeutic leukapheresis on white blood cell reduction in patients with extreme leukocytosis, *Transfusion.* 2013 Nov;53(11):2629-34.
56. Nan X., Qin Q., Gentile C. et al. (2017). Leukapheresis reduces 4-week mortality in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis - a retrospective study from a tertiary center, *Leuk Lymphoma.* 2017 Jan 31:1-11.
57. Kasner M. T., Laury A., Kasner S. E. et al. (2007). Increased cerebral blood flow after leukapheresis for acute myelogenous leukemia, *Am J Hematol.* 2007 Dec;82(12):1110-2.
58. Klaasen R., de Jong P., Wijermans P. W. (2007). Successful management of chronic myeloid leukaemia with leucapheresis during a twin pregnancy, *Neth J Med.* 2007 Apr;65(4):147-9.
59. Cuttner J., Holland J. F. et al. (1983). Therapeutic leukapheresis for hyperleukocytosis in acute myelocytic leukemia, *Medical and Pediatric Oncology*, 11:76-78.
60. McKee L. C., Collins R. D. (1974). Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia, *Medicine (Baltimore)* 1974;53(6): 463–478.



61. Hoàng Thị Yên (2008). *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị DIC ở bệnh nhân loxêmi cấp dòng tủy Tại viện huyết học – truyền máu Trung ương*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
62. Soares F. A., Landell G. A., Cardoso M. C. (1992). Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: a clinicopathologic study of 16 cases, *Am J Hematol.*, 40(1): 28–32.
63. Uz B. (2015). A Medical Emergency: Leukostasis, *Global Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 2, 25-32.
64. Cuttner J., Conjalka M. S., Reilly M. et al. (1980). Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis, *Am J Med.*, 69(4): 555– 558.
65. Daver N., Kantarjian H., Marcucci G. et al. (2015). Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis, *Br J Haematol.*, 168(5): 646–653.
66. De Santis G. C., de Oliveira L. C., Romano L. G. et al. (2011). Therapeutic leukapheresis in patients with leukostasis secondary to acute myelogenous leukemia, *J Clin Apher.*, 26(4):181-5.
67. Nguyễn Anh Trí (1993). *Đặc điểm lâm sàng và huyết học của quá trình chuyển thành loxêmi cấp sau một số bệnh cơ quan tạo máu ở người lớn tuổi (tại bệnh viện Việt Xô)*. Luận án Phó Tiến sĩ Khoa học Y Dược, Học viện Quân Y.
68. Phạm Thị Hương Giang (2015). *Thay đổi nồng độ Acid uric, LDH và tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân loxê mi cấp dòng tủy trước và sau điều trị hóa chất tại viện Huyết học - truyền máu Trung ương*, Khóa luận Tốt nghiệp bác sĩ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
69. Nguyễn Thị Mai Hương (2016). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và đánh giá kết quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho nhóm nguy cơ cao ở trẻ em theo phác đồ CCG 1961*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội

70. Eguiguren J. M., Schell M. J., Crist W. M. et al. (1992). Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis, *Blood*, 79(4): 871–875.
71. Nguyễn Thị Thanh Hải (2013). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và một số yếu tố tiên lượng bệnh nhân lơ xô mi cấp dòng lympho*, Khóa luận Tốt nghiệp bác sỹ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
72. Nguyễn Văn Nam (2013). *Nghiên cứu một số đặc điểm về lâm sàng và huyết học của bệnh LXMKDH trong giai đoạn tăng tốc*, Khóa luận Tốt nghiệp bác sỹ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
73. Lê Thị Huyền Trang (2015). *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân Lơ xô mi kinh dòng lympho tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013-2014*, Khóa luận Tốt nghiệp bác sỹ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
74. Dicke C. et al. (2015). Tissue factor-dependent and -independent pathways of systemic coagulation activation in acute myeloid leukemia: a single-center cohort study, *Exp Hematol Oncol* (2015) 4:22
75. Schellongowski P., Staudinger T. (2013). Leukostasis and tumor lysis: important complications of hyperleukocytosis, *Internist (Berl)*. 2013 Sep;54(9):1051-60.
76. Gong J., Wu B., Guo T. et al. (2014). Hyperleukocytosis: A report of five cases and review of the literature, *Oncol Lett.*, 8(4): 1825- 1827.
77. Pham H. P., Schwartz J. (2015). How we approach a patient with symptoms of leukostasis requiring emergent leukocytapheresis, *Transfusion*, 55(10): 2306-11.
78. Atwal D., Raval M., Firwana B. et al. (2017). An unusual presentation of chronic lymphocytic leukemia, *Avicenna J Med*. 2017 Jul-Sep;7(3):133-136.

79. Porcu P., Crippé LD, NG EW, et al. (2000). Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation, and management. *Leukemia lymphoma* 39. 1-18.
80. Bruserud Ø., Liseth K., Stammesfjet S. et al. (2013). Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia, *Transfus Med.*, Dec;23(6):397-406.
81. Chekol S. S., Bhatnagar B., Gojo I. et al. (2012). Leukopheresis for profound hyperleukocytosis, *Transfus Apher Sci.* 2012 Feb;46(1):29-31.
82. Parra Salinas I. M., González Rodríguez V. P., García-Erce J. A. (2015). Therapeutic leukapheresis: 9-year experience in a University Hospital, *Blood Transfus.* 2015 Jan;13(1):46-52.
83. Lowenthal R. M., Buskard N. A., Goldman J. M. et al. (1975). Intensive leukapheresis as initial therapy for chronic granulocytic leukemia, 46(6):835-44.
84. Giles F. J., Shen Y., Kantarjian H. M. et al. (2001). Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival, *Leukemia Lymphoma* 42. 67-73.
85. Zeng F., Huang H., Fu D. et al. (2017). Leukapheresis in 15 patients weighing 20kg or less: A single centre experience, *Transfus Apher Sci.* 2017 Dec;56(6):889-893.
86. Pastore F., Pastore A., Wittmann G. et al. (2014). The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML, *PLoS One*, 9(4):e95062.
87. Swapna Y., Narmada B. (2017). Emergency leukapheresis in chronic myeloid leukemia presenting with Priapism, *Asian J. Pharm. Hea. Sci.* Apr - Jun 2017, Vol-7, Issue-2. 1701- 1704.

88. Novotny J. R., Müller-Beissenhirtz H., Herget-Rosenthal S. et al. (2005). Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol.*, 74(6): 501–510.
89. Piccirillo N., Laurenti L., Chiusolo P. et al. (2009). Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high-risk hyperleukocytosis, *Am J Hematol.*, 2009;84(6): 381–382.
90. Hsu W. H., Chu S. J., Tsai W. C. et al. (2008). Acute myeloid leukemia presenting as one-and-a-half syndrome, *Am J Emerg Med.*, 26(4):513.e1-2.
91. Kiratli H., Demiroğlu H., Emeç S. (2009). Ocular relapse in acute myeloid leukemia (M4) with normal bone marrow, *Int Ophthalmol.*, 29(4):243-5.
92. Fritz R. D, et al. (1959). The association of fatal intracranial hemorrhage and blastic crisis in patient with acute leukemia, *The New England Journal of Medicine*, 261. 59-64.
93. Abla O., Angelini P., Di Giuseppe G. et al. (2016). Early Complications of Hyperleukocytosis and Leukapheresis in Childhood Acute Leukemias, *J Pediatr Hematol Oncol.*, 38(2):111-7.
94. Baer M. R, Stein R. S, Dessypris E. N. (1985). Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome, *Cancer*, 56(12):2865-9.
95. Chang M. C., Chen T. Y., Tang J. L. et al. (2007). Leukapheresis and cranial irradiation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia: no impact on early mortality and intracranial hemorrhage, *Am J Hematol.* 2007 Nov;82(11):976-80.
96. Chen B., Yan X., Zhang X. et al. (2018). Leukostasis retinopathy: An uncommon visual threatening complication of chronic myeloid leukemia with severe hyperleukocytosis - A case report and review of the literature, *Indian J Ophthalmol.*, 66(12):1871-1874.

97. Alcalay D., Deleplanque P., Maubras M. A. et al. (1988). Therapeutic leukapheresis in a leukostasis syndrome complicating chronic lymphoid leukemia, *Ann Med Interne (Paris)*, 139 Suppl 1:53-4.
98. Bubala H., Sońta-Jakimczyk D., Janik-Moszant A. et al. (2004). Leukapheresis in children with chronic myeloid leukemia and pulmonary leukostasis, *Pol Merkur Lekarski*, 17(101):500-2.
99. Veljković D., Kuzmanović M., Mičić D. et al. (2012). Leukapheresis in management hyperleucocytosis induced complications in two pediatric patients with chronic myelogenous leukemia, *Transfus Apher Sci.*, 46(3):263-7.
100. Kafetzakis A., Foundoulakis A., Ioannou C. V. et al. (2007). Acute lower limb ischemia as the initial symptom of acute myeloid leukemia, *Vasc Med.*, 12(3):199-202.
101. Ressel A., Trümper L., Bäsecke J. (2007). Occlusion of the femoral arteries in de novo AML, *Med Klin (Munich)*, 102(5):388-92.
102. Cohen Y., Amir G., Da'as N. et al. (2002). Acute myocardial infarction as the presenting symptom of acute myeloblastic leukemia with extreme hyperleukocytosis, *Am J Hematol.*, 71(1):47-9.
103. Nguyen X. D., La Rosée P., Nebe T. et al. (2011). Rapid treatment of leukostasis in leukemic mantle cell lymphoma using therapeutic leukapheresis: a case report, *Scientific World Journal*. 2011;11:1554-9.
104. Murray J. C., Dorfman S. R., Brandt M. L. et al. (1996). Renal venous thrombosis complicating acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis, *J Pediatr Hematol Oncol.*, 18(3):327-30.
105. Bunin N. J., Pui C. (1985). Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute non lymphoblastic, *Journal of Clinical Oncology* 3. 1590-1595.

106. Lester T. J. et al. (1985). Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis, *Americal Journal of Medicine*, 79. 43-48.
107. Dutcher J. P., Schiffer C. A., Wiernik P. H. (1987). Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival, *Journal of Clinical Oncology* 7. 1364-1372.
108. Oliveira L. C. O. et al. (2010). Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil, *Med Oncol.*, 27:1254–1259.
109. Kuo K. H., Callum J. L. et al. (2015). A retrospective observational study of leucoreductive strategies to manage patients with acute myeloid leukaemia presenting with hyperleucocytosis, *Br J Haematol.*, 168(3):384-94.
110. Creutzig U., Rössig C., Dworzak M. et al. (2016). Exchange Transfusion and Leukapheresis in Pediatric Patients with AML With High Risk of Early Death by Bleeding and Leukostasis, *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Apr;63(4):640-5.
111. Majhail N. S., Lichtin A. E. (2004). Acute leukemia with a very high leukocyte count: confronting a medical emergency, *Cleve Clin J Med*. 2004 Aug;71(8):633-7.
112. Tendulkar Anita A., Jain Puneet A. et al. (2017). Therapeutic leukocyte reduction for acute and chronic myeloid leukemias: A 4-year experience from an oncology center in India, *Asian Journal of Transfusion Science*, Volume 11, Issue 2. 156- 161.
113. Freireich E., Thomas L., Ri E., et al. (1960). A distinctive type of intracerebral hemorrhage associated with blastic crisis in patients with leukemia., *Cancer* 13.146-154.

114. Thornton K. A., Lewis M (2007). Images in clinical medicine. FLT3 Mutation and acute myelogenous leukemia with leukostasis, *The New England Journal of Medicine*. 357. 1639.
115. Lichtman M. A. (1973). Rheology of leukocytes, leukocyte suspension, and blood in leukemia: possible relationship to clinical manifestation, *Journal of Clinical Investigation*, 52. 350-358.
116. Stucki A., Rivier A. (2001). Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular of mechanisms leukostasis and leukemic cell dissemination, *Blood*. 97(7). 2121-2129.
117. Van de Louw A., Desai R. J., Schneider C. W. et al. (2016). Hypoxemia During Extreme Hyperleukocytosis: How Spurious?, *Respir Care*. 2016 Jan;61(1):8-14.
118. Basade M., Dhar A. K., Kulkarni S. S. et al. (1995). Rapid cytoreduction in childhood leukemic hyperleukocytosis by onservative therapy, *Med Pediatr Oncol*. 1995 Sep;25(3):204-7.
119. Chen K. H., Liu H. C., Liang D. C. et al. (2014). Minimally early morbidity in children with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis treated with prompt chemotherapy without leukapheresis, *J Formos Med Assoc.*, 113(11):833-8.
120. Nguyễn Thị Thảo (2013). *Nghiên cứu mức độ lui bệnh và phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu ở bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt được điều trị bằng Imatinib*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
121. Mamez A. C. et al. (2016). Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia, *LEUKEMIA & LYMPHOMA*. 1- 8.
122. Vũ Minh Phương (2009). *Nghiên cứu một số biến đổi gen đặc trưng và đáp ứng điều trị tấn công ở bệnh nhân loxêmi cấp dòng tủy*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

123. Ferro A., Jabbour S. K., Taunk N. K. et al. (2014). Cranial irradiation in adults diagnosed with acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis and neurologic dysfunction, *Leuk Lym-phoma*, 55(1): 105–109.
124. Azoulay É., Canet E., Raffoux E. et al. (2012). Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukaemia, *Eur. Respir J.*, 2012; 39(3): 648–653.
125. Nguyễn Ngọc Dũng (2015). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, xếp loại và điều trị lơ xê mi cấp chuyển từ lơ xê mi kinh dòng hạt*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
126. Aqui N., O'Doherty U. (2014). Leukocytapheresis for the treatment of hyperleukocytosis secondary to acute leukemia, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):457-60.
127. Phạm Liên Hương (2014). *Nghiên cứu các thay đổi tế bào và đông máu huyết tương sau điều trị gạn tách tế bào bằng máy Cobe Spectra ở khoa huyết học bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
128. Berber I., Kuku I., Erkurt M. A. et al. (2015). Leukapheresis in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis: A single center experience, *Transfus Apher Sci.*, 53(2): 185- 190.
129. Galera P., Haynes S., Sulmasy P. et al. (2016). Physiological measurements corroborate symptomatic improvement after therapeutic leukapheresis in a pregnant woman with chronic myelogenous leukemia, *J. Clin Apher.* 2016 Aug;31(4):393-7.
130. Nowacki P., Zdziarska B, Fryze C. et al. (2002). Co-existence of thrombocytopenia and hyperleukocytosis ('critical period') as a risk factor of haemorrhage into the central nervous system in patients with acute leukaemias, *Haematologia (Budap)*. 2002;31(4):347-55.



131. Prajs I., Kuliczowski K. (2017). Predictive factors of thrombosis for patients with essential thrombocythaemia: A single center study, *Adv Clin Exp Med*. 2017 Jan-Feb;26(1):115-121.
132. Falchi L., Kantarjian H. M., Verstovsek S. (2017). Assessing the thrombotic risk of patients with essential thrombocythemia in the genomic era, *Leukemia*. 2017 Sep;31(9):1845-1854.
133. Pósfai É., Marton I., Borbényi Z. et al. (2016). Myocardial infarction as a thrombotic complication of essential thrombocythemia and polycythemia vera, *Anatol J Cardiol*. 2016 Jun;16(6):397-402.
134. Trần Quý Phương Linh, Nguyễn Trường Sơn (2012). Nghiên cứu nguyên nhân tăng số lượng tiểu cầu trên bệnh nhân nội trú tại bệnh viện Chợ Rẫy, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 16, Phụ bản của Số 2, 2012, Hội Nghị Khoa Học Kỹ thuật Bệnh viện Chợ Rẫy Năm 2012, tr. 32- 35.
135. Bùi Lê Cường, Tô Phước Hải, Bùi Phạm Xuân Đào và cs. (2014). Khảo sát đột biến JAK2V617F trên bệnh nhân tăng tiểu cầu nguyên phát tại bệnh viện Chợ Rẫy, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 18, Phụ bản của Số 2, 2014, Hội Nghị Khoa Học Kỹ Thuật BV. Chợ Rẫy 2013, 103- 106.
136. Đinh Thị Thúy Hồng (2015). *Nghiên cứu một số chỉ số đông máu và ngưng tập tiểu cầu trên bệnh nhân tăng tiểu cầu tiến phát tại Bệnh viện Bạch Mai*, Khóa luận Tốt nghiệp bác sỹ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
137. Montanaro M., Latagliata R., Cedrone M. et al. (2014). "Thrombosis and survival in essential thrombocythemia: a regional study of 1.144 patients, *Am J Hematol*. 2014 May;89(5):542-6.
138. Tefferi A., Betti S., Barraco D. et al. (2017). Gender and survival in essential thrombocythemia: A two-center study of 1,494 patients, *Am J Hematol*. 2017 Nov;92(11):1193-1197.

139. Birgegård G., Besses C., Griesshammer M. et al. (2018). Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study, *Haematologica*, 103(1):51-60.
140. Adami R. (1993). Therapeutic thrombocytapheresis: a review of 132 patients, *Int J Artif Organs.*, 16 Suppl 5:183-4.
141. Thakral B., Saluja K., Malhotra P. et al. (2004). Therapeutic Plateletpheresis in a Case of Symptomatic Thrombocytosis in Chronic Myeloid Leukemia, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 8(6), 497-49.
142. Singh A., Chaudhary R., Nityanand S. (2014). Successful management of acute bleeding in essential thrombocythemia using automated cell separator, *Transfusion and Apheresis Science*, 50(1), 56-58.
143. Oñoro G., Salido A. G., Martínez I. M. et al. (2012). Leukoreduction in patients with severe pertussis with hyperleukocytosis, *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):873-6.
144. Grèze V., Chambon F., Merlin E. et al. (2014). Leukapheresis in management of hyperleukocytosis in children's leukemias, *J Pediatr Hematol Oncol.*, 36(8):e513-7.
145. Stemmler J., Wittmann G. W., Hacker U. et al. (2002). Leukapheresis in chronic myelomonocytic leukemia with leukostasis syndrome: elevated serum lactate levels as an early sign of microcirculation failure, *Leuk Lymphoma*. 2002 Jul;43(7):1427-30.
146. Yavasoglu I., Kadikoylu G., Akyol A. et al. (2007). Therapeutic apheresis: results from a single center in Turkey, *Transfus Apher Sci*. 2007 Jun;36(3):249-53.

147. Van de Louw A., Schneider C. W., Desai R. J. et al. (2016). Initial respiratory status in hyperleukocytic acute myeloid leukemia: prognostic significance and effect of leukapheresis, *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1319-26.
148. Van de Louw A. (2017). Effect of leukapheresis on blood coagulation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia, *Transfus Apher Sci.*, 56(2):214-219.
149. Arber Daniel A. et al. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood*, 127 (20). 2391- 2404.
150. Swerdlow Steven H. et al. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, *Blood*, 127 (20), 2375- 2390.

## BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã bệnh án:

Mã lưu trữ:

### Hành chính:

Họ và tên: Tuổi: Giới:

Ngày vào viện:

Địa chỉ:

### 2. Chẩn đoán:

#### 2.1. Lâm sàng

Lý do vào viện:

Tiền sử:

Bệnh sử:

1. Hội chứng nhiễm trùng:

1.1. Nhiệt độ :

1.2. Vị trí ổ nhiễm trùng: Hô hấp  Tiêu hoá  Tiết niệu

Da  Cơ

2. Hội chứng thiếu máu:

Mức độ thiếu máu: Nặng  Vừa  Nhẹ

3. Hội chứng xuất huyết:

Vị trí xuất huyết: Dưới da  Tiêu hoá  Tiết niệu

Não(CT)  Soi đáy mắt có xuất huyết .

4. Hội chứng thâm nhiễm:

Thâm nhiễm răng lợi:

Gan to: cm DBS  Lách to (độ)

Vị trí hạch to(cm) Cổ  Nách

Tạng  Bẹn

5. Biểu hiện tắc mạch :

5.1. Tắc mạch dương vật: Sung  Đau

5.2. Tắc mạch mắt: Mất thị lực  Soi đáy mắt có tắc mạch

5.3. Tắc mạch não:

Liệt khu trú

Hội chứng tăng ALNS(đau đầu + chóng mặt + nôn vọt)

5.4. Tắc mạch chi: Tím  Sung

Đau  Nóng  Tê bì đầu chi

6. Một số tác dụng phụ:

7. Một số yếu tố liên quan:

8. Bệnh lý khác kèm theo:

**2.2. Cận lâm sàng:**

***Xét nghiệm tế bào***

tế bào/ TG	Trước gạn	Ngay sau gạn	Sau gạn 12h	Sau gạn 24h
SL Bạch cầu				
SL Hồng cầu				
Hb				
Hct				
SL tiểu cầu				
Nhận xét				

❖ *Xét nghiệm đông máu*

Đông máu	Trước gạn	Sau 24 h
PT	% INR	% INR
APTr		
Fibrinogen		
TTr		

Rượu: Rượu:

D- Dimer: D- Dimer:

Voll- kaulla Voll- kaulla

❖ *Xét nghiệm hóa sinh*

Sinh hoá	Trước gạn	Sau gạn 24h
SGOT		
SGPT		
Acid uric		
Protein		
Albumin		
Ure		
Creatinin		
LDH		
Ca		
Na		
K		
Cl		

❖ *Các thông số của quá trình gạn:*

Thứ tự	Thời gian gạn	Thể tích máu được gạn	Thể tích túi máu	Thành phần tế bào trong túi máu gạn
				bạch cầu HC Hb tiểu cầu

❖ *Các triệu chứng trong quá trình gạn:*

3. Phác đồ điều trị:

4. Đáp ứng với điều trị:

5. Thời gian nằm viện:

6. Lui bệnh hoặc không lui bệnh:

7. Thời gian sống thêm: