

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ PHƯƠNG CHI

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA
TỪ TRƯỜNG NHÂN TẠO ĐỐI VỚI
CẢI THIỆN TUẦN HOÀN NÃO VÀ
PHỤC HỒI CHỨC NĂNG THẦN KINH
Ở BỆNH NHÂN TAI BIẾN
NHỒI MÁU NÃO BÁN CẦU**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ PHƯƠNG CHI

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA
TỪ TRƯỜNG NHÂN TẠO ĐỐI VỚI
CẢI THIỆN TUẦN HOÀN NÃO VÀ
PHỤC HỒI CHỨC NĂNG THẦN KINH
Ở BỆNH NHÂN TAI BIẾN
NHỒI MÁU NÃO BÁN CẦU**

Chuyên ngành: Phục hồi chức năng

Mã số: 62720165

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS. Nguyễn Trọng Lưu
2. GS. TS. Cao Minh Châu

HÀ NỘI-2017

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả sự kính trọng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:

Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học và Bộ môn Phục hồi chức năng Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Tập thể y bác sĩ Trung tâm Đột quỵ não; Tập thể y bác sĩ Khoa Chẩn đoán Chức năng; Tập thể kỹ sư, bác sĩ và kỹ thuật viên Khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã nhiệt tình giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành số liệu nghiên cứu một cách khách quan.

PGS.TS. Nguyễn Trọng Lưu và PGS.TS. Cao Minh Châu, hai người thầy đáng kính đã trực tiếp giúp đỡ, hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến:

Các thầy, cô giáo trong Bộ môn Phục hồi chức năng đã nhiệt tình hướng dẫn, chia sẻ kinh nghiệm, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và thực hiện đề tài.

Tập thể y bác sĩ, kỹ thuật viên Khoa Vật lý trị liệu - Phục hồi chức năng Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã cảm thông, chia sẻ và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án. Đặc biệt, tôi xin cảm ơn chị Hoàng Thị Loan, em Nguyễn Việt Hùng, em Nguyễn Đức Anh và các bạn học viên đã đồng hành cùng tôi trong quá trình hoàn thành số liệu.

Các cô, chú, anh, chị và các bạn đồng nghiệp công tác tại Bệnh viện TWQĐ 108 luôn sẵn sàng giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thành số liệu.

Những người thân trong gia đình, bố mẹ, anh chị em cùng con gái đáng yêu nhưng bướng bỉnh và những người bạn đã luôn động viên, giúp đỡ, hỗ trợ tinh thần cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày 09 tháng 06 năm 2017

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Phương Chi - Nghiên cứu sinh Khóa 32 - Trường Đại học Y Hà Nội - Chuyên ngành Phục hồi chức năng, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của thầy Nguyễn Trọng Lưu và thầy Cao Minh Châu.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
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 09 tháng 06 năm 2017

NGƯỜI VIẾT CAM ĐOAN

Nguyễn Thị Phương Chi

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

BCTT:	Bạch cầu đa nhân trung tính
ĐTĐ:	Đái tháo đường
eNOS:	Men tổng hợp Nitric Oxide của tế bào nội mô (Endothelial Nitric Oxide Synthetase)
hs-CRP:	Protein C phản ứng độ nhạy cao (high-sensitivity C-reactive Protein)
LFEMF:	Điện từ trường tần số thấp (Low frequency electromagnetic field)
NADPH:	Coenzyme Nicotinamid Adenine Dinucleotide Phosphat
NIHSS:	Thang điểm đột quỵ của Viện Sức khỏe Quốc gia Mỹ (National Institute of Health Stroke Scale)
NO:	Nitric Oxide
PEMF:	Điện từ trường xung (Pulsed Electromagnetic Field)
REG:	Lưu huyết não đồ (Rheoencephalography)
ROS:	Gốc ô-xy phản ứng (Reactive Oxygen Spicies)
SMF:	Từ trường không đổi (Static Magnetic Field)
SOD:	Superoxide Dismutase
Spin:	Thuật ngữ chỉ chuyển động tự quay quanh trục của hạt mang điện
T/mT:	Tesla/mili Tesla
TBMMN:	Tai biến mạch máu não
THA:	Tăng huyết áp
VEGF:	Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular endothelial growth factor)

MỤC LỤC

Danh mục	Trang
Đặt vấn đề	1
Chương 1: Tổng quan tài liệu	3
1.1. Tai biến nhồi máu não.....	3
1.1.1. Định nghĩa	3
1.1.2. Đặc điểm sinh lý tuần hoàn não	3
1.1.3. Cơ chế tổn thương tế bào trong tai biến nhồi máu não.....	5
1.1.4. Quan điểm về điều trị và phục hồi thần kinh sau NMN	10
1.2. Điều trị bằng từ trường	13
1.2.1. Vai trò và ứng dụng của từ trường	13
1.2.2. Cơ sở khoa học điều trị bằng từ trường	15
1.2.3. Cơ chế tương tác từ trường và mô sinh học	17
1.2.4. Tác dụng của từ trường đối với bệnh lý thiếu máu não cục bộ ..	19
1.2.5. Liệu điều trị của từ trường	26
1.3. Một số nghiên cứu về từ trường trong bệnh lý thiếu máu cục bộ mô...	32
1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới	32
1.3.2. Tình hình nghiên cứu ở Việt Nam	37
Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu	41
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	41
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	41
2.1.3. Cỡ mẫu	42
2.1.4. Phương pháp chọn mẫu	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	43
2.2.2. Sơ đồ nghiên cứu	43

2.2.3. Biến số và chỉ số nghiên cứu	45
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu	46
2.3. Đánh giá	46
2.3.1. Đánh giá tình trạng suy giảm chức năng thần kinh	46
2.3.2. Xét nghiệm máu	47
2.3.3. Đo lưu huyết não	48
2.4. Điều trị can thiệp	55
2.4.1. Điều trị can thiệp bằng từ trường	55
2.4.2. Điều trị nội khoa	58
2.4.3. Phục hồi chức năng	58
2.5. Quy trình thu thập số liệu	59
2.6. Phân tích số liệu	60
2.7. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	61
2.8. Sai số và khống chế sai số	61
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu	62
Chương 3: Kết quả nghiên cứu	63
3.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	63
3.2. Sự cải thiện tuần hoàn não dưới tác động của từ trường	68
3.2.1. Đặc điểm lưu huyết não ở bệnh nhân NMN cấp	68
3.2.2. Sự cải thiện các chỉ số lưu huyết não sau điều trị ở hai nhóm ...	71
3.3. Sự phục hồi thần kinh sau điều trị ở hai nhóm	81
Chương 4: Bàn luận	93
4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	93
4.2. Sự cải thiện tuần hoàn não dưới tác động của từ trường	97
4.2.1. Đặc điểm lưu huyết não ở bệnh nhân NMN cấp	97
4.2.2. Sự cải thiện tuần hoàn não dưới tác động của từ trường	99
4.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả tác động của từ trường lên	

tuần hoàn não	102
4.2.4. Một số bàn luận về phép đo lưu huyết não	108
4.3. Sự phục hồi chức năng thần kinh dưới tác động của từ trường	111
4.3.1. Sự cải thiện chức năng thần kinh	111
4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả phục hồi thần kinh của từ trường	121
4.3.3. Tác dụng phụ của từ trường	124
Kết luận	125
Kiến nghị	127
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 3. 1. Sự phân bố tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu	63
Bảng 3. 2. Tiền sử tăng huyết áp và đái tháo đường của đối tượng nghiên cứu	64
Bảng 3. 3. Tình trạng khiếm khuyết chức năng thần kinh khi nhập viện của đối tượng nghiên cứu	65
Bảng 3.4. Bán cầu tổn thương và vị trí tổn thương	65
Bảng 3. 5. Mức độ tổn thương của nhu mô não trên chẩn đoán hình ảnh ...	66
Bảng 3. 6. Đặc điểm hs-CRP ₀ , glucose, cholesterol, triglycerid và tỷ lệ BCTT máu ngoại vi của đối tượng nghiên cứu	66
Bảng 3.7. Thời điểm can thiệp từ trường	68
Bảng 3. 8. Đặc điểm các chỉ số lưu huyết giữa hai bán cầu trong tổn thương nhồi máu não cấp	68
Bảng 3. 9. Liên quan giữa huyết áp trung bình và diện tích tổn thương	69
Bảng 3.10. Đặc điểm diện tích tổn thương và tiền sử THA, ĐTĐ	69
Bảng 3.11. Đặc điểm lưu huyết não giữa hai bán cầu trên đối tượng có tiền sử THA	70
Bảng 3. 12. Đặc điểm lưu huyết não giữa hai bán cầu trên đối tượng có tiền sử ĐTĐ	70
Bảng 3.13. Đặc điểm sóng phụ hai bên bán cầu	71
Bảng 3. 14. Đặc điểm hình dạng sóng giữa hai bán cầu	71
Bảng 3. 15. Đặc điểm các chỉ số REG trước điều trị ở hai nhóm	71
Bảng 3. 16. Đặc điểm sóng phụ ở hai nhóm trước điều trị	72
Bảng 3.17. Đặc điểm dốc lên và đỉnh sóng ở hai nhóm trước điều trị	72
Bảng 3. 18. Sự cải thiện các chỉ số lưu huyết ở hai nhóm sau điều trị	73
Bảng 3. 19. Sự xuất hiện sóng phụ ở hai nhóm sau điều trị	74

Bảng 3. 20. Đặc điểm dắc lên và đỉnh sóng ở hai nhóm sau điều trị	74
Bảng 3. 21. Độ lớn của từ trường và sự cải thiện các chỉ số REG	75
Bảng 3. 22. Sự xuất hiện sóng phụ và độ lớn của từ trường	76
Bảng 3. 23. Đặc điểm dắc lên, đỉnh sóng REG và độ lớn của từ trường	76
Bảng 3. 24. Tương quan giữa số lần điều trị với α/T và thể tích máu qua bán cầu ở nhóm can thiệp	77
Bảng 3. 25. Sự cải thiện các chỉ số REG trước - sau điều trị và thời điểm can thiệp từ trường	79
Bảng 3. 26. Đặc điểm hình dạng sóng trước - sau điều trị và thời điểm can thiệp từ trường	80
Bảng 3.27. Sự cải thiện REG trên đối tượng có tiền sử THA	80
Bảng 3.28. Sự cải thiện REG trên đối tượng có tiền sử ĐTD	81
Bảng 3. 29. Sự phục hồi thần kinh ở hai nhóm sau điều trị	81
Bảng 3. 30. Mức độ cải thiện các chỉ số thần kinh ở hai nhóm sau điều trị	82
Bảng 3. 31. Sự cải thiện các chỉ số thần kinh và độ lớn của từ trường	83
Bảng 3. 32. Số lần điều trị từ trường và sự phục hồi thần kinh	84
Bảng 3. 33. Kích thước tổn thương và sự phục hồi thần kinh	85
Bảng 3. 34. Sự phục hồi thần kinh và khu vực tổn thương	85
Bảng 3. 35. Kết quả phục hồi thần kinh trên đối tượng có tiền sử THA	86
Bảng 3.36. Kết quả phục hồi thần kinh trên đối tượng có tiền sử ĐTD típ 2	86
Bảng 3.37. Kết quả phục hồi thần kinh trên đối tượng tăng cholesterol máu	87
Bảng 3.38. Kết quả phục hồi thần kinh trên đối tượng tăng triglycerid máu	87
Bảng 3.39. Kết quả phục hồi thần kinh và glucose máu lúc nhập viện	88
Bảng 3.40. Liên quan giữa hs-CRP ₀ và tiên lượng phục hồi thần kinh	88

Bảng 3.41. Kết quả phục hồi thần kinh và tỷ lệ bạch cầu trung tính	89
Bảng 3.42. Sự phục hồi thần kinh ở đối tượng có chỉ số α/T giảm sau liệu trình điều trị	89
Bảng 3.43. Sự cải thiện lưu lượng máu và kết quả phục hồi thần kinh	90
Bảng 3.44. Liên quan giữa phục hồi thần kinh và mức độ nặng trước điều trị	90
Bảng 3.45. Liên quan giữa thời điểm can thiệp từ trường và sự phục hồi thần kinh	91
Bảng 3.46. Mọi liên quan giữa phục hồi thần kinh và từ trường	92
Bảng 3.47. Tác dụng phụ của từ trường	92

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3. 1. Sự phân bố giới tính	63
Biểu đồ 3. 2. Sự phân bố theo tuổi của đối tượng nghiên cứu	64
Biểu đồ 3.3. Đường biểu diễn mối quan hệ tuyến tính giữa tỷ lệ BCTT với điểm NIHSS trước điều trị	67
Biểu đồ 3. 4. Đường biểu diễn mối tương quan tuyến tính giữa chỉ số α/T và số lần điều trị từ trường	77
Biểu đồ 3. 5. Đường biểu diễn quan hệ tuyến tính giữa V (ml/p) và số lần điều trị từ trường	78
Biểu đồ 3. 6. Tiến triển sức cơ tay ở hai nhóm	82
Biểu đồ 3. 7. Tiến triển sức cơ chân ở hai nhóm	83
Biểu đồ 3.8. Đồ thị biểu diễn mối quan hệ giữa NIHSS ₁ và số lần điều trị từ trường	84

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Rối loạn sinh hóa trong ổ nhồi máu	7
Sơ đồ 1.2. Các yếu tố tham gia vào tổn thương não sau thiếu máu	10
Sơ đồ 1.3. Mô hình tác động của từ trường trong chuỗi ô-xy hóa	26

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Đơn vị thần kinh-mạch máu	12
Hình 2.2. Sơ đồ đặt điện cực đo REG	50
Hình 2.3. Đường ghi lưu huyết não	54
Hình 2.4. Hình ảnh sóng phụ rõ, đỉnh nhọn (trái); mờ, đỉnh tù (giữa); không có sóng phụ (phải)	54
Hình 2.5. Tác động của từ trường lên não bộ	56
Hình 2.6. Thiết bị điều trị từ trường DK-800	56
Hình 2.7. Điều trị với máy từ trường DK-800	57

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não (TBMMN) đã và đang là một vấn đề thời sự toàn cầu. Chỉ riêng năm 2010 đã có 33 triệu người bị TBMMN, trong đó khoảng 17 triệu ca mắc lần đầu. Đây là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai trên thế giới, sau nguyên nhân tim mạch, chiếm 11,3% tử vong toàn cầu [1]. Nhồi máu não (NMN) là nguyên nhân của 70-85% các trường hợp tai biến mạch máu não và là nguyên nhân hàng đầu gây đa tàn tật ở người trưởng thành, với số khiếm khuyết thần kinh trung bình ở mỗi bệnh nhân là $6,5 \pm 2,95$ [2]. Cùng với liệu pháp tiêu sợi huyết và can thiệp mạch nhiều bệnh nhân có cơ hội phục hồi tốt và giảm tỷ lệ tàn tật nhưng chỉ có khoảng 10% bệnh nhân đáp ứng được tiêu chuẩn điều trị với thuốc tiêu huyết khối; can thiệp mạch cần được tiến hành ở các bệnh viện hoặc trung tâm kỹ thuật cao, nên nhiều bệnh nhân không có cơ hội điều trị. Với tiến bộ trong chẩn đoán, xử trí, tỷ lệ tử vong do nhồi máu não đã giảm đáng kể trong vòng 2 thập kỷ qua, tuy nhiên hậu quả của nhồi máu não để lại vẫn còn rất nặng nề với 50% bệnh nhân sống sót sau tai biến mạch máu não bị tàn tật [1].

Hai cơ chế bệnh học cơ bản tham gia vào tổn thương nhu mô não sau thiếu máu là đáp ứng viêm và phản ứng ô-xy hóa quá mức [3],[4]. Quan điểm về quá trình tổn thương và phục hồi sau tai biến mạch não với vai trò của đơn vị thần kinh - mạch máu đã mở ra nhiều hướng mới cho can thiệp điều trị và cơ hội phục hồi cho người bệnh. Theo đó, bảo vệ mạch máu, bảo vệ thần kinh; kích thích sinh mạch máu, sinh thần kinh và sự linh hoạt thần kinh là các mục tiêu cơ bản của quá trình điều trị và phục hồi [5],[6].

Từ trường là tác nhân vật lý được các nhà nghiên cứu đánh giá là có tác dụng bảo vệ mô bị thiếu máu và kích thích tạo thuận lợi cho quá trình sửa chữa mô tổn thương. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy, từ trường có khả năng cải thiện tuần hoàn tại chỗ [7],[8], bảo vệ tế bào trong điều kiện bất lợi

như thiếu ô-xy, viêm, phù nề và kích thích sự tái tạo tế bào [9],[10]. Suốt hơn hai thập kỷ qua, bên cạnh việc ứng dụng điều trị từ trường các trường hợp đau, xương chậm liền [11-14], phương pháp này còn được sử dụng điều trị có hiệu quả vết loét mạn tính hậu quả của đái tháo đường [15], phòng chống đông tắc mạch sau phẫu thuật [13],[16] nhưng vẫn có ít các nghiên cứu ứng dụng từ trường trong điều trị thiếu máu cục bộ mô, đặc biệt là thiếu máu cục bộ não. Với mong muốn đánh giá hiệu quả của từ trường đối với sự phục hồi chức năng thần kinh ở bệnh nhân tai biến nhồi máu não bán cầu nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. Đánh giá sự thay đổi tuần hoàn não dưới tác dụng của từ trường nhân tạo ở bệnh nhân nhồi máu não bán cầu.
2. Đánh giá hiệu quả phục hồi chức năng thần kinh ở bệnh nhân nhồi máu não bán cầu sau điều trị bằng từ trường nhân tạo.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tai biến nhồi máu não

1.1.1. Định nghĩa [17]

Theo Tổ chức Y tế thế giới, tai biến mạch máu não là sự xảy ra đột ngột các thiếu sót chức năng thần kinh, thường khu trú hơn là lan tỏa, tồn tại trên 24 giờ hoặc dẫn đến tử vong, loại trừ nguyên nhân sang chấn sọ não.

Nhồi máu não là tai biến mạch máu não nguyên nhân do sự cung cấp máu không đầy đủ tới một phần của não. Có thể do giảm lưu lượng máu não, huyết khối hoặc tắc mạch liên quan tới bệnh mạch máu, tim hoặc thành phần của máu.

1.1.2. Đặc điểm sinh lý tuần hoàn não [17],[18]

1.1.2.1. Mức tiêu thụ ô-xy và glucose của não

Não tiêu thụ oxy trung bình là 3,3-3,8ml/100g não/phút và glucose trung bình là 5,6mg/100g não/phút. Lượng oxy cũng như glucose não tiêu thụ chiếm 18% tổng nhu cầu của toàn bộ cơ thể. Não không có khả năng dự trữ glycogen do đó rất cần máu tuần hoàn liên tục và ổn định để duy trì sự cung cấp glucose. Năng lượng sử dụng của não tỷ lệ chặt chẽ với mức tiêu thụ glucose, oxy và lưu lượng máu não.

1.1.2.2. Lưu lượng tuần hoàn não

Lưu lượng máu não khoảng 700-750ml/phút, tương đương 14-15% lưu lượng máu của tim bơm cho toàn cơ thể. Ở người lớn lưu lượng tuần hoàn não trung bình là 50-55ml/100g não/phút. Trong đó lưu lượng tuần hoàn não cho chất xám là $79,7 \pm 10,7$ ml/100g não/phút, cao hơn rất nhiều so với chất trắng là $20,5 \pm 2,5$ ml/100g não/phút. Trẻ em có lưu lượng tuần hoàn khu vực lớn hơn người lớn và trên 60 tuổi lưu lượng tuần hoàn não giảm xuống nhanh chóng. Tốc độ máu tuần hoàn qua não cũng rất nhanh, khoảng 3 giây; qua màng não

khoảng 9 giây. Tốc độ tuần hoàn này phụ thuộc vào áp suất ở động mạch cảnh.

Lưu lượng tuần hoàn phụ thuộc gián tiếp vào độ nhớt máu, đường kính mạch máu. Ở các tiểu động mạch trong nhu mô não, lưu lượng tuần hoàn thay đổi chủ yếu theo sự thay đổi của đường kính mạch máu. Mọi quan hệ được xác định bằng công thức Poiseuille như sau:

$$Q = \frac{\Delta P \times r^4}{8 \times \eta \times \ell}$$

Trong đó: Q là lưu lượng tuần hoàn; ΔP là chênh lệch áp suất

giữa hai đầu ống; r bán kính đường ống; ℓ là chiều dài đường ống và η là độ nhớt dung dịch.

1.1.2.3. Điều hòa lưu lượng máu não

Tuần hoàn não rất đặc biệt bởi chúng diễn ra trong hộp sọ không giãn nở được, cùng đặc điểm riêng về nhu cầu chuyển hóa năng lượng, đặc điểm cấu trúc giải phẫu mạch máu não mà lưu lượng máu não rất ổn định cho dù huyết áp động mạch có thể dao động miễn là huyết áp trung bình trong khoảng từ 60-150mmHg. Có nhiều cơ chế tham gia để đảm bảo sự ổn định của lưu lượng tuần hoàn não.

Cơ chế tự điều hòa (hiệu ứng Bayliss): Áp suất cao trong mạch máu là yếu tố gây giảm áp suất trở về bình thường. Cơ chế là một phản xạ thần kinh điều hòa vận mạch não, xuất phát từ các cơ quan cảm thụ áp suất nằm trên thành động mạch. Khi huyết áp trung bình tăng cao trên 150mmHg hoặc thấp dưới 60mmHg hoặc khi thành mạch bị xơ cứng thì mất hiệu ứng Bayliss. Khi tim co bóp mạnh đẩy nhiều máu lên não, các mạch nhỏ tự co lại hạn chế máu lên não. Khi tim đập yếu, máu lên não ít, các mạch nhỏ tự giãn ra để chứa nhiều máu hơn. Như vậy, cơ chế này ổn định lưu lượng tuần hoàn não bằng cách thay đổi đường kính lòng mạch.

Các yếu tố chuyển hóa, dịch thể: Các mạch máu não rất nhạy cảm với sự thay đổi hóa học trong máu, đặc biệt là nồng độ khí carbonic (CO_2) và ô-xy trong máu động mạch, trực tiếp là nồng độ ion H^+ . Khi áp suất CO_2 tăng sẽ gây tăng lưu lượng tuần hoàn não do giãn mạch máu não. Khi áp suất CO_2 giảm gây co mạch làm giảm lưu lượng tuần hoàn máu não. Phân áp ô-xy giảm gây giãn mạch do mô thiếu ô-xy giải phóng chất trung gian gây giãn mạch (adenosin, H^+ , bradykinin...) và tế bào nội mô thiếu năng lượng để duy trì trương lực thành mạch gây giãn mạch thụ động.

Hệ thần kinh thực vật: Hệ thần kinh thực vật có tác dụng không nhiều đối với tuần hoàn não. Kích thích giao cảm gây co các mạch não lớn nhưng không gây co các mạch não nhỏ. Kích thích phó giao cảm gây giãn mạch nhẹ.

Cơ chế tự điều hòa đóng vai trò quan trọng, chủ yếu trong điều hòa lưu lượng máu não. Cơ chế này thường bị suy giảm ở người có xơ vữa động mạch, tăng huyết áp (THA). Do vậy, ở những người có THA, xơ vữa động mạch nguy cơ gặp biến cố TBMMN cao gấp từ bảy đến mười lần khi có hiện tượng tăng huyết áp đột ngột xảy ra. Trong điều kiện bệnh lý như tai biến mạch máu não, chấn thương sọ não người ta thấy hệ thống tự điều hòa của não bị mất khả năng hoạt động do đó việc cung cấp máu cho não phụ thuộc một cách thụ động vào huyết áp động mạch. Nếu huyết áp thấp sẽ gây hoại tử vùng xung quanh ổ tổn thương (vùng “nửa tối”) và nếu cao quá ngưỡng sẽ gây phù não, chảy máu trong vùng “nửa tối” [17]. Vì thế, kiểm soát huyết áp duy trì ở mức cao hợp lý là vấn đề rất quan trọng đối với sự sống còn của tế bào vùng “nửa tối”, góp phần cải thiện tuần hoàn não khu vực tổn thương.

1.1.3. Cơ chế tổn thương tế bào trong tai biến nhồi máu não [3],[17],[19-27]

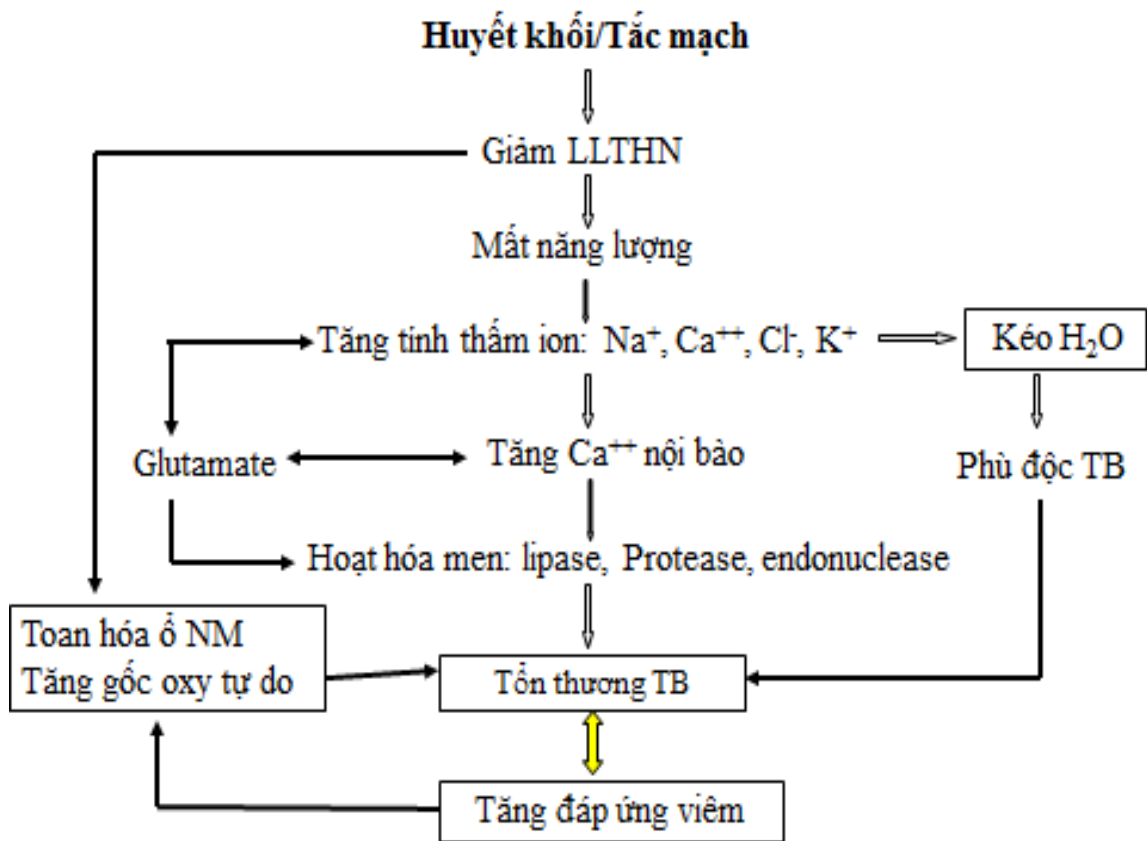
Hai phần ba căn nguyên gây nhồi máu não là do huyết khối, một phần ba do tắc mạch. Huyết khối do tổn thương thành mạch tại chỗ, các thành phần

hữu hình của máu kết tập vào gây hẹp lòng mạch rồi tắc mạch. Tắc mạch do cục tắc đi từ một mạch ở xa não (tim, mạch máu lớn vùng cổ) bong ra đi theo dòng máu lên não, đến chỗ lòng mạch nhỏ hơn dừng lại và gây tắc mạch. Các rối loạn huyết động tại chỗ gây ra do hẹp hoặc tắc động mạch làm giảm áp lực tưới máu não, dẫn đến tổn thương nhu mô não trong NMN ở các mức độ khác nhau tùy thuộc vào lưu lượng tuần hoàn khu vực, thời gian bị thiếu máu.

Vùng trung tâm ổ nhồi máu có lưu lượng tuần hoàn dưới 15ml/100g/phút, không đủ để tế bào sống và vùng xung quanh ổ nhồi máu (vùng bóng, vùng nửa tối) có lưu lượng máu khoảng 25ml/100/phút, đủ để tế bào sống. Thuật ngữ vùng “nửa tối” để chỉ một trạng thái đặc biệt của vùng thiếu máu não, trong đó các tế bào thần kinh mất các hoạt động dẫn truyền nhưng về mặt sinh lý vẫn nguyên vẹn và sự chênh lệch ion màng vẫn được bảo tồn, điều trị hợp lý sẽ có khả năng hồi phục, vì vậy còn gọi là vùng điều trị. Thời gian tồn tại vùng “nửa tối” gọi là cửa sổ điều trị, thường là 3-72 giờ, quá thời gian đó các tế bào sẽ trở thành hoại tử. Vì vậy, điều trị càng sớm càng tốt trong tổn thương NMN, “thời gian là não” [17].

Có thể thấy hai hậu quả cơ bản trong tổn thương não tối cấp và cấp tính là phù độc tế bào do mất cân bằng ion màng và phù não vận mạch do tổn thương hàng rào máu não. Ngay khi mất cung cấp máu cho vùng não bộ sẽ khởi phát “thác” thiếu máu và gây ra các tổn thương não trong vòng vài giây đến vài phút. Một loạt các sự kiện sinh hóa xảy ra dẫn đến sự tan rã của màng tế bào và chết tế bào thần kinh ở trung tâm ổ nhồi máu (Sơ đồ 1.1). Các nhà nghiên cứu cho rằng, tăng can-xi nội bào là một trong những yếu tố quan trọng trong cơ chế tổn thương tế bào thần kinh. Tăng can-xi nội bào không chỉ làm tăng tính thấm của màng với ion Ca^{2+} mà còn gây kích thích quá mức tế bào sản sinh ra các gốc tự do, kích thích các men phụ thuộc can-xi như calpain, endonuclease, ATPase, phospholipase, hậu quả gây độc tế bào, tiêu tế

bào và tế bào chết kiểu hoại tử. Màng tế bào bị phá hủy bởi các men tiêu bào, càng làm tăng tính thấm của màng đối với các ion và các chất hóa học trung gian gây hại tế bào. Ty thể bị tổn thương giải phóng ra các gốc ô-xy tự do, các yếu tố gây chết tế bào theo chương trình (như cytochrom-C) vào trong tế bào và tế bào tự chết dần. Các sản phẩm của quá trình này được giải phóng vào môi trường xung quanh và làm tổn thương thêm các tế bào thần kinh lân cận [17].



Sơ đồ 1.1. Rối loạn sinh hóa trong ổ nhồi máu

(LLTHN: lưu lượng tuần hoàn não; NM: nhồi máu; TB: tế bào)

Bên cạnh các tổn thương cấp tính, người ta thấy có hai cơ chế quan trọng tham gia vào tổn thương thêm nhu mô não sau thiếu máu, đó là đáp ứng viêm và đáp ứng ô-xy hóa quá mức (Sơ đồ 1.2) [3]. Các nghiên cứu cho thấy trong

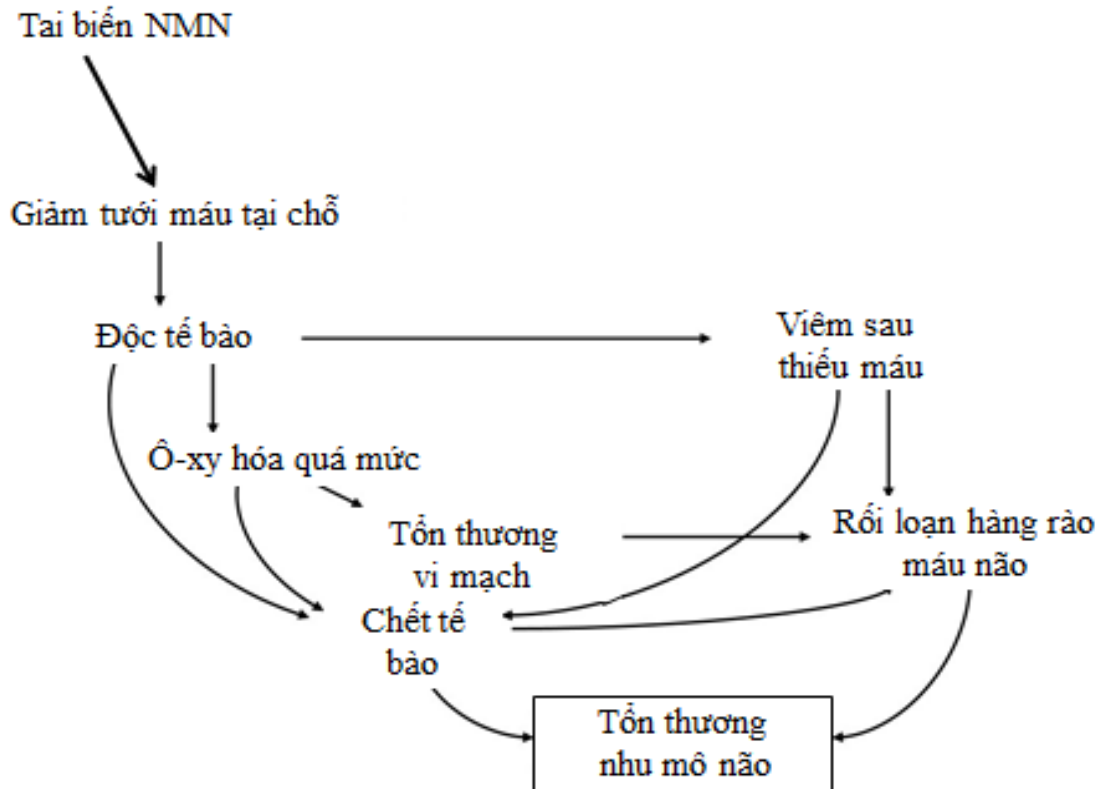
NMN cấp rất nhiều các gốc tự do ROS (reactive oxygen species) được tạo ra và có sự tăng các chất chỉ điểm sinh học của quá trình viêm như interleukin-6, hs-CRP, TNF- α , sự xâm nhập của các tế bào viêm vào nhu mô não vùng thiếu máu... [19],[20]. Đồng thời người ta cũng thấy mối quan hệ giữa sự tập trung nồng độ các sản phẩm này trong máu với mức độ tổn thương cũng như tiên lượng xấu cho sự phục hồi thần kinh [21],[22]. Cho nên, các quá trình này được cho là một trung gian quan trọng gây tổn thương nhu mô trong thiếu máu não cấp.

Đáp ứng viêm quá mức có thể có tác động xấu như làm tổn thương thiếu máu trầm trọng hơn do các sản phẩm trung gian hóa học gây co mạch như leucotrien và prostaglandin; sự ức chế phân hủy fibrin, sự lắng đọng fibrin quanh mạch máu bị tổn thương, kết hợp với sự kết tập tiểu cầu, bạch cầu trong các vi mạch và gây huyết khối. Trong hệ thần kinh trung ương, các vi tế bào đệm đóng vai trò chủ chốt như thẩm quyền miễn dịch và vai trò của những tế bào thực bào tại chỗ. Vi tế bào đệm bị hoạt hóa bởi thiếu máu có thể chuyển dạng thành đại thực bào và giải phóng ra nhiều chất trong đó có những chất có vai trò bảo vệ thần kinh (chất dinh dưỡng thần kinh, yếu tố tăng trưởng giống insulin I (IGF-I), có những chất gây độc tế bào (các cytokine tiền viêm như TNF- α , IL- β , IL-6 và các phân tử độc tế bào khác như NO, ROS). Các tế bào sao cũng như vi tế bào đệm có khả năng tiết ra các yếu tố tiền viêm như cytokine, chemokine và NO. Các cytokine này làm tăng sự bộc lộ các phân tử kết dính tế bào (CAMs). Trong vòng 4 đến 6 giờ sau khởi phát thiếu máu, các bạch cầu từ tuần hoàn máu sẽ kết dính vào thành mạch và di chuyển vào mô não, và phóng thích thêm các chất trung gian tiền viêm, gây tổn thương não thứ phát ở vùng “nửa tối”. Bạch cầu đa nhân trung tính là loại bạch cầu bám dính và xuyên mạch xâm nhập vào mô não sớm nhất [3],[19]. Bạch cầu máu ngoại vi, homocystein và hs-CRP cao hơn có tiên lượng phục

hồi kém sau một năm TBMMN trong đó hs-CRP là yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập (OR=1,06; 95%CI: 1,027-1,093; p = 0,0003), giá trị tiên lượng mạnh hơn khi kết hợp ≥ 2 trong 3 yếu tố này [23]. Adam Denes và cộng sự cho thấy đáp ứng viêm hệ thống là yếu tố làm tăng tình trạng tổn thương mô não, tổn thương hàng rào máu não và phù não. Đây là một trong những nhân tố chính gây giảm tiên lượng phục hồi và độc lập với kích thước ổ nhồi máu [24]. Có sự liên quan giữa tăng nồng độ các marker gây viêm trong máu ngoại vi (protein C phản ứng, fibrinogen, số lượng bạch cầu) với tình trạng TBMMN nặng, tiên lượng phục hồi kém và tử vong [22, 25-27].

Như thế, quá trình viêm không chỉ có khả năng gây tổn thương nhu mô não mà còn có vai trò quan trọng trong quá trình sửa chữa mô tổn thương trong suốt thời gian phục hồi sau thiếu máu não. Do đó, cân bằng các yếu tố tham gia quá trình viêm không chỉ giúp kiểm soát tổn thương mà còn có lợi cho quá trình phục hồi sau này.

Tóm lại, tế bào thần kinh có thể chết theo hai cơ chế là chết theo kiểu hoại tử (necrosis) do phù tế bào, bị phá hủy trực tiếp dưới tác động của men tiêu protein và gốc tự do; chết theo chương trình (apoptosis) do sự tăng giải phóng cytochrome C- yếu tố quan trọng hoạt hóa quá trình apoptosis. Chết kiểu hoại tử chủ yếu xảy ra ở vùng trung tâm ổ nhồi máu còn chết theo chương trình gặp chủ yếu ở vùng bị giảm tưới máu và đáp ứng ô-xy hóa quá mức đóng góp quan trọng vào cả tổn thương chết tế bào kiểu hoại tử và chết theo chương trình apoptosis. Các liệu pháp điều trị hỗ trợ có thể tập trung vào việc cải thiện tuần hoàn, tăng khả năng chịu đựng của tế bào bao gồm tế bào thần kinh và mạch máu trong điều kiện thiếu máu, giảm tác động của gốc tự do và kiểm soát đáp ứng viêm để gia tăng cơ hội sống sót cho tế bào vùng “nửa tối”, gia tăng cơ hội phục hồi cho người bệnh.



Sơ đồ 1.2. Các yếu tố tham gia vào tổn thương não sau thiếu máu

(E. Shaheen, 2009 [3])

1.1.4. Quan điểm về điều trị và phục hồi thần kinh sau nhồi máu não

[3],[4],[6],[28],[29]

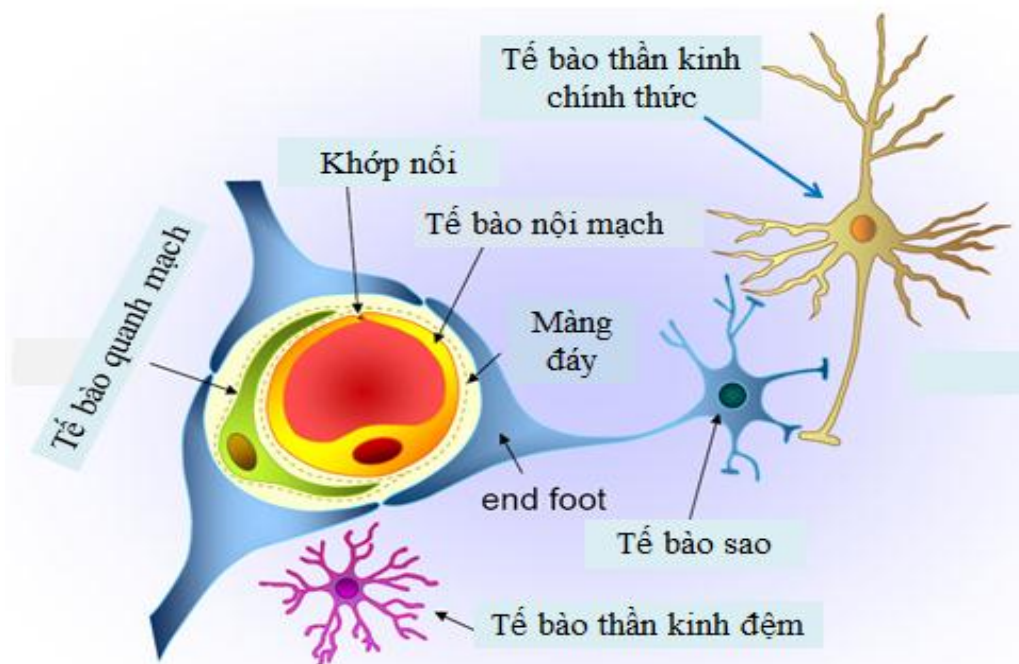
Các nghiên cứu gần đây về quá trình phục hồi chức năng thần kinh ở những bệnh nhân tổn thương thần kinh trung ương nói chung cũng như TBMMN nói riêng đã có rất nhiều phát hiện mới. Nếu như trước đây người ta cho rằng tế bào thần kinh không có khả năng phân chia, không có khả năng sinh mới nên những tổn thương như trong NMN sẽ không có tế bào mới thay thế, điều này đã gây một cản trở rất lớn cho điều trị sau TBMMN. Ngày nay, với sự phát triển của khoa học thần kinh người ta thấy rằng tế bào thần kinh vẫn được sinh mới và có sự mọc chồi synap thần kinh. Phát hiện này đã củng cố cho những ý tưởng điều trị mới trong bệnh thoái hóa thần kinh trung ương

và TBMMN, chủ động tăng nhanh số lượng tế bào thần kinh để hồi phục thương tổn [28].

Người ta ước tính mỗi bệnh nhân bị NMN do tổn thương mạch máu não lớn sẽ mất 120 triệu tế bào thần kinh mỗi giờ, tương đương với số lượng tế bào thần kinh chết theo tuổi trong 3,6 năm. Tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân đều có hồi phục ở mức độ nhất định, có thể là kết quả của quá trình tái tổ chức thần kinh và tính linh hoạt của não bộ. Nghĩa là não bộ có khả năng thay đổi cấu trúc và chức năng trong quá trình phát triển, học tập và bệnh học. Trên thực nghiệm, trong vòng vài phút sau thiếu máu, người ta đã quan sát thấy sự thay đổi nhanh chóng về số lượng và độ dài của các sợi gai của tế bào thần kinh ở vùng “nửa tối”. Những tổn thương ban đầu sau đây được thay bằng sự tái thiết lập các khớp nối thần kinh đuôi gai vài tháng sau khởi phát TBMMN [3]. Như vậy, tính linh hoạt của não bộ liên quan chủ yếu đến sự mọc chồi các synap thần kinh và do đó nó chịu sự tác động của không chỉ yếu tố dinh dưỡng thần kinh mà cả yếu tố môi trường hay vai trò của quá trình tập phục hồi chức năng.

- Khái niệm đơn vị thần kinh - mạch máu (neurovascular unit: NVU) và vai trò trong duy trì hoạt động chức năng của não bộ [4],[29]: Đơn vị thần kinh - mạch máu là một cấu trúc bao gồm tế bào thần kinh chính thức (nơron), tế bào sao, các tế bào quanh mạch, tế bào nội mạch và cấu trúc màng đáy (Hình 1.1). NVU đóng vai trò như một “người bảo vệ” cân bằng nội môi của não. Các thành phần trong đơn vị này tương tác chặt chẽ với nhau để duy trì sự ổn định vi môi trường não bộ, điều hòa lưu lượng máu, điều hòa sự trao đổi chất qua hàng rào máu não, đóng góp vào phòng vệ miễn dịch, hỗ trợ dinh dưỡng cho não bộ. Có thể coi đây như một đơn vị chức năng, duy trì hoạt động chức năng của não. Do đó, tất cả các thành phần của đơn vị thần kinh - mạch máu cần được quan tâm trong quá trình điều trị, không thể tách rời từng

thành phần. Khái niệm đơn vị thần kinh - mạch máu được đưa ra đã giúp cho người ta phần nào giải đáp được những thất bại trong điều trị một số tổn thương bệnh lý thần kinh trung ương bao gồm cả TBMMN khi chỉ tập trung vào tế bào thần kinh và dẫn truyền thần kinh. NVU đã giúp các nhà khoa học thần kinh trong nghiên cứu bệnh học sự chết của tế bào thần kinh sau TBMMN, thoái hóa thần kinh và chấn thương sọ não. Các tín hiệu liên bào giữa tế bào thần kinh, tế bào thần kinh đệm và tế bào mạch máu không chỉ điều chỉnh tổn thương cấp tính mà còn tham gia vào quá trình phục hồi như quá trình sửa chữa và tái tổ chức của toàn bộ đơn vị NVU.



Hình 1.1. Đơn vị thần kinh-mạch máu (Nguồn: frontiersin.org)

- Quá trình phục hồi: Khi TBMMN não xảy ra, các phản ứng phối hợp ở đơn vị thần kinh - mạch máu sẽ điều hòa các vấn đề cấp tính cũng như mạn tính ở nhu mô não. Trong pha cấp của tổn thương thần kinh sẽ có đáp ứng bảo vệ tức thì nhằm làm giảm mức độ tổn thương não như chống gốc tự do, kháng viêm, ổn định chức năng chuyển hóa, giảm kích thích tổ chức, ức chế các quá trình chết theo chương trình của tế bào... Đáp ứng ở giai đoạn muộn là quá

trình sửa chữa tổn thương não, bao gồm các quá trình dinh dưỡng thần kinh, linh hoạt thần kinh (sinh mạch máu, tái cấu trúc thần kinh hay sự mọc chồi các synap) và sinh thần kinh (khả năng sinh ra các tế bào thần kinh mới). Vì thế, quan điểm điều trị hiện nay là tác động vào đơn vị thần kinh - mạch máu bao gồm bảo vệ thần kinh và bảo vệ mạch máu; kích thích sinh thần kinh, sinh mạch máu chứ không chỉ tác động vào tế bào thần kinh và dẫn truyền thần kinh như trước đây [6].

1.2. Điều trị bằng từ trường

1.2.1. Vai trò và ứng dụng của từ trường [30-32]

Từ trường là môi trường vật chất đặc biệt sinh ra quanh các điện tích chuyển động hoặc do sự biến thiên của điện trường hoặc có nguồn gốc từ các mô-men lưỡng cực từ như nam châm.

Từ trường có hai nguồn chính là nguồn gốc tự nhiên và nguồn gốc nhân tạo. Nguồn gốc tự nhiên chính là các viên đá nam châm, chúng tồn tại dưới dạng Ferit sắt Fe_3O_4 , còn gọi là magnetit. Nguồn gốc nhân tạo, người ta có thể sản xuất ra các loại nam châm nhân tạo bao gồm các viên nam châm vĩnh cửu và nam châm điện. Nam châm vĩnh cửu được sản xuất từ vật liệu từ cứng có lực kháng từ lớn, gồm Ferit Bari ($BaFe_{12}O_{19}$), hợp kim nhôm AlNiCo, nam châm đất hiếm... Các nam châm điện được sản xuất dựa trên hiện tượng cảm ứng điện từ. Khi cho dòng điện đi qua một dây dẫn, nó sẽ tạo ra một từ trường cảm ứng xung quanh dây dẫn và ngược lại. Nam châm điện gồm một lõi sắt bằng thép có hàm lượng carbon thấp và cuộn dây từ hóa. Khi cho dòng điện chạy qua cuộn dây, từ trường sẽ xuất hiện trong lõi sắt. Các nam châm điện như vậy gọi là đầu phát từ.

Về vai trò của từ trường đối với sự sống, các nhà nghiên cứu đã đưa ra một nhận xét chung: thiếu từ trường thì sự sống không thể tồn tại trên trái đất. Con người sinh ra và phát triển trong môi trường từ (từ trường trái đất), có thể

gọi là hiện tượng “từ chủng”. Từ trường thâm nhập vào mọi tế bào và tác động tới sự hấp thu, biến đổi vật chất sống, đảm bảo sự phát triển khỏe mạnh của các vật thể sống trên trái đất [30],[31],[32]. Không chỉ vậy, trong đời sống hàng ngày của con người từ trường ngày càng trở thành nhân tố không thể thiếu với khả năng ứng dụng rất rộng rãi, là vật liệu không thể thiếu trong các thiết bị điện tử, giao thông (tàu siêu tốc chạy trên đệm từ); trong sản xuất công nghiệp, công nghệ giải trí, lưu giữ thông tin đến lĩnh vực quân sự và y học. Trong y học, từ trường được ứng dụng trên các lĩnh vực chẩn đoán và điều trị. Trong chẩn đoán trước hết phải kể đến vai trò của cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) với độ nhạy và độ chính xác cao. Khả năng ứng dụng thứ hai của từ trường là ghi lại sự thay đổi từ trường trong quá trình hoạt động của các cơ quan như từ tâm đồ, từ não đồ, từ cơ đồ. Trong điều trị, hai kỹ thuật ứng dụng từ trường được Hội Dược phẩm và Thực phẩm Mỹ (FDA) thông qua là điều trị kích thích liên xương năm 1979 và kích thích từ trường xuyên sọ (TMF) điều trị trầm cảm nhẹ và vừa năm 2008.

Ở Việt Nam, mặc dù điều trị bằng từ trường được biết đến khá sớm nhưng vẫn còn được coi là vấn đề mới mẻ. Từ năm 1975, ở Miền Nam đã xuất hiện vòng từ hạ huyết áp và viên nam châm nhân tạo Magnet của Nhật Bản. Năm 1980, Bệnh viện Gia Lâm (Hà Nội) nhận được máy điều trị từ trường Magnetizer đầu tiên của hãng Kawasaki (Nhật Bản) với thông số từ trường xoay chiều 50Hz, cảm ứng từ 800 gauss (80mT), hai đầu phát phẳng. Năm 1980, ở Việt Nam ra đời đề tài “Nghiên cứu, chế tạo và ứng dụng từ trường trong y học”, thuộc chương trình 66.03.03 của Bộ Quốc phòng, do Bệnh viện 108 chủ trì. Chương trình có sự tham gia cộng tác của rất nhiều cơ sở nghiên cứu trong và ngoài quân đội, như Trường đại học Tổng hợp Hà Nội, Viện công nghệ Tổng cục kỹ thuật Quân đội, Viện khoa học và công nghệ Việt Nam, Nhà máy thiết bị buro điện. Đề tài được nghiệm thu năm

1988. Năm 1993, Bộ Y tế phối hợp với Bộ Quốc phòng tổ chức Hội thảo quốc gia lần thứ nhất về từ trường trong y học, đã mở ra triển vọng ứng dụng từ trường hiệu quả hơn trong các lĩnh vực y học. Kể từ đó, kỹ thuật điều trị bằng từ trường đã có cơ sở để phát triển sâu rộng trong các cơ sở y tế, vật lý trị liệu trong nước.

1.2.2. Cơ sở khoa học điều trị bằng từ trường [18],[31-35]

Cơ thể con người là một vật thể phát từ. Người ta đã đo được từ trường của cơ thể tuy nó vô cùng nhỏ bé và khó nhận thấy. Từ trường chung của cơ thể bằng khoảng 10^{-6} từ trường trái đất (0,6-0,7nT), từ trường của não bộ khoảng 10^{-13} mT (10^{-7} nT) [31],[32]. Đây được gọi là từ trường nội sinh. Nguồn gốc của từ trường nội sinh là kết quả hoạt động điện của các mô sinh học. Từ trường nội sinh thay đổi theo trạng thái bệnh lý của mô và được coi là nguồn thông tin quan trọng đối với hoạt động sống của cơ thể. Bên cạnh đó, các nhà nghiên cứu về từ trường cho thấy, trong cơ thể có nhiều mô đích có khả năng chịu sự tác động của từ trường như các ion tự do, các phân tử protein (protein màng, kênh ion xuyên màng...), nước và các phân tử sinh học có cấu trúc dạng lưỡng cực điện... Vì vậy, nếu dùng một từ trường ngoài tác động vào cơ thể sẽ làm thay đổi từ trường tự thân của tổ chức dẫn tới điều chỉnh hoạt động chức năng của tổ chức cơ thể.

Điều trị bằng từ trường là hình thức sử dụng từ trường không đổi hoặc biến thiên tác động lên cơ thể với mục đích điều trị. Tác nhân từ có thể được sinh ra từ nam châm (từ trường không đổi) hoặc từ dòng điện (nam châm điện) có thể thay đổi về tần số và độ lớn của từ. Tế bào dường như không phân biệt được nguồn gốc của từ trường mà chỉ có thông tin của trường [33], do đó từ trường sinh ra từ nam châm vĩnh cửu hay nam châm điện đều có tác dụng trên mô sinh học. Ngày nay, phương tiện điều trị từ trường chủ yếu được

sản xuất theo nguyên lý nam châm điện do sự linh hoạt trong chế độ liều điều trị (cả về độ lớn của từ trường và tần số).

Trong môi trường dịch ngoại bào có rất nhiều các nguyên tử, ion, gốc tự do, các nguyên tử và ion này được cấu tạo từ rất nhiều các nguyên tố như carbon, hydro, nitơ, phốt pho, đồng, chì, kẽm, natri, clo... Các ion, gốc tự do có điện tử không tạo cặp lớp ngoài cùng đều có mô men từ spin riêng, và do đó là một đích chịu tác động trực tiếp của từ trường ngoài. Các ion tự do này còn chịu tác động gián tiếp của từ trường thông qua tác động lên cấu trúc màng tế bào (protein xuyên màng), từ trường làm thay đổi tính thấm của màng đối với một số loại ion nhất định như ion Ca^{2+} , ion Na^+ , K^+ làm cho các ion này đi lại qua màng dễ dàng hơn [34].

Trong cơ thể sống có khá nhiều các dạng phân cực khác nhau như những phân tử protein có kích thước lớn ở trạng thái trung hòa về điện, nhưng hai đầu đối diện lại có ưu thế của các điện tích khác nhau như nhóm R-COO^- hay R-NH_3^+ gây ra, đó là một lưỡng cực. Nước chiếm 60-70% trọng lượng cơ thể, 75% trọng lượng não bộ. Phân tử nước có chứa hai liên kết OH, mỗi liên kết OH là một mô-men lưỡng cực và mô-men lưỡng cực này tồn tại ngay cả khi không có bất cứ tác động nào. Nếu không có điện trường ngoài, các lưỡng cực này sắp xếp hỗn loạn, nhưng khi có trường ngoài, lập tức mô-men lưỡng cực sẽ định hướng theo điện trường, từ trường, do đó về nguyên lý sẽ ảnh hưởng tới hoạt tính sinh học tế bào [35].

Tế bào là đơn vị cơ bản của mô sống. Tất cả các tế bào đều có một điện thế màng được tạo ra do sự dịch chuyển của các dòng ion qua màng tế bào (điện thế phụ thuộc ion) và phát sinh hiện tượng điện sinh học [18]. Bình thường, mô khỏe mạnh ở trạng thái cân bằng hoạt động điện và chức năng nên có khả năng bù trừ tốt do đó hầu như không quan sát được sự thay đổi đáng kể nào của mô dưới tác động của từ trường. Ngược lại, ở mô tổn thương

từ trường có tác động hiệu quả hơn. Trong bất kỳ mô tổn thương nào đều tồn tại một dòng điện được gọi là “dòng tổn thương”. Dòng này có cường độ và điện thế rất nhỏ (dưới 1mA, nên được gọi là vi dòng). Dòng “tổn thương” có vai trò quan trọng trong kích thích quá trình lành thương nội sinh. Dòng tổn thương sinh ra các tín hiệu điện từ trường nội sinh và kích thích sự di chuyển của các tế bào tới chỗ tổn thương, do đó hồi phục hoạt động điện và chức năng bình thường của mô. Các tác nhân vật lý như điện trường, từ trường đều có thể ảnh hưởng đến dòng điện này theo các nguyên lý vật lý thông thường, do đó có thể tăng cường hoặc giảm quá trình lành thương nội sinh. Bản chất của quá trình này là sự thay đổi mật độ ion giữa hai bên màng tế bào, dẫn đến sự mất cân bằng ion hai bên màng và phát sinh quá trình bệnh lý. Tác nhân từ có thể tác động trực tiếp đến các ion tự do này, gây ra sự sắp xếp trở lại vị trí ban đầu, phục hồi lại điện thế màng của tế bào, của mô, do đó kích thích nhanh quá trình lành thương.

Vì những lý do trên mà đứng về phương diện vật lý, khi sử dụng từ trường ngoài tác động lên cơ thể có thể gây ra những thay đổi về mặt lý hóa từ đó có thể gây ra các đáp ứng sinh học.

1.2.3. Cơ chế tương tác từ trường và mô sinh học [32],[35-38]

Tương tác từ trường và mô sống phụ thuộc rất nhiều vào độ lớn của từ trường như hiệu ứng thủy động (chỉ xảy ra với từ trường có độ lớn trên 10T); hiệu ứng định hướng dưới tác động của từ trường 1-10T; hiệu ứng tinh thể lỏng (0,1-1T); hiệu ứng từ spin, hiệu ứng lượng tử xảy ra dưới tác động của từ trường dưới 100mT [32],[35].

Nhiều nghiên cứu đã xác định tác dụng của điện từ trường lên các con đường dẫn truyền tín hiệu. Người ta nhất trí rằng màng tế bào là đích đầu tiên của tương tác từ trường. Màng tế bào đóng vai trò hàng đầu trong việc thể hiện tác động của của các yếu tố ngoại sinh và nội sinh lên hệ điều hòa hoạt

động tế bào. Màng tế bào được xem như một cấu trúc tinh thể lỏng, phía ngoài là lớp lipid kép có các glycoprotein từ các hạt trong màng hướng ra ngoài tạo nên một lớp bề mặt đa anion (điện âm). Các hạt trong màng liên hệ bên trong qua mạng lưới các vi sợi dưới màng, mà một trong số chúng rất nhạy cảm với ion Ca^{2+} . Các kích thích ban đầu như từ trường tần số thấp, cường độ yếu ở bề mặt màng, hệ receptor sẽ sinh ra các biến dạng của liên kết Ca^{2+} với glycoprotein dọc màng. Sự biến dạng này dẫn đến sự thay đổi dòng can-xi qua màng và nhờ đó tác động được truyền qua màng vào tế bào hoặc trở thành tín hiệu liên tế bào. Nếu tín hiệu liên bào này có đặc trưng phù hợp với các tín hiệu hóa học và điện từ sẽ có tác dụng dương tính đến các cấu trúc trên tế bào. Bằng các cơ chế cộng hưởng hay các hiệu ứng lượng tử khi tác động đến receptor màng, các tín hiệu điện từ đã được truyền qua màng nội bào, ở đó thông qua hệ truyền tin thứ hai (AMP vòng, adelylate cyclase, protein kinase), hệ men, chúng sẽ tác động lên các quá trình chuyển hóa tế bào [35].

Như vậy, từ trường có khả năng ảnh hưởng đến con đường dẫn truyền tín hiệu qua việc điều hòa sự gắn ion, vận chuyển ion và ion Ca^{2+} được xác định là chìa khóa trong tương tác với từ trường [36-38]. Cơ chế sinh lý học tương tác của từ trường yếu và hệ thống sinh học cũng như các cơ chế dẫn truyền sinh học đã được nghiên cứu nhiều trong cộng đồng điện từ sinh học. Nhiều giả thuyết đã được đề xuất như cộng hưởng cyclotron (ion cyclotron resonance), cộng hưởng ion (ion parametric resonance), gốc tự do, protein sốc nhiệt (heat shock protein)... Người ta thấy rằng tác dụng không nhiệt của điện từ trường có thể tác động trực tiếp đến sự gắn và vận chuyển ion, vì thế có thể làm thay đổi một loạt các quá trình sinh học có liên quan đến tăng trưởng và sửa chữa. Tương tác giữa màng tế bào và điện từ trường có thể điều chỉnh tỷ lệ gắn ion vào vị trí receptor. Một số loại tương tác điện hóa có thể xảy ra

ngay trên bề mặt tế bào, như tương tác tĩnh điện không đặc hiệu của phân tử nước và sự hydrat hóa các ion tại màng lipid kép cũng như điện thế phụ thuộc ion. Ngoài ra, người ta cho rằng, mô-men từ spin đóng vai trò quan trọng trong tương tác giữa từ trường yếu và mô sinh học [35]. Với các phản ứng hóa sinh trải qua giai đoạn có sự tham gia của các hạt thuận từ (các gốc tự do, các phân tử bội ba (triplet), các ion thuận từ, kim loại), từ trường có thể tác động thông qua hiệu ứng từ spin. Các gốc tự do luôn có ít nhất một điện tử không tạo cặp nên có moment từ riêng. Từ trường có thể làm thay đổi tốc độ chuyển rời giữa các trạng thái spin của các hạt thuận từ, do đó làm thay đổi động học của các phản ứng hóa sinh.

Có thể nói, cơ chế tương tác giữa từ trường và mô sinh học vẫn chưa được hiểu rõ. Đây là một vấn đề phức tạp và vẫn đang được các nhà khoa học tiếp tục nghiên cứu.

1.2.4. Tác dụng của từ trường đối với bệnh lý thiếu máu não cục bộ [8],[39-47],[49],[50]

Não không có khả năng dự trữ ô-xy và glucose nhưng lại có nhu cầu cao về các thành phần này nên ngay khi động mạch não bị tắc sẽ khởi phát một loạt các quá trình sinh hóa gây tổn thương tế bào thần kinh do thiếu hụt nguồn năng lượng ATP (Sơ đồ 1.1). Tại khu vực tổn thương có tình trạng giảm lưu lượng tuần hoàn; phù độc tế bào và phù não do vận mạch; tăng các sản phẩm quá trình viêm; tăng các sản phẩm gốc ô-xy tự do và toan hóa mô. Nên điều trị tái thông được là tốt nhất. Tuy nhiên, một vấn đề gặp phải là tổn thương sau tái tưới máu do sự tăng ồ ạt các gốc tự do làm tổn thương tế bào đồng thời lại kích thích quá trình viêm và ô-xy hóa, tạo thành một vòng xoắn bệnh lý. Bên cạnh đó, trong quá trình phục hồi và sửa chữa tổn thương, có rất nhiều cơ chế tham gia với vai trò của đơn vị thần kinh - mạch máu, sinh thần kinh và tính mềm dẻo thần kinh. Vì thế, mục đích của các can thiệp điều trị là cải

thiện tuần hoàn, bảo vệ tế bào, kích thích quá trình sinh thần kinh và sửa chữa tổn thương.

Các điều trị bảo vệ tế bào hiện nay có một cản trở là phụ thuộc nhiều vào tuần hoàn tại chỗ, do đó hiệu quả bị suy giảm do thiếu tuần hoàn máu tại khu vực tổn thương. Ngoài ra, để đạt được nồng độ điều trị tại mô đích phải dùng liều cao gấp trăm lần. Ngược lại, từ trường có thể tác động đến vùng thiếu máu từ bên ngoài, không phụ thuộc vào tuần hoàn máu. Vì thế, từ trường là một áp dụng điều trị đặc biệt hữu ích. Vì đặc tính này mà các nghiên cứu đều thấy từ trường có thể làm giảm thể tích ổ nhồi máu đặc biệt ở vùng trung tâm nơi mà tuần hoàn giảm nặng nề nhất, tế bào gần như không có khả năng sống sót.

Dưới đây là các cơ chế mà từ trường có thể gây các tác động tốt trên bệnh lý NMN nói riêng, thiếu máu cục bộ mô nói chung.

- **Cải thiện tuần hoàn** [8],[39-45]: Tác dụng của từ trường lên tuần hoàn và mạch máu đã được nhiều nghiên cứu đề cập. Một trong những đích tác động của từ trường là hệ thống vi tuần hoàn (hệ thống tiểu động mạch, mao mạch, tĩnh mạch). Hệ thống này đảm nhiệm chức năng nuôi dưỡng mô, cơ quan cơ thể. Hai chức năng quan trọng của hệ vi tuần hoàn là điều hòa lưu lượng máu phù hợp với nhu cầu chuyển hóa của mô và ổn định áp lực, lưu lượng máu bằng các cơ chế điều hòa tại chỗ. Do cấu trúc và chức năng của hệ thống này đảm nhiệm mà cơ chế điều hòa lưu lượng máu ở đây chủ yếu là điều chỉnh đường kính lòng mạch. Người ta cho rằng từ trường tác động lên vi tuần hoàn và vi mạch máu, hỗ trợ giúp hệ thống duy trì cân bằng động học máu qua đáp ứng hai pha của mạch máu với từ trường, tăng hay giảm tùy thuộc vào trạng thái ban đầu của thành mạch [8],[39-41]. Tác dụng của từ trường thông qua điều hòa kênh L-type Ca^{2+} cơ trơn thành mạch [40], gây co cơ trơn tăng trương lực mạch, đồng thời kích thích tế bào nội mạch sản xuất

nitric oxide có tác dụng gây giãn mạch và hạn chế hiện tượng co thắt bất thường của mạch máu. Cùng với tác động làm giảm độ nhớt của máu [42]; gây hiệu ứng sắt từ lên phân tử Hemoglobin đặc biệt những khu vực máu chảy chậm và nồng độ ô-xy cao (tiểu động mạch), từ trường góp phần làm tăng tốc độ dòng máu lên não và tăng hiệu quả trao đổi ô-xy cũng như các chất chuyển hóa khác tại chỗ. Hệ quả là cải thiện tuần hoàn, dinh dưỡng tại chỗ.

Bên cạnh đó người ta còn thấy tác dụng kích thích hình thành mạch máu mới của từ trường. Martino và cộng sự [43] thấy dưới tác động của từ trường yếu, số lượng tế bào nội mạch tăng 40% so với chứng ($p < 0,05$), đồng thời tăng số lượng tế bào nội mạch bộc lộ men tổng hợp NO (eNOS) 78% so với chứng 54%. Tuy nhiên, nghiên cứu không ghi nhận sự tăng bộc lộ gen VEGF (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu). Vì vậy từ trường không làm tăng nguy cơ phát sinh u do sự tăng quá mức bộc lộ gen VEGF. Điện từ trường xung kích thích sinh tổng hợp ADN và hình thành cấu trúc tương tự mao mạch, quá trình này kéo dài vài ngày so với vài tháng ở nhóm chứng. Tác dụng này rất có lợi cho quá trình hồi phục sau thiếu máu cục bộ mô.

Bệnh nhân TBMMN giai đoạn cấp hầu hết đều có tình trạng tăng huyết áp bao gồm cả tăng huyết áp phản ứng và tăng huyết áp bệnh. Trong giai đoạn cấp, lưu lượng tuần hoàn não phụ thuộc thụ động vào huyết áp động mạch. Vì vậy, việc kiểm soát huyết áp, điều hòa sự ổn định huyết áp có ý nghĩa rất quan trọng trong giảm phù não, đảm bảo nuôi dưỡng tế bào não khu vực “nửa tối”, giảm nguy cơ TBMMN tái phát. Về tác dụng của từ trường trên huyết áp, người ta thấy tác dụng kiểm soát các cơn tăng huyết áp trên đối tượng có tình trạng tăng huyết áp, đồng thời ngăn chặn sự giảm huyết áp nếu đối tượng có tình trạng hạ huyết áp trước đó. Hideyuki Okano thấy sự kiểm soát các cơn tăng huyết áp của từ trường có liên quan đến sự tập trung nồng độ

Angiotensin II và Aldosterone. Nồng độ Angiotensin II và Aldosterone giảm có ý nghĩa dưới tác động của từ trường so với chứng [44]. Ngược lại, Okano và cộng sự cũng tiến hành nghiên cứu trên chuột bị gây hạ huyết áp bằng thuốc cho thấy từ trường ức chế sự giảm huyết áp ở nhóm này [45].

Như vậy, từ trường có khả năng cải thiện mức độ nuôi dưỡng và phòng vệ ở các tổ chức, các vùng bị thương tổn, tạo điều kiện cho sự hồi phục.

- **Quá trình viêm và phù nề** [42],[46-50]: Từ trường có khả năng kiểm soát quá trình viêm, làm giảm mức độ nặng của đáp ứng viêm. C.E. Morris và T.C. Skalak [40] thấy hiệu quả ức chế quá trình phù nề rõ ràng ở nhóm can thiệp từ trường so với chứng. Có nhiều cơ chế tham gia vào quá trình này. Một mặt từ trường giúp phục hồi trương lực mạch thông qua việc tác động trực tiếp lên cơ trơn thành mạch đã làm giảm hiện tượng thoát mạch và giảm phù nề. Mặt khác, người ta còn thấy khả năng ức chế quá trình viêm của từ trường thông qua việc ức chế sản xuất các hóa chất trung gian gây viêm (interferon- γ , interleukin-6, gốc tự do) đồng thời kích thích các chất trung gian có tác dụng chống viêm (interleukin-10) [46],[47], tăng khả năng đáp ứng miễn dịch của đại thực bào với các tác nhân gây viêm ngoại lai [48]. Đáp ứng viêm xảy ra ngay sau thiếu máu một đến hai giờ và theo suốt các giai đoạn của quá trình tổn thương nhu mô não. Hiện tượng co thắt mạch, huyết khối vi mạch là hậu quả của các sản phẩm viêm trung gian và sự kết tập tiểu cầu vi mạch làm tình trạng thiếu máu trầm trọng hơn. Từ trường kích thích sản xuất NO nội sinh [49],[50] có tác dụng gây giãn mạch làm giảm tình trạng co thắt mạch; làm giảm độ nhớt máu [42]; giảm sự kết dính bạch cầu, tiểu cầu, hồng cầu nên giảm sự hình thành các vi huyết khối. Vì vậy, từ trường có thể làm gia tăng cơ hội sống sót của các tế bào vùng “nửa tối” qua cơ chế kiểm soát quá trình viêm.

- **Tác dụng lên bảo vệ tế bào** [9],[10],[20],[27],[28],[49-54]:

Hai cơ chế quan trọng trong tổn thương tế bào sau nhồi máu não là chết do hoại tử và chết theo chương trình. Tăng can-xi nội bào hậu quả của sự rối loạn chức năng các bơm ion màng là một trong những cơ chế quan trọng gây phá hủy tế bào cấp tính. Tình trạng thiếu oxy và dinh dưỡng đã kích hoạt quá trình viêm và quá trình ô-xy hóa tại chỗ dẫn đến sự tăng sản xuất các gốc oxy tự do phản ứng ROS nhưng lại giảm sản xuất nitric oxide (NO), làm mất cân bằng NO/ONOO⁻, hậu quả gây sự co thắt bất thường của mạch máu và tổn thương tế bào trực tiếp bởi các gốc oxy tự do như superoxide (O₂⁻). Không chỉ vậy, sau khi được điều trị tái tưới máu, các tế bào có nguy cơ cao bị tổn thương do sự tăng đột ngột của các gốc tự do hoạt hóa ROS. Sự tăng các gốc ô-xy tự do gây tổn thương trực tiếp tế bào và gián tiếp qua cơ chế viêm, hoạt hóa quá trình chết tế bào theo chương trình. Trên thực nghiệm, từ trường có khả năng ức chế các quá trình này thông qua việc điều hòa dòng ion can-xi nội bào qua việc giảm dòng can-xi ngoại bào vào nội bào, ức chế sự giải phóng can-xi từ các kho dự trữ nội bào nên hạn chế sự tăng can-xi nội bào, do đó hạn chế được sự phá hủy của tế bào đồng thời giảm sự chết theo chương trình của tế bào [20],[27],[28]. Ngoài ra từ trường còn tham gia đảm bảo sự toàn vẹn và duy trì chức năng hàng rào máu não qua cơ chế điều hòa trương lực mạch nên làm giảm tình trạng phù não do vận mạch.

Bên cạnh đó, từ trường còn tác động gián tiếp thông qua tăng cường các cơ chế bảo vệ tế bào nội sinh như tăng sản xuất protein sốc nhiệt (heat shock protein- hsp), nitric oxide, opioid, tăng cường tác nhân chống oxy hóa và điều hoà lưu lượng máu tại chỗ [51]. Ngoài ra, từ trường còn kích thích quá trình tăng sinh mạch, cải thiện tuần hoàn bàng hệ, cải thiện sự nuôi dưỡng mô, đặc biệt trong thiếu máu bán cấp và mạn tính. Các nghiên cứu đã chứng minh từ trường có thể phòng và sửa chữa tổn thương do thiếu máu. Grant và cộng sự

với mô hình thiếu máu não trên thỏ thấy rằng từ trường xung 75Hz, 2,8mT, trong 6 giờ làm giảm phù nề vỏ não 65% ($p < 0,001$) trên cộng hưởng từ, chủ yếu ở vùng thiếu máu nặng nhất. Trên mô học cho thấy giảm tổn thương tế bào thần kinh do thiếu máu 69% vùng vỏ não ($p < 0,01$) và 43% ở thể vân ($p < 0,05$) và cũng ở khu vực thiếu máu nặng nhất [10]. Tương tự như nghiên cứu của Grant và cộng sự, Albertini và cộng sự [9] trong mô hình thiếu máu cơ tim vĩnh viễn ở chuột thấy sử dụng từ trường 3mT, 75Hz làm giảm lượng tế bào cơ tim bị tổn thương vĩnh viễn hay giảm kích thước ổ hoại tử. Tác dụng này cũng quan sát thấy rõ rệt ở khu vực thiếu máu nặng. Tuy nhiên tác dụng này chỉ quan sát thấy trong thời kỳ ngắn, không có sự khác biệt có ý nghĩa về kích thước ổ nhồi máu giữa nhóm chứng và can thiệp sau tiếp xúc 6 ngày. Mặc dù vậy, tác giả thấy có sự xâm nhập mạch máu vào vùng hoại tử 24,3% ở nhóm tiếp xúc với từ trường so với nhóm chứng 11,3%. Tế bào cơ tim bị chết là điều chắc chắn xảy ra khi bị gây tắc mạch vĩnh viễn. Như vậy, từ trường có thể làm chậm sự chết tế bào do thiếu máu và cải thiện tuần hoàn bàng hệ để giảm diện tích thiếu máu vùng “nửa tối”, nhưng dĩ nhiên không thể bảo tồn mô trong 6 ngày không có tưới máu, mặc dù có biểu hiện của sự tăng sinh mạch ở khu vực này.

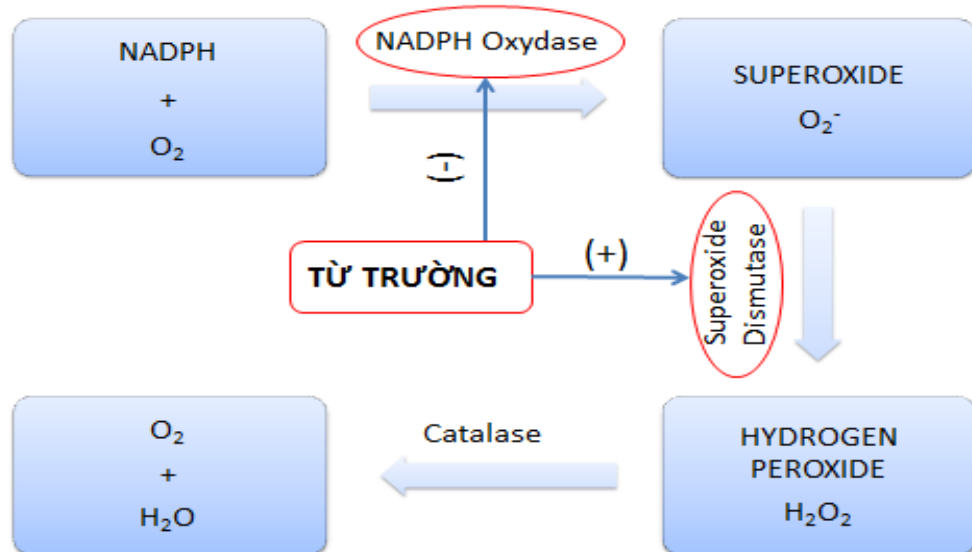
Hsp là một nhóm các protein được biết đến với chức năng bảo vệ các protein khác và tế bào không bị tổn thương do nhiều cơ chế khác nhau như nóng, lạnh, căng thẳng, thiếu máu... vì thế chúng còn được gọi “stress protein”. Một số nghiên cứu thấy rằng từ trường làm tăng protein hsp70 cũng như sự bộc lộ của gen này (HSP70). George và cộng sự thấy sự tăng bộc lộ gen HSP70 ở tế bào cơ tim thiếu máu và tăng protein hsp70 trong máu, đồng thời thấy sự cải thiện có ý nghĩa chức năng cơ bóp cơ tim sau khi tiếp xúc với từ trường 60Hz, 8 μ T trong 30 phút [52]. King-Chuen Chow và Win Lin Tung cho thấy có sự tăng sản phẩm hsp70 theo đó kích thích khả năng sửa chữa

ADN, nhưng không có sự biến đổi gen nào xảy ra dưới tác dụng từ trường 50Hz, 0,1-1,2mT [53]. Đây là một trong những cơ chế làm sáng tỏ thêm tác dụng bảo vệ với việc làm tăng khả năng chịu đựng của tế bào trong điều kiện thiếu máu và sửa chữa tế bào của từ trường, điều này trái ngược với những nghi ngờ trước đây về khả năng gây đột biến gen, gây ung thư ở người của tác nhân này.

Sai Ma, Zhengxung Zhang và Fu Yi [49] thấy điện từ trường tần số thấp (LFMFs) có khả năng bảo vệ tế bào cơ tim khỏi tổn thương sau điều trị tái tưới máu trong nhồi máu cơ tim thông qua việc điều hòa sản xuất các gốc oxy tự do phản ứng ROS và cân bằng NO/ONOO⁻. Tiếp xúc với từ trường xung tần số thấp (4,5mT/15Hz) trong 3 giờ trước và sau khi điều trị tái tưới máu đã ức chế quá trình chết theo chương trình và cải thiện khả năng sống của tế bào một cách có ý nghĩa. LFMFs có thể ức chế ROS (bao gồm cả O₂⁻ và ONOO⁻), giảm hoạt động của men NADPH oxidase. Thêm vào đó LFMFs làm tăng sản phẩm NO, giảm ONOO⁻ do đó đảm bảo cân bằng NO/ONOO⁻ trong tế bào cơ tim. Dưới tác động của LFMFs, NADPH giảm hoạt tính so với nhóm chứng có ý nghĩa về mặt thống kê ở cả hai thời điểm can thiệp (trước và sau điều trị tái tưới máu). Trong một nghiên cứu khác của Ocal Sirmatel và cộng sự [50] với cảm ứng từ cao gấp nghìn lần (1,5T) cho thấy có sự tăng nồng độ NO trong huyết thanh người sau khi tiếp xúc với từ trường hằng định trong 30 phút. Ở nhóm có tiếp xúc với từ trường, nồng độ nitrite huyết thanh là 29,75±6,29 cao hơn so với trước khi tiếp xúc (25,18±5,73; p < 0,05); nhóm giả từ trường: 23,13±2,51 trước và 23,26±22,25 sau tiếp xúc giả từ trường.

Bên cạnh đó tác dụng chống oxy hóa của từ trường còn thể hiện thông qua việc làm tăng hoạt tính của men superoxide dismutase (SOD), do đó làm giảm các gốc tự do có độc tính cao (superoxide) trong mô [54]. Kết quả làm hạn chế sự phá hủy tế bào trực tiếp bởi các gốc tự do (Sơ đồ 1.3).

Có thể thấy từ trường là một tác nhân vật lý có tác dụng khá tổng hợp và không đặc hiệu. Từ trường chủ yếu làm tăng khả năng chống đỡ của cơ thể với các tác nhân bất lợi thông qua việc gia tăng các cơ chế bảo vệ tự nhiên, đồng thời làm giảm các tác nhân có hại, qua đó làm giảm mức độ trầm trọng của tổn thương. Cùng với ưu thế tác động không phụ thuộc tuần hoàn, từ trường có thể được lựa chọn trong hỗ trợ điều trị cho nhiều loại bệnh lý khác nhau đặc biệt bệnh lý thiếu máu cục bộ mô nói chung, nhồi máu não nói riêng, làm gia tăng cơ hội phục hồi và giảm tỷ lệ các di chứng.



Sơ đồ 1. 3. Mô hình tác động của từ trường trong chuỗi ô-xy hóa

1.2.5. Liệu điều trị của từ trường

1.2.5.1. Liệu điều trị

Liệu điều trị từ trường là sự kết hợp của các yếu tố như cường độ từ trường, chế độ điều trị (xung/không đổi) và thời gian tiếp xúc. Vì sự đa dạng của các thông số và sự nhạy cảm của mô sinh học với các thông số nên việc lựa chọn liệu điều trị vẫn gặp nhiều khó khăn và cần được nghiên cứu. Bên cạnh đó, mặc dù từ trường có khả năng đi qua mô sinh học một cách dễ dàng (vì độ từ thẩm của mô sinh học tương đương của chân không) nhưng cường

độ từ trường lại suy giảm theo khoảng cách (tỷ lệ nghịch với bình phương khoảng cách) nên độ sâu của mô đích cũng là một yếu tố quan trọng đóng góp vào liệu điều trị.

- **Cường độ từ trường** [7],[13],[34],[40],[55],[57]: Cho đến thời điểm này, các nhà nghiên cứu từ trường có được là khái niệm ngưỡng đáp ứng sinh học đối với từ trường yếu. Người ta cho rằng đáp ứng sinh học không tăng tuyến tính với cường độ từ trường và đưa ra khái niệm ‘cửa sổ sinh học’: 50-100 μ T (5-10 Gauss), 15-20mT (150-200 Gauss) và 45-50mT (450-500 Gauss) [36], đáp ứng sinh học phụ thuộc nhiều vào thông số 2 cửa sổ cuối. C. E. Morris và T.C. Skalak đưa ra cửa sổ cường độ ngưỡng sinh lý của từ trường không đổi là 10mT đến dưới 400mT [40]; 400mT là giới hạn trên của hiệu ứng ức chế quá trình phù nề do viêm; 70mT cho hiệu quả giảm phù nề tốt hơn 10mT. Trong nghiên cứu của Xu và cộng sự [7], ngưỡng thay đổi động học máu đối với cả từ trường không đổi (SMF) và từ trường xung (PEMF, 50Hz) là 1mT. Các nhà khoa học cũng tiến hành với những liều cao hơn, cỡ Tesla (1,5-1,7T), cho thấy khả năng kiểm soát thể tích tế bào thông qua việc điều hòa quá trình vận chuyển ion qua kênh protein xuyên màng [34],[55]. Có thể thấy các nhà nghiên cứu từ trường mới đề cập đến ngưỡng đáp ứng sinh học đối với từ trường yếu, chưa xác định được cường độ từ trường mà ở đó mức đáp ứng là tốt nhất.

Áp dụng lâm sàng điều trị từ trường trên vùng não bộ, Nguyễn Trọng Lưu [56], Nguyễn Mạnh Hùng [57], sử dụng liệu điều trị từ trường xoay chiều 45-100mT, 50Hz, cho những trường hợp thiếu năng tuần hoàn não mạn tính cho kết quả cải thiện khá tốt về lâm sàng và tuần hoàn não. Ki-kut và cộng sự sử dụng từ trường không đổi cường độ 500-1000G (50-100mT) điều trị chấn thương sọ não cấp cho thấy tuần hoàn não được cải thiện và giảm phù não [13].

- **Thời gian điều trị** [9],[10],[15],[40],[42],[58],[59]: Về thời gian điều trị, tùy đặc điểm mô sinh học và cường độ từ trường mà có những đáp ứng khác nhau. Đối với các dung dịch hay dung môi, hiệu quả tương tác từ trường quan sát thấy khá sớm. Tác dụng giảm một cách rõ ràng độ nhớt của vitamin, aminoacid, carbohydrate và giảm nhẹ độ nhớt của protein xuất hiện sau 5 phút tiếp xúc với từ trường không đổi 17,5mT, sau đó các thành phần trong dung dịch có xu hướng ổn định trở lại nhưng độ nhớt luôn thấp hơn ban đầu [42]. C.E. Morris và T.C. Skalak [40] đưa ra gợi ý thời gian điều trị nên bằng 50% thời gian bệnh tiến triển tối đa. Trong thí nghiệm của mình, hai tác giả này thấy hiện tượng phù nề đạt tối đa 30 phút khi gây viêm bằng histamine, theo đó sau 15 phút điều trị hiệu quả giảm phù nề đạt 40-65%, sau 30 phút là 20-25% ($p < 0,05$). Phù nề khi gây viêm bằng carrageenan đạt đỉnh sau 4 giờ, sau tiếp xúc từ trường 2 giờ hiện tượng phù nề giảm có ý nghĩa (33-37%) trong khi đó không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa sau 15-30 phút tiếp xúc. Zengyong Li và cộng sự [58] thấy sự tăng tưới máu da lên 19% sau 20 phút tiếp xúc từ trường ($p < 0,01$), sự tăng này duy trì trong suốt 40 phút tiếp xúc ($p < 0,05$), sau đó giảm dần nhưng vẫn duy trì sự tăng sau khi đã dừng tiếp xúc đến 100 phút ($p > 0,05$). Sau tiếp xúc với từ trường yếu 5 giờ liên tục đã giảm hiện tượng phù vỏ não 65% trên cộng hưởng từ ($p < 0,001$), giảm tổn thương thần kinh do thiếu máu vùng vỏ não 69% ($p < 0,01$) và vùng thể vân 43% ($p < 0,05$) trên mô bệnh học [10]. Sau 18 giờ tiếp xúc liên tục với từ trường yếu đã giảm diện tích hoại tử mô cơ tim có ý nghĩa so với chứng [9]. Reba Goodman quan sát thấy số lượng ARN toàn phần tăng bốn lần sau 15 phút điều trị với từ trường yếu, mười ba lần sau 45 phút, sau 60 phút có xu hướng giảm xuống [59]. Khi tiếp xúc lâu dài với từ trường, các nghiên cứu quan sát thấy tác dụng tái tạo và sửa chữa mô của tác nhân này. Sau sáu ngày tiếp xúc liên tục với từ trường, A. Albertini quan sát thấy sự xâm nhập mạch

máu mới trong mô cơ tim bị gây thiếu máu vĩnh viễn cao hơn nhóm chứng (11,5% so với 6,4%) [9]. Hay kích thích tăng sinh nguyên bào sợi và sản phẩm collagen cũng như việc hình thành mạng lưới mạch máu mới, nên hiệu quả trong điều trị kích thích lành thương những vết loét tĩnh mạch mạn tính [15].

Thời gian điều trị phụ thuộc rất nhiều vào độ lớn của từ trường. Đa số đều thấy, với từ trường yếu, thời gian tiếp xúc thường kéo dài hơn so với từ trường có độ lớn trung bình và cao.

- **Tần số từ trường** [30],[33],[34],[37],[55],[60-63]: Về tần số sử dụng trong điều trị, các nhà khoa học thấy rằng từ trường xung tần số thấp cho hiệu ứng kích thích sinh học tốt hơn so với từ trường liên tục. Trong mô hình lý sinh về tác động của điện trường cũng như từ trường dao động bên ngoài lên tế bào, Panagopoulos và cộng sự [60] đã chứng minh điều này. Hai bên màng tế bào đều có rất nhiều các ion tự do như K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} ... và chúng có chức năng kiểm soát thể tích của tế bào, đóng vai trò quan trọng trong quá trình dẫn truyền các tín hiệu kích thích và tạo nên điện trường giữa hai bên màng tế bào. Sự di chuyển ion qua màng tế bào là do sự chênh lệch điện thế giữa trong và ngoài màng (bên trong có xu hướng âm hơn, bên ngoài có xu hướng dương hơn); bình thường ở trạng thái cân bằng thì sự di chuyển này gần như bằng không. Từ trường dao động bên ngoài gây ra lực tác động đến các ion ở cả hai bên màng và có thể đi qua màng nhờ protein xuyên màng. Lực ngoại lai này khiến mỗi ion đều dao động cưỡng bức theo tần số trường tác động. Khi biên độ của các dao động cưỡng bức này vượt qua một giá trị nhất định sẽ phát ra một tín hiệu giả tác động đến các kênh ion vốn nhạy cảm về điện, dẫn đến phá vỡ cân bằng điện - hóa màng tế bào, do đó ảnh hưởng đến chức năng của toàn bộ tế bào. Từ khi người ta thấy biên độ của dao động cưỡng bức tỷ lệ nghịch với tần số của trường thì từ trường tần số thấp xem ra

có hiệu quả tác động sinh học nhiều hơn. Ikehara và cộng sự thấy rằng, từ trường xung xoay chiều ức chế sự tăng ion Ca^{2+} nội bào, và ức chế một phần sự hấp thu ion K^+ qua kênh K^+ phụ thuộc Ca^{2+} do đó ức chế hiện tượng phù tế bào trong môi trường có nồng độ ion K^+ cao [34]. Cũng trong một nghiên cứu khác với từ trường xoay chiều cảm ứng từ lớn (1,51T), Ikehara và cộng sự quan sát thấy từ trường xoay chiều ức chế sự tăng ion Ca^{2+} nội bào (và giảm nồng độ Ca^{2+} nội bào về mức trạng thái nghỉ) do ức chế giải phóng Ca^{2+} từ các túi dự trữ trong tế bào. Ngược lại, dòng Ca^{2+} vào ra qua màng không có sự thay đổi đáng kể [55]. Trong khi đó, Belton và cộng sự cho thấy, từ trường hằng định 100mT không ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh trung bình của ion Ca^{2+} nội bào [37]. Theo Bassett, tần số điện từ trường tác động nên tương xứng với tần số sinh ra trong mô (trường nội sinh) để có thể đạt được hiệu quả điều trị. Theo ông, cấu trúc mô xương hay bất kỳ mô nào khác khi biến dạng đều trở thành phần tử mang điện, như là một hệ quả của hiệu ứng áp điện, phân cực và đặc tính điện động học. Biên độ và tần số của điện thế được tạo ra tương ứng với tốc độ và độ lớn của sự biến dạng. Ví dụ với mô xương, khi xương chịu tải, điện thế tạo ra trong khoảng 10 μV và 1mW/cm với tần số ưu thế trong khoảng 1Hz đến 100Hz hoặc lớn hơn [33]. Mặt khác, người ta thấy ở động vật có vú, từ trường xoay chiều 50Hz cho đáp ứng sinh học ở mức tế bào tốt hơn có ý nghĩa so với từ trường không đổi [30],[61],[62].

Bên cạnh đó, từ trường xung xoay chiều có thể tạo ra dòng điện dẫn (dòng cảm ứng) trong mô với cường độ rất nhỏ và kích thích quá trình phục hồi. Trong khi đó, hiệu ứng này không xảy ra khi điều trị với từ trường không đổi.

Vì những lý do trên mà người ta có xu hướng sử dụng từ trường xung trong điều trị vì nó phù hợp với các đáp ứng sinh học hơn so với từ trường không

đổi. Tần số từ trường thường được lựa chọn trong dải tần số thấp dưới 1000Hz, đặc biệt tần số cực thấp dưới 300Hz [63].

1.2.5.2. Liều độc hại và tác dụng không mong muốn của từ trường

- Về liều giới hạn [64],[65]:

Dòng điện cảm ứng được cho là một cơ chế vật lý giải thích cho sự tác động của từ trường biến đổi có thể gây ra những thay đổi ở hệ thống sinh học. Mô sinh học chứa nước, các ion tự do có khả năng dẫn điện, vì thế sự thay đổi độ lớn của từ trường ở một tốc độ nhất định có thể sản sinh ra dòng điện cảm ứng đủ lớn gây ảnh hưởng đến các mô sinh học nhạy cảm. Dòng điện cảm ứng xuất hiện trong khoảng thời gian xảy ra sự thay đổi của từ trường (tăng và giảm theo thời gian) hay dB/dt. Sự chênh lệch về độ lớn của từ trường càng lớn thì dòng cảm ứng được tạo ra cũng càng lớn. Vì vậy, đây sẽ là một trong những yếu tố quan trọng để giới hạn liều an toàn. Theo định luật dòng dẫn của Faraday, có thể tính ra độ lớn của mật độ dòng cảm ứng trong mô sinh học dưới tác động của từ trường biến đổi (alternating magnetic field) theo công thức: $J \text{ (mA/m}^2\text{)} = \pi.r.f.\sigma.B_0$ (B_0 - độ lớn của từ trường; f - tần số của từ trường; r - bán kính vòng dẫn; σ - tính dẫn điện của mô) [64]. Theo Hội đồng bảo vệ bức xạ quốc gia ở Anh Quốc khuyến cáo về ngưỡng an toàn khi tiếp xúc với từ trường, mật độ dòng vùng đầu và thân cho phép khi tiếp xúc lâu dài với điện từ trường tần số từ 10Hz-1kHz là dưới 10mA/m^2 [65].

- Tác dụng có hại [13],[66],[67]:

Về tác dụng có hại của từ trường, người ta lo lắng rằng từ trường có thể gây đột biến gen, gây ung thư. Nhưng nghiên cứu lại cho kết quả ngược lại, từ trường không gây ra đột biến gen, không gây tăng sự bộc lộ gen VEGF - gây phát sinh u thậm chí có thể làm chậm sự tiến triển của u. Mặt khác người ta còn ứng dụng từ trường cường độ trung bình 100mT để điều trị đau trong ung thư, hiệu quả tương đương một lần dùng thuốc giảm đau mặc dù có hiệu quả

chủ yếu với những trường hợp đau nhẹ và trung bình [66]. Thăm dò liều độc hại của từ trường, trong nghiên cứu thực nghiệm (Trần Công Duyệt, Dương Xuân Đạm, Hà Nhưông) cho chuột nhắt trắng tiếp xúc với từ trường nam châm mạnh 120mT liên tục 24/24 giờ trong 45 ngày, kết quả chuột sống 100%, xét nghiệm giải phẫu bệnh tổ chức gan, não, mạch máu thấy mạch máu giãn to hơn một ít và chảy máu rải rác, một vài điểm xơ hóa chưa ảnh hưởng đến lưu thông máu [13]. Chakeres và cộng sự [67] cho thấy tiếp xúc với từ trường hằng định 8-9,4 Tesla không gây ảnh hưởng tới nhịp tim, huyết áp, nhiệt độ, nhịp thở, không ảnh hưởng tới trí nhớ ngắn hạn, khả năng nghe nói, khả năng làm việc. Tuy nhiên có thể có một số cảm giác lạ như vị kim loại ở miệng, chóng mặt, rung giật nhãn cầu, đốm sáng khi cho đầu di chuyển trong môi trường từ, nôn chỉ gặp 1/135 trường hợp, các triệu chứng này mất đi khi ra khỏi môi trường từ. Có thể thấy khoảng cách an toàn của từ trường là rất lớn, nên có thể coi đây là một liệu pháp điều trị an toàn.

1.3. Một số nghiên cứu về từ trường trong bệnh lý thiếu máu cục bộ mô

1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới [8-10],[15],[16],[39],[41],[43],[49],[52],[68],[69]

Các xu hướng nghiên cứu về tác động của từ trường lên hệ thống sinh học bao gồm tác động lên xương, quá trình viêm và phù nề mô mềm - được Cục quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Mỹ (FDA) công nhận. Song song với quá trình này người ta đã phát hiện ra nhiều tác dụng khác của từ trường đối với mạch máu và chức năng tế bào. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy tác dụng điều hòa trương lực mạch máu của từ trường [8],[39],[41] theo chiều hướng có lợi cho quá trình phục hồi; tác dụng bảo vệ tế bào trong tình trạng thiếu oxy [9],[10],[49],[68]; tác dụng kích thích tân tạo vi mạch [8],[43]. Vì thế, các nhà điều trị từ trường đã sử dụng tác nhân từ cho các bệnh lý thiếu máu cục bộ mô, rối loạn vi tuần hoàn và các vết thương chậm liền.

- Cải thiện lưu lượng tuần hoàn máu [8],[69]

Xu và cộng sự (2013) [8] đánh giá sự ảnh hưởng của từ trường không đổi lên tốc độ dòng chảy động mạch cơ chày trước trên chuột. Tốc độ đỉnh của dòng chảy được đo dưới kính hiển vi huỳnh quang, có camera ghi lại và hiển thị trên màn hình. Thí nghiệm tiến hành trên 3 nhóm chuột: nhóm bình thường; nhóm bị thắt động mạch cơ chày trước; nhóm thắt và cấy ghép thiết bị phát từ trường không đổi 160mT vào đốt sống thắt lưng 5 trong 7 tuần. Đo vận động của thành mạch ở các thời điểm 3, 5 và 7 tuần. Kết quả cho thấy sự tăng có ý nghĩa biên độ co bóp động mạch ở vùng thiếu máu.

Gmitrov và cộng sự (2002) [69] phát hiện thấy sự thay đổi lưu lượng tuần hoàn dưới da tai thỏ. Lưu lượng máu được đo bằng thiết bị đo thể tích quang điện. Thiết bị này cho phép đo được những thay đổi hệ vi tuần hoàn dưới da dựa vào sự thay đổi hấp thụ ánh sáng của hemoglobin trước, trong và sau tiếp xúc. Tiếp xúc với SMF 0,25T tại chỗ trong 40 phút làm tăng 20-40% sự lưu thông vi tuần hoàn. Lưu lượng máu tăng có ý nghĩa sau 10 phút tiếp xúc và trong suốt 20 phút sau tiếp xúc khi so sánh với nhóm chứng.

- Kích thích lành vết thương [15],[16]

M. Ieran và cộng sự (1990) [15] nghiên cứu tác dụng của điện từ trường xung lên những vết loét da tĩnh mạch ở người. Nghiên cứu mù đôi, trên những bệnh nhân bị loét da ít nhất ba tháng. Nhóm điều trị từ trường 2,8 mT, 75Hz, độ rộng xung 1,3 mili giây, điều trị 3-4 giờ/ngày, liên tục trong chín mươi ngày, nhóm chứng được điều trị giả từ trường. Kết quả: tỷ lệ lành vết thương cao có ý nghĩa ở nhóm can thiệp (66,6%) so với chứng (31,5%), $p < 0,02$ tại thời điểm 90 ngày và 88,8% so với 42,1% trong vòng 1 năm ($p < 0,005$); tỷ lệ loét tái phát nhóm can thiệp 25% thấp hơn so với nhóm chứng (50%) trong vòng 1 năm.

Paulo S.O. Reis và cộng sự [16] sử dụng từ trường xung hình sin 60Hz, 7,2mT (từ trường bề mặt đầu phát là $47,9 \pm 1,5$ mT) trong 30 phút, điều trị hàng ngày trong 21 ngày trên vết thương da chuột sau phẫu thuật (bị tiêm Nicotin làm tăng nguy cơ co thắt mạch và làm chậm quá trình lành thương). Sau 10 lần điều trị, diện tích ổ hoại tử nhóm can thiệp nhỏ hơn có ý nghĩa so với chứng (5,13 \pm 4 so với 9,44 \pm 2,83 cm², p<0,015); 1,90 \pm 1,86 so với 4,44 \pm 2,64 cm² với p<0,02; giảm sự hình thành huyết khối (36,4% so với 63,6%); giảm sự hình thành ổ vi áp xe (54,5% so với 81,8%).

- Nhồi máu cơ tim [9],[49],[52]

A. Albertini và cộng sự (1999) [9] nghiên cứu tác dụng bảo vệ của điện từ trường xung tần số và năng lượng thấp trong thiếu máu cơ tim cấp gây ra bởi sự thắt động mạch vành trái nhánh xuống vĩnh viễn trong 6 ngày trên thực nghiệm ở chuột cho thấy giảm diện tích ổ hoại tử và kích thích sự tăng sinh mạch ở vùng thiếu máu. Tác giả sử dụng từ trường xung 75Hz, 3mT tiếp xúc 18 giờ sau tái tưới máu và 24 giờ/ngày ở nhóm gây tắc mạch vĩnh viễn. Đánh giá tổn thương trên hai lát cắt, lát A cắt gần gốc, lát B ngoại vi. Sau 18 giờ tiếp xúc, diện tích ổ hoại tử trên cả hai lát cắt đều nhỏ hơn có ý nghĩa so với chứng: lát cắt A là 36,6% so với 41,3%, p<0,04; lát cắt B là 45,4% so với 52,1%, p<0,01; diện tích tăng sinh mạch 11,5% so với 6,4% nhóm chứng (p<0,05). Tiếp xúc lâu dài 24 giờ/ngày trong 6 ngày cho thấy không có sự khác biệt về diện tích ổ hoại tử (do bị gây tắc mạch vĩnh viễn) nhưng có sự khác biệt trong tỷ lệ diện tích xâm nhập mạch trong vùng bị hoại tử chủ yếu ở lát cắt B tương ứng khu vực thiếu máu nặng nhất 11,3% so với 24,3% nhóm chứng (p<0,05). Nghiên cứu cho thấy khả năng bảo vệ tế bào cơ tim ở khu vực thiếu máu đặc biệt là vùng thiếu máu nặng của từ trường, gia tăng khả năng sống sót của tế bào trong thời gian chờ tái tưới máu.

Sai Ma và cộng sự (2013) nghiên cứu tác dụng bảo vệ tế bào cơ tim của điện từ trường xung tần số thấp trong điều kiện thiếu oxy [49]. Từ trường 1,5-6mT, xung sin, tần số 15-20Hz điều trị trong 1, 3 và 5 giờ. Kết quả cho thấy điện từ trường xung tần số thấp gây ức chế tế bào và giảm chết tế bào ở các mức độ khác nhau, đặc biệt là ở chế độ 4,5mT/15Hz trong 3 giờ; giảm sự chết tế bào cơ tim theo chương trình. Cơ chế thông qua tác dụng làm giảm hoạt tính men NADPH oxidase, tăng sản phẩm NO qua tăng sự phosphoryl hóa eNOS. NO ở nhóm tế bào cơ tim tiếp xúc trước và sau tái tưới máu với LFMs đều cao hơn có ý nghĩa ở cả hai thời điểm so với nhóm chứng ($4,52 \pm 1,9 \mu\text{mol/l}$ và $4,58 \pm 1,6 \mu\text{mol/l}$ so với $3,15 \pm 1,05$). Đối với peroxynitrit (ONOO^-) giảm có ý nghĩa dưới tác dụng của LFMs so với nhóm chứng ($21,67 \pm 5,45 \mu\text{mol/l}$ và $20,85 \pm 5,77 \mu\text{mol/l}$ so với $27,42 \pm 5,74 \mu\text{mol/l}$). LFMs ức chế sự sản xuất O_2^- một cách có ý nghĩa ở nhóm tiếp xúc trong 3 giờ với LFMs trước và sau điều trị tái tưới máu: $0,326 \pm 0,055 \mu\text{mol/l}$; $0,324 \pm 0,056 \mu$ so với chứng $0,401 \pm 0,116 \mu\text{mol/l}$; NADPH giảm hoạt tính so với nhóm chứng có ý nghĩa về mặt thống kê ở cả hai thời điểm can thiệp (trước và sau điều trị tái tưới máu): $64,35 \pm 4,68 \text{ RLU}$ và $66,29 \pm 7,27 \text{ RLU}$ so với $80,33 \pm 7,43 \text{ RLU}$.

I. George và cộng sự (2008) [52] nghiên cứu sự cải thiện chức năng cơ tim bằng điện từ trường xung tần số thấp 60Hz, 8 μ T trong 30 phút, can thiệp sau khi gây thiếu máu cơ tim cấp. Kết quả cho thấy sự tăng protein hsp70 và sự sao chép gen HSP70 ARN trong máu ngoại vi và trong mô cơ tim, và duy trì trong suốt 120 phút sau tiếp xúc ($p < 0,05$). Mức tăng đạt đỉnh sau 30 phút tiếp xúc. Chức năng co bóp cơ tim được phục hồi, cung lượng tim nhóm can thiệp tăng 71% so với 43% ở nhóm chứng.

- **Thiếu máu não** [10],[68]

Grant và cộng sự (1993) [10] tiến hành thực nghiệm trên 12 con thỏ bị làm tắc động mạch não trước, động mạch não giữa trái trong vòng hai giờ,

tiếp đó cho tái tưới máu trong bốn giờ. 6 con trong số này được điều trị bằng điện từ trường xung 2,8 mT, 75 Hz, điều trị ngay sau tắc mười phút cho đến khi kết thúc tái tưới máu (350 phút). Đánh giá trên cộng hưởng từ (MRI), mô học và ghi điện thế gọi thần kinh (SEPs- Somatosensory Evoked Potentials). Cuối giờ thứ sáu, 12 con thỏ được chụp cộng hưởng từ hạt nhân và làm xét nghiệm mô bệnh học. Kết quả, điện từ trường xung làm giảm sự lan rộng của phù vỏ não trên cộng hưởng từ $13,5 \pm 3,2\%$ so với $38,9 \pm 4,4\%$ ở nhóm chứng với $p < 0,001$. Sự khác biệt này thấy chủ yếu ở đoạn xa nhất (thiếu máu nặng), còn ở các lát cắt gần sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,07$. Trên tiêu bản nhuộm mô học cho thấy sự giảm diện tích chết thần kinh do thiếu máu vùng vỏ não có ý nghĩa ở lát cắt xa nhất (thiếu máu nặng nhất) ở nhóm tiếp xúc từ trường so với chứng ($11,7 \pm 3,2\%$ so với $38,0 \pm 6,2\%$, $p < 0,01$). Tỷ lệ diện tích mô thần kinh hoại tử vùng thể vân cũng giảm có ý nghĩa ở nhóm tiếp xúc từ trường so với nhóm chứng ($35,9 \pm 9,6\%$ so với $63,3 \pm 6,4\%$, $p < 0,05$). Biên độ điện thế gọi thần kinh nhóm điều trị từ trường phục hồi trung bình $54,9 \pm 22,8\%$ so với $27,7 \pm 11,8\%$ ở nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu cho thấy khả năng giảm phù nề nhu mô não cũng như khả năng bảo vệ mô thần kinh khu vực thiếu máu nặng.

Liu và cộng sự (2006) [68] nghiên cứu tác dụng của từ trường xoay chiều lên thể tích ổ nhồi máu, phù não và chuyển hóa của các gốc tự do trên chuột sau thiếu máu não 2 giờ và tái tưới máu 24 giờ. Từ trường với cảm ứng từ 0,09T, tần số 42Hz (2500 vòng/phút), tác động tại chỗ (đầu chuột) trong 15 phút vào các thời điểm ngay sau tái tưới máu, sau tái tưới máu 6 giờ, 12 giờ và 18 giờ. Kết quả, thành phần nước trong não thấp hơn ở nhóm tiếp xúc từ trường so với chứng ở mọi thời điểm trừ thời điểm ngay sau tái tưới máu. Phù não giảm có ý nghĩa ở cả 4 thời điểm ($2,48 \pm 0,22\%$; $2,32 \pm 0,19\%$;

2,23±0,36%; 2,91±0,44%, $p < 0,05$) nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các thời điểm với nhau. Thể tích ổ nhồi máu ở nhóm điều trị thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (128,21±15,05mm³; 171,22±40,50mm³, $p < 0,05$). Thành phần SOD trong mô não tăng (54,54±3,85; 69,52±5,88 kNU/g, $p < 0,05$) trong khi đó MAD (malondialdehyde) giảm (0,85±0,06, 1,03±0,09 $\mu\text{mol/g}$, $p < 0,05$). Nghiên cứu này cho thấy từ trường xung có thể cải thiện khả năng chống oxy hóa của mô não trong thiếu máu não cấp hay trong tổn thương tái tưới máu, giảm thể tích ổ nhồi máu và giảm mức độ phù não.

1.3.2. Tình hình nghiên cứu ở Việt Nam [13],[56],[70],[71]

Ở Việt Nam, xu hướng nghiên cứu từ trường trước đây tập trung chủ yếu bệnh lý xương khớp và viêm, phù nề sau chấn thương hay can thiệp ngoại khoa và phòng tắc nghẽn mạch máu sau phẫu thuật vi phẫu [13]. Ngày nay cùng với xu hướng chung của các nhà nghiên cứu trên thế giới, hướng điều trị đã được mở rộng sang bệnh lý hệ tuần hoàn và tổn thương thiếu máu cục bộ mô. Tuy nhiên, các nghiên cứu vẫn rất lẻ tẻ. Do thiếu các nghiên cứu cơ bản, khó khăn về thiết bị điều trị và sự hạn chế của các nghiên cứu ứng dụng của từ trường công suất thấp trong điều trị y học nên từ trường đã không được quan tâm nhiều trong các cơ sở y tế hoặc có thiết bị điều trị nhưng khai thác sử dụng chưa hiệu quả.

Dương Xuân Đạm, Nguyễn Thế Trang [70] nghiên cứu thực nghiệm ảnh hưởng từ trường lên vết thương dập nát phần mềm và gãy xương: Chó bị bẻ gãy hai xương đùi sau, kèm tổn thương phần mềm. Một bên cố định bình thường, một bên cố định bằng thanh nam châm nhân tạo 60mT. Sau một tuần bên thí nghiệm hết sưng tấy, bên đối chứng sưng tấy và có mủ. Ngày thứ mười lăm chó đi lại được bằng ba chân, chân đối chứng vẫn bị lê. Sau 30 ngày chó hồi phục đi lại bằng bốn chân. Kiểm tra vùng gãy bên thí nghiệm, can xương chắc dùng tay bẻ không gãy, bên đối chứng chỗ gãy không chắc bị

bê gãy, trên giải phẫu bệnh thấy can còn kém và có cả tổ chức xơ sợi. Nghiên cứu cho thấy tác dụng của từ trường trong kiểm soát quá trình phù nề, viêm sau chấn thương và kích thích can xương.

Dương Xuân Đạm và cộng sự [70] nghiên cứu tác động của từ trường lên nước, sử dụng máy điện từ trường và nam châm vĩnh cửu. Bước đầu thấy một số thay đổi: giảm độ nhớt, tăng hòa tan muối khoáng, tưới hạt giống gieo trồng nảy mầm sớm và xanh tốt hơn, ngâm hoa tươi lâu hơn, cây khuẩn kích thích phát triển nhanh hơn so với nước chưa từ hóa.

Trong một nhánh nghiên cứu cấp Nhà nước của tác giả Mai Hồng Bằng [66], từ trường được ứng dụng để điều trị giảm đau trong ung thư có hiệu quả. Điều trị giảm đau cho 430 bệnh nhân bị ung thư gan bằng từ trường xoay chiều 50Hz, 100mT đặt tại chỗ trong 30-40 phút. Tác dụng giảm đau xuất hiện sau khi điều trị $22,1 \pm 5,41$ (phút), tác dụng giảm đau kéo dài trong $3,58 \pm 1,01$ (giờ), tương đương với một lần dùng thuốc giảm đau. Hiệu quả đạt được chủ yếu trên bệnh nhân đau nhẹ và vừa.

Nguyễn Trọng Lưu và cộng sự (2006) [56] điều trị thiếu năng tuần hoàn não cho 43 bệnh nhân bằng từ trường xoay chiều 50Hz, 40mT đặt hai bên thái dương hoặc hai bên cột sống cổ mỗi lần 20 phút trong 10-15 ngày. Kết quả 95,35% bệnh nhân giảm trên 50% triệu chứng sau đợt điều trị. Trên xét nghiệm lưu huyết não đồ cho thấy từ trường làm giảm rõ rệt tình trạng tăng trương lực thành mạch (α/T giảm từ $26,46 \pm 4,88\%$ xuống $20,42 \pm 5,93\%$, $p < 0,01$); sự xuất hiện sóng phụ cao hơn có ý nghĩa sau điều trị so với trước điều trị ($93,75\%$ so với $59,38\%$, $p < 0,05$); tăng lưu lượng tuần hoàn não: thể tích máu tuần hoàn qua bán cầu tăng có ý nghĩa từ $161,79 \pm 37,73$ ml/phút lên $234,72 \pm 80,54$ ml/phút ($p = 0,001$).

Nói chung, các nghiên cứu trước đây về từ trường chủ yếu chống viêm, kích thích liền xương, phòng chống đông tắc mạch sau phẫu thuật, thiếu năng

tuần hoàn não.... chưa có nghiên cứu nào tiến hành trên bệnh nhân nhồi máu não. Mặc dù từ trường cũng đã được sử dụng với mục đích cải thiện tuần hoàn não cho bệnh nhân nhồi máu não nhưng chủ yếu ở giai đoạn bán cấp và mạn tính. Năm 2008-2009, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về tác dụng của từ trường xung đối với bệnh nhân nhồi máu não cấp tính, trong vòng 1-7 ngày đầu sau khởi phát. Chúng tôi sử dụng từ trường xung 50Hz, 80mT tác động tại chỗ (hai bên thái dương) trên 38 bệnh nhân nhồi máu não bán cầu [71]. Liệu trình điều trị trung bình 10 lần, 20 phút/lần. Kết quả, mức độ khiếm khuyết thần kinh giảm có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với chứng với điểm Orgogozo tăng trung bình $20 \pm 11,52$ so với $8,58 \pm 6,38$ ($p < 0,001$). Tiên lượng phục hồi thần kinh trong 3 tuần đầu có khả quan hơn với tỷ lệ phục hồi khá và tốt là 64,10% ở nhóm can thiệp, cao hơn so với chứng 51,28%. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa về mặt thống kê, $p = 0,27$. Nghiên cứu chủ yếu đánh giá về mặt lâm sàng, cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi ngắn (2-3 tuần đầu) nên kết quả còn có nhiều hạn chế. Ngoài ra, kỹ thuật điều trị cũng là một hạn chế của nghiên cứu. Dạng cực từ sử dụng là dạng phẳng nên khó đảm bảo được sự tiếp xúc có hiệu quả giữa từ trường và vùng cần điều trị (sọ não). Nên nếu có nhiều dạng cực từ khác nhau phù hợp với hình dáng vùng điều trị và mục đích điều trị thì hiệu quả có thể cao hơn. Với giả thuyết từ trường có tác dụng cải thiện tuần hoàn não, chống phù não, bảo vệ tế bào và kích thích sự hình thành mạch máu tân tạo dẫn đến sự cải thiện về chức năng thần kinh, nhưng nghiên cứu chưa chứng minh được các tác động này của từ trường mà mới đơn thuần đánh giá về mặt lâm sàng nên tính khách quan và khoa học chưa cao. Nghiên cứu cần bổ sung đánh giá cận lâm sàng để chứng minh được sự cải thiện tuần hoàn não như thế nào bằng ghi lưu huyết não hoặc cắt lớp vi tính sọ não/cộng hưởng từ tưới máu não, đánh giá chức năng tế bào bằng cộng hưởng từ chức năng hoặc SPECT... Vì thế, trong nghiên cứu tới,

song song với việc đánh giá các tiên bộ lâm sàng của người bệnh, chúng tôi đánh giá hiệu quả cải thiện tuần hoàn não của từ trường ở đối tượng bệnh nhân này. Và nếu chứng minh được khả năng sống sót hoặc hoạt động chức năng của tế bào thần kinh bằng cộng hưởng từ chức năng hoặc chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (SPECT) sẽ có giá trị hơn nhiều. Tuy nhiên, các xét nghiệm này rất tốn kém và đây cũng là một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

Như vậy, từ các nghiên cứu thực nghiệm đến các nghiên cứu lâm sàng cho thấy từ trường là một phương pháp điều trị có cơ sở khoa học. Các cơ chế đã được chứng minh bao gồm: cơ chế tác động thông qua việc điều hòa dòng ion canxi nội bào giảm sự phá hủy tế bào trong giai đoạn thiếu máu cấp tính; tăng cường các cơ chế bảo vệ tế bào nội sinh như tăng sản xuất protein sốc nhiệt (heat shock protein- hsp), nitric oxide, opioid; tăng cường tác nhân chống oxy hóa và điều hoà lưu lượng máu tại chỗ. Vì vậy, với khả năng tác động cải thiện tuần hoàn, bảo vệ tế bào trong các điều kiện bất lợi như thiếu máu, kích thích sự hình thành mạch máu tân tạo, từ trường là một phương pháp có thể chỉ định trong điều trị hỗ trợ nhồi máu não nói riêng, thiếu máu cục bộ mô nói chung.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân bị nhồi máu não vùng bán cầu đại não, được điều trị tại Trung tâm Đột quỵ não bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong khoảng thời gian từ tháng 12/2013 đến tháng 6/2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bị nhồi máu não lần đầu hoặc lần hai nhưng không để lại di chứng theo Rankin dưới 2 (Rankin = 0, 1) (Bảng 1 - Phụ lục 1).
- Triệu chứng thần kinh khu trú kéo dài trên 24 giờ.
- Tuổi từ 18 trở lên.
- Điểm NIHSS \leq 20.
- Nhập viện trong vòng 1-5 ngày đầu sau khởi phát.
- Có hình ảnh tổn thương dạng nhồi máu trên phim chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ sọ não.
- Hợp tác điều trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Nhồi máu não chuyển dạng chảy máu.
- Điểm NIHSS trên 20.
- Mang máy tạo nhịp.
- Rối loạn nhịp tim.
- Có tình trạng nhiễm trùng như sốt, viêm phổi, viêm bàng quang...
- Tự sử dụng thuốc không rõ nguồn gốc trước khi nhập viện.
- Không hợp tác điều trị.
- Không tuân thủ liệu trình điều trị; bỏ dở điều trị.
- Có kim loại trong vùng điều trị.

- Nhạy cảm với từ trường.
- Động kinh.
- Rối loạn đông máu.

2.1.3. Cỡ mẫu

Trong nghiên cứu chúng tôi tiến hành năm 2008-2009, kết quả điểm Orgogozo (Bảng 4- Phụ lục 1) trung bình sau điều trị ở hai nhóm như sau:

- Nhóm điều trị Nội khoa kết hợp Từ trường: $71,02 \pm 22,13$ (điểm)
- Nhóm điều trị Nội khoa đơn thuần: $60,11 \pm 28,02$ (điểm)

$$\text{Hệ số ảnh hưởng (Side Effect): } ES = \frac{71,02 - 60,11}{28,02} = 0,39$$

Số bệnh nhân tối thiểu cho mỗi nhóm tính theo công thức kiểm định sự khác nhau của hai giá trị trung bình [72]:

$$n_1 = n_2 = (Z_\alpha + Z_\beta)^2 / ES^2$$

$$\text{Chọn } \alpha = 0,05; \beta = 0,2 \text{ thì } (Z_\alpha + Z_\beta)^2 = 7,85$$

$$n_1 = n_2 = \frac{7,85}{0,39^2} = 51,61 \sim 52 \text{ (bệnh nhân)}$$

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm là 52 bệnh nhân.

2.1.4. Phương pháp chọn mẫu

Chúng tôi chọn có chủ đích những bệnh nhân bị nhồi máu bán cầu đại não. Trong số bệnh nhân được chẩn đoán xác định nhồi máu não chúng tôi đưa vào nhóm nghiên cứu những bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn.

Phân chia bệnh nhân vào từng nhóm nghiên cứu một cách ngẫu nhiên bằng hình thức bắt thăm. Ghép cặp đối tượng nghiên cứu ở hai nhóm về các tiêu chí như tuổi, mức độ tổn thương, thời gian bị bệnh.

Trực tiếp khám lâm sàng, ghi chép thông tin vào phiếu nghiên cứu; trực tiếp cùng thực hiện đo lưu huyết não và trực tiếp điều trị từ trường.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, tiền cứu, can thiệp có đối chứng.

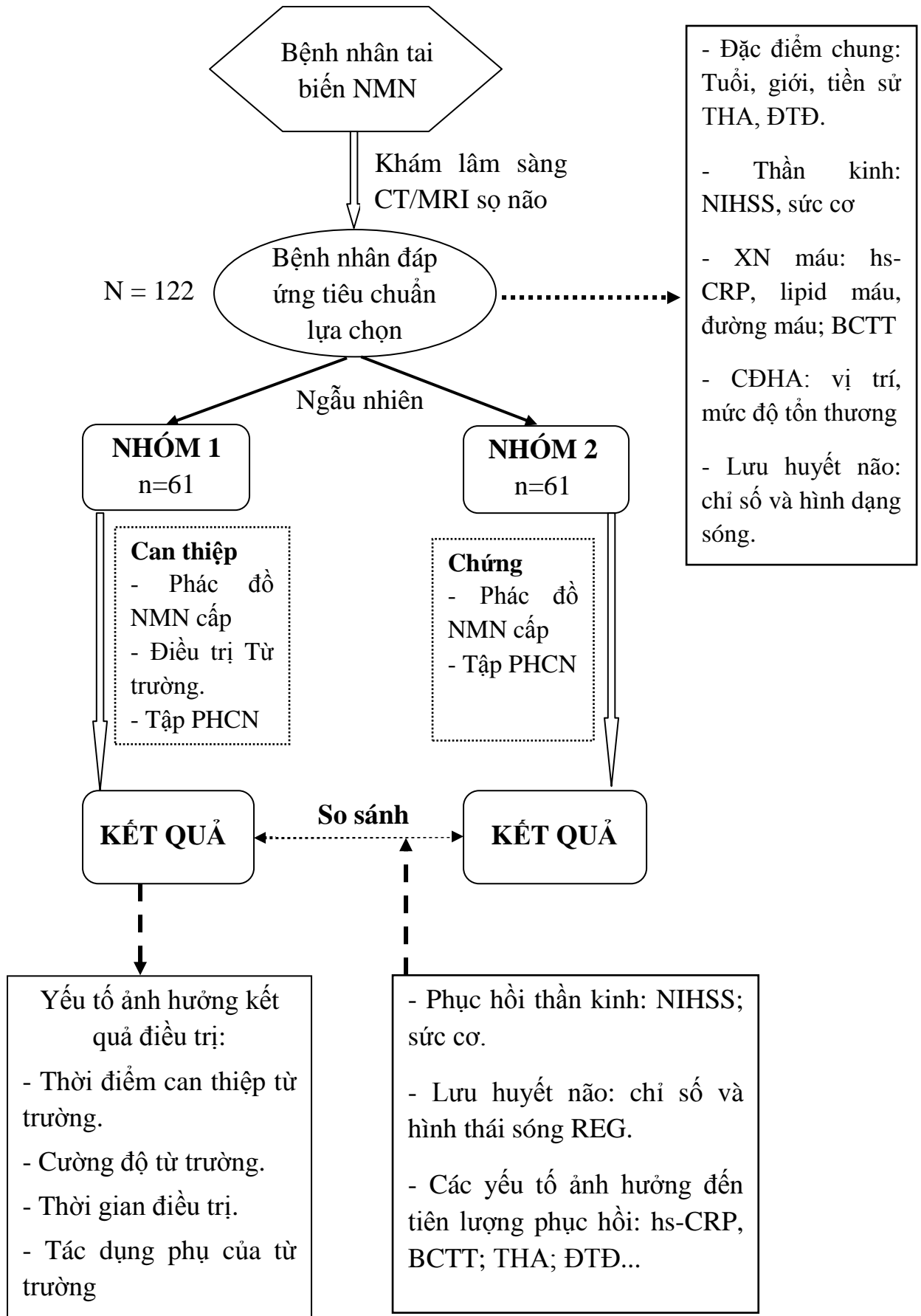
- Nghiên cứu mô tả cắt ngang: đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu; đặc điểm bản ghi REG ở đối tượng NMN cấp; một số yếu tố liên quan đến khiếm khuyết thần kinh.

- Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp có đối chứng, kết hợp so sánh trước-sau:

+ Đánh giá hiệu quả điều trị kết hợp của từ trường lên tuần hoàn não và phục hồi chức năng thần kinh sau điều trị can thiệp.

+ Xác định một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

2.2.2. Sơ đồ nghiên cứu



2.2.3. Biến số và chỉ số nghiên cứu

- Thông tin chung:

- + Tuổi, giới.
- + Một số yếu tố nguy cơ: tăng huyết áp, đái tháo đường.
- + Thời điểm can thiệp từ trường; cường độ từ trường (cảm ứng từ); số lần điều trị; tác dụng phụ của từ trường.

- Tổn thương thần kinh:

- + Bán cầu tổn thương và vị trí tổn thương.
- + Kích thước tổn thương trên CT/MRI [73],[74]:
 - Ổ nhỏ: dưới 3cm
 - Ổ vừa: 3-5cm
- Diện rộng: Nhồi máu trên 50% khu vực phân bố động mạch não giữa hoặc kết hợp nhồi máu não khu vực động mạch não giữa với động mạch não trước hoặc động mạch não sau.

+ Tình trạng suy giảm chức năng thần kinh: Sử dụng thang điểm NIHSS (Bảng 3 - Phụ lục 1); Sức cơ theo thang điểm MRC (Bảng 2 - Phụ lục 1)

- Sự thay đổi tuần hoàn não: sự thay đổi các thông số trên lưu huyết não đồ (REG)

+ Hình thái sóng REG: đặc điểm dốc lên (nhanh/chậm), đặc điểm đỉnh sóng (nhọn/tù) và sự xuất hiện của sóng phụ (Có, rõ/Có, mờ/Không có).

+ Các chỉ số lưu huyết não: Biên độ sóng REG, chỉ số độ dốc, thời gian đỉnh, chỉ số α/T , lưu lượng máu tuần hoàn qua não.

- Xét nghiệm máu:

- + Công thức máu: Số lượng bạch cầu và tỷ lệ bạch cầu trung tính.
- + Sinh hóa máu: Cholesterol toàn phần, triglyceride, glucose và hs-CRP.

- Chỉ số giúp đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả can thiệp

+ Sự liên quan giữa đặc điểm sóng REG, sự phục hồi chức năng thần kinh với cường độ từ trường; thời gian điều trị và thời điểm can thiệp từ trường.

+ Sự liên quan giữa phục hồi chức năng thần kinh với mức độ nặng của tổn thương thần kinh khi nhập viện; sự cải thiện tuần hoàn não; các yếu tố nguy cơ của NMN như rối loạn chuyển hóa lipid máu, tăng đường máu, tăng hs-CRP, tăng BCTT; tiền sử THA, ĐTĐ type 2.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

- Phiếu nghiên cứu (Phụ lục 2).
- Thang điểm đánh giá: NIHSS; MRC (Phụ lục 1)
- Máy ghi REG
- Labo xét nghiệm máu tại Bệnh viện TWQĐ 108.
- Thanh kim loại thử từ trường.
- Máy tạo từ trường nhân tạo DK-800.

2.3. Đánh giá

2.3.1. Đánh giá tình trạng suy giảm chức năng thần kinh

- *Đánh giá mức độ khiếm khuyết thần kinh theo Thang điểm đột quy của Viện Sức khỏe Quốc gia Mỹ (National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS) [75]:* NIHSS là một thang điểm đột quy bao gồm 15 mục khám thần kinh để lượng giá ảnh hưởng của nhồi máu não cấp lên mức độ nhận thức, ngôn ngữ, sự thờ ơ/lãng quên, khuyết thị trường, quy tụ hai mắt vào một vật, sức cơ (chi trên/dưới; bên phải/trái), thất điều, loạn vận ngôn và mất cảm giác. Tổng điểm là 42.

- + Rất nặng: 21-42 điểm
- + Nặng: 16-20 điểm
- + Trung bình: 7-15 điểm
- + Nhẹ: 1-6 điểm

Phục hồi tốt khi NIHSS sau điều trị đạt 0-6 điểm; trung bình 7-15 điểm; kém > 15 điểm.

- *Đánh giá sự cải thiện vận động theo thang điểm đánh giá sức cơ MRC:*
Chi trên đánh giá cử động duỗi khuỷu; chi dưới đánh giá cử động gấp gối.
Sáu bậc thử cơ tương ứng với 6 điểm từ 0 đến 5.

+ Bậc 0 (0 điểm): Liệt hoàn toàn, khi kích không có dấu vết co cơ.

+ Bậc 1 (1 điểm): Co cơ tối thiểu, chỉ có thể sờ thấy co gân của cơ đó hoặc cơ co nhẹ nhưng không thực hiện được động tác.

+ Bậc 2 (2 điểm): Co cơ hết tầm vận động với điều kiện loại bỏ trọng lực.

+ Bậc 3 (3 điểm): Co cơ hết tầm vận động và thắng được trọng lực chi thể.

+ Bậc 4 (4 điểm): Co cơ thực hiện hết tầm vận động, thắng được trọng lực chi thể, thắng được sức cản trở vừa phải bên ngoài.

+ Bậc 5 (5 điểm): Sức cơ bình thường.

- *Thời điểm đánh giá:* Sức cơ được đánh giá hàng ngày. Khiếm khuyết thần kinh theo thang điểm NIHSS được đánh giá tại hai thời điểm, trước điều trị (NIHSS₀) và sau điều trị (khi ra viện - NIHSS₁; trung bình 2-3 tuần đầu sau khởi phát).

2.3.2. Xét nghiệm máu

- *Xét nghiệm công thức máu:* xác định tỷ lệ phần trăm bạch cầu đa nhân trung tính (BCTT).

Thời điểm xét nghiệm: khi bệnh nhân nhập viện.

Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- *Xét nghiệm sinh hóa máu:*

+ Glucose máu tăng: xét nghiệm đường máu bất kỳ trên 7mmol/l.

+ Cholesterol toàn phần tăng: > 5,2 mmol/l.

+ Triglycerid tăng: > 2,3 mmol/l.

+ hs-CRP tăng: > 3 mg/l.

Thời điểm xét nghiệm: Glucose máu, cholesterol và triglyceride được định lượng khi bệnh nhân nhập viện; hs-CRP được định lượng trước điều trị (hs-CRP₀).

Xét nghiệm được tiến hành tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.3.3. Đo lưu huyết não [76],[77]

- *Mục đích:* Đánh giá huyết động của não và thay đổi trạng thái chức năng của mạch máu não.

+ Huyết động: lưu lượng tuần hoàn qua bán cầu; tốc độ và cường độ dòng máu lên não.

+ Trạng thái chức năng mạch máu não: tình trạng trương lực mạch.

- *Cơ sở của phương pháp đo:*

Tất cả các tổ chức của cơ thể khi có một dòng điện chạy qua đều có sự cản trở với dòng điện. Trong thời điểm ghi thì điện trở thay đổi chỉ phụ thuộc vào sự thay đổi của lượng máu tuần hoàn qua nó. Vì vậy, theo dõi sự thay đổi điện trở của cơ quan tổ chức giúp ta đánh giá được trạng thái tuần hoàn của cơ quan tổ chức đó.

Có thể coi sọ não là một mẫu điện tích, trong đó da, cơ và xương sọ ở dưới mỗi điện cực ghi được biểu diễn bằng tế bào điện tích. Như vậy thay đổi điện trở ghi được thể hiện cả sự tuần hoàn của máu qua da đầu, tổ chức dưới da và xương sọ, nhưng lưu lượng tuần hoàn này không đáng kể so với sự tuần hoàn qua não. Do đó, đường ghi thay đổi điện trở chủ yếu biểu hiện sự thay đổi lưu lượng tuần hoàn qua não, khi máu qua não nhiều thì điện trở của não giảm đi, cường độ dòng điện tăng lên và ngược lại.

- Nguyên lý phương pháp đo lưu huyết não:

Ghi lại đại lượng điện trở biến đổi của mạch máu não khi cho dòng điện xoay chiều tần số cao 30KHz, cường độ yếu (1mA) chạy qua. Dựa vào đường ghi lưu huyết não để đánh giá huyết động của não và những biến đổi chức năng của tuần hoàn não.

2.3.3.1. Kỹ thuật đo lưu huyết não

- Phương pháp và thiết bị đo:

+ Thiết bị đo: Máy Rheoscreen Compact của Đức, sản xuất năm 2009; sử dụng phần mềm lưu huyết 5.0.4.

+ Phương pháp đo: Sử dụng phương pháp 4 điện cực (REG II), gồm một đôi điện cực chuyên dùng để đưa dòng điện xoay chiều vào não, những điện cực còn lại dùng để thu những biến đổi điện trở ở các vùng não khác nhau rồi đưa vào máy lưu huyết.

+ Đạo trình ghi: đạo trình Trán - Chũm để ghi biến đổi điện trở của bán cầu đại não.

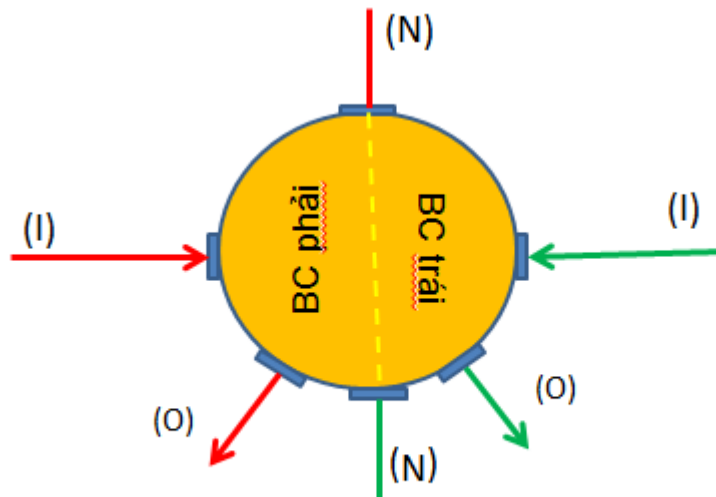
- Cách đặt điện cực (Hình 2.2): Sử dụng điện cực kim loại tròn, đường kính 2,5cm, bề mặt điện cực được vệ sinh sạch đảm bảo sự dẫn điện tốt.

+ Hai điện cực trung tính được đặt tại điểm giữa trên đầu trong hai cung lông mày và dưới ụ cằm 1,5-2cm.

+ Điện cực đưa dòng điện vào được đặt hai bên thái dương.

+ Điện cực khảo sát (đạo trình Trán - Chũm): Điện cực trán đặt ở điểm giữa bờ trên cung lông mày.

+ Cố định điện cực bằng đai cao su, bản rộng 2cm.



N- điện cực trung tính; I- Điện cực đưa dòng điện vào; O- Điện cực khảo sát

Hình 2.2. Sơ đồ đặt điện cực đo REG

- *Chuẩn bị bệnh nhân:*

+ Người bệnh được giải thích về mục đích của kỹ thuật và thông tin cơ bản khi tiến hành kỹ thuật và đồng ý tham gia.

+ Chuẩn bị điều kiện tại chỗ trước khi tiến hành đo, đảm bảo tình trạng da đầu thuận lợi cho sự dẫn điện qua da. Vệ sinh da đầu sạch bằng cồn, bề mặt điện cực được bôi một lớp gel dẫn điện để giảm điện trở và tăng khả năng dẫn điện.

+ Tư thế người bệnh: Người bệnh được đo ở tư thế ngồi, trong phòng yên tĩnh và yêu cầu nhắm mắt, cơ thể thư giãn trong quá trình đo.

- *Tiến hành ghi:* Mỗi lần ghi trung bình 8-10 sóng (≥ 5 sóng), tốc độ trung bình 1 giây trên một khoảng chia.

- *Nơi thực hiện kỹ thuật:* Khoa Chẩn đoán chức năng - Bệnh viện TWQĐ 108.

- *Thời điểm đo:* Kỹ thuật được tiến hành đo vào buổi chiều (15h30). Lưu huyết não được đo hai lần, trước điều trị và sau điều trị 1 tuần.

- *Người thực hiện kỹ thuật:* 01 kỹ thuật viên có kinh nghiệm Khoa Chẩn đoán chức năng và người nghiên cứu.

- *Đọc kết quả:* Kết quả được đọc trên máy. Bác sĩ chuyên khoa thẩm định kết quả. Nghiên cứu viên đo lại bằng tay.

2.3.3.2. Ưu và nhược điểm của phương pháp

- *Ưu điểm của phương pháp:*

+ Lưu huyết não đồ là một phương tiện thăm dò tuần hoàn não không xâm nhập, không gây nguy hại cho bệnh nhân.

+ Phương pháp có giá trị trong việc đánh giá trạng thái mạch máu não, lưu lượng tuần hoàn não vì nó phản ánh trung thành tình trạng mạch máu não cũng như lưu lượng máu nuôi dưỡng não.

+ Có thể ghi trong thời gian dài theo yêu cầu nghiên cứu.

+ Có thể ghi nhiều lần để theo dõi tiến triển của bệnh hoặc tác dụng của thuốc hoặc phương pháp can thiệp.

- *Nhược điểm của phương pháp:*

+ Không phải lúc nào các thông số lưu huyết (như biên độ của đường cong) cũng phản ánh đầy đủ về lưu lượng tuần hoàn não, vì nó phụ thuộc vào một số yếu tố như nhịp tim, huyết áp, áp lực nội sọ, độ nhớt của máu...

+ Trong quá trình đo: người bệnh có thể bị ảnh hưởng bởi môi trường xung quanh như tiếng ồn, lưu lượng người vào ra.

+ Sai số giữa hai lần đo có thể lớn nếu vị trí điện cực đặt không như nhau, băng cố định không đủ chặt; người bệnh nằm nhiều, ít vận động.

2.3.3.3 Kiểm soát các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đo lưu huyết não

- Phương pháp 4 điện cực khắc phục được được ảnh hưởng của điện trở tiếp xúc với da đầu.

- Sự tiếp xúc da - điện cực: Bề mặt điện cực sạch. Vệ sinh da đầu sạch; sau bôi gel 3-5 phút mới tiến hành đo.

- Giảm thiểu sự chênh lệch trở kháng cơ bản giữa hai bên bán cầu và giữa hai lần đo.

- Vị trí đặt điện cực đo lần hai cố gắng trùng với vị trí điện cực trong lần đo đầu theo các mốc đã xác định.

- Không gian khi tiến hành đo: đảm bảo trong điều kiện yên tĩnh, thoải mái, thân thiện giữa người đo và người bệnh.

- Sàng lọc đối tượng đưa vào đo: loại những trường hợp có rối loạn nhịp tim, không tiến hành đo khi huyết áp dao động tại thời điểm đo; người bệnh mệt mỏi hoặc khó tập trung hoặc có rối loạn ngôn ngữ nhận thức không thể phối hợp với nhân viên y tế trong quá trình đo.

- Tiến hành test kiểm tra sự ổn định của kết quả vừa ghi được: thực hiện lại phép đo 3 lần, kết quả dao động ít giữa các lần đo thì có thể tin cậy được.

- Đảm bảo chế độ vận động tương đối như nhau giữa các đối tượng nghiên cứu.

2.3.3.5. Đánh giá bản ghi lưu huyết não

Đánh giá bản ghi sóng REG dựa trên việc phân tích hai chỉ tiêu chính là: hình thái sóng lưu huyết và các chỉ số sóng lưu huyết.

- **Hình thái sóng REG (Hình 2.3, 2.4):**

Cho phép đánh giá trạng thái chức năng chung của mạch máu não lớn qua đặc điểm dốc lên, đặc điểm của đỉnh sóng và hệ thống tiêu động mạch não qua đặc điểm sóng phụ.

Đánh giá hình thái sóng lưu huyết bao gồm: nhánh lên, đỉnh sóng và sóng phụ.

Bình thường đường cong đi lên dốc, biên độ sóng cao, đỉnh sóng nhọn, sóng phụ rõ, phần xuống của đường cong hơi võng xuống (Hình 2.3).

+ *Nhánh lên của đường cong*: tương ứng với thời gian máu qua các động mạch não trong pha dồn máu nhanh, phản ánh khả năng giãn ra của mạch máu dưới tác động của khối lượng máu chảy đến trong một thời gian nhất định. Vì vậy, dốc lên nhanh hay chậm phản ánh khối lượng cũng như tốc

độ dòng máu lên não và sự đàn hồi của mạch máu não lớn. Dốc lên nhanh nếu thời gian nhánh lên dưới 200ms.

+ *Đỉnh sóng REG*: tương ứng với điểm biến đổi rõ nhất về tính dẫn điện ở vùng não đang nghiên cứu. Nếu sự biến đổi điện trở xảy ra nhanh, đỉnh sóng có dạng nhọn và ngược lại, sự biến đổi điện trở xảy ra chậm đỉnh sóng có dạng phẳng. Phản ánh tốc độ, cường độ dòng máu lên não và sự đàn hồi mạch máu não lớn.

+ *Sóng phụ*: Bao gồm vị trí, số lượng và sự biểu hiện sóng phụ (có rõ/mờ, không có). Vị trí sóng phụ thường ở 1/3 giữa phần xuống của đường cong lưu huyết, số lượng một hoặc hai sóng phụ. Đặc điểm sóng phụ phản ánh tình trạng thành mạch của các tiểu động mạch, mao mạch và tĩnh mạch não. Khi trương lực mạch máu tăng, sóng phụ mờ, nằm ở vị trí cao sát đỉnh hay mất. Khi trương lực mạch máu giảm (mạch giãn), sóng phụ xuất hiện rõ nét và nằm ở vị trí thấp gần đường đẳng điện.

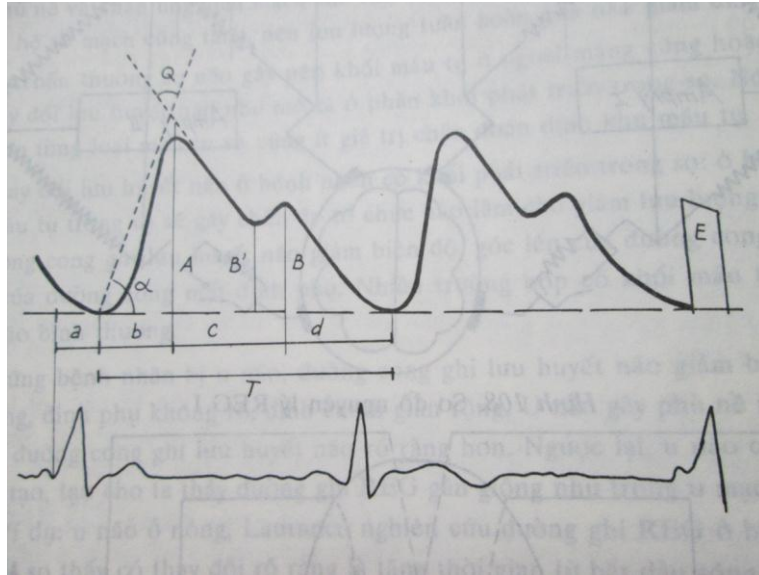
- Các chỉ số sóng REG:

Cho phép đánh giá động học máu qua não (cường độ và tốc độ dòng máu lên não, lưu lượng máu não) và tình trạng trương lực mạch máu của toàn bộ hệ thống mạch máu não qua chỉ số α/T .

+ *Biên độ sóng REG*: tính từ chân sóng đến điểm cực đại của sóng được tính ra Ohm. Đánh giá cường độ máu lên não.

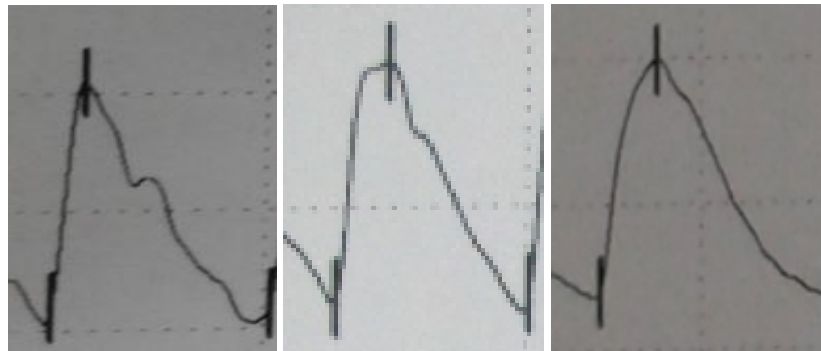
Biên độ được tính dựa vào tỷ lệ của chiều cao sóng lưu huyết so với chiều cao của tín hiệu chuẩn, do đó đơn vị của biên độ REG trong phép đo này là p.m. Bình thường trên 0,7 p.m.

+ *Chỉ số độ dốc*: là tỷ số giữa độ dốc lớn nhất của nhánh lên với trở kháng nền. Đơn vị: p.m/s (phần nghìn/s). Bình thường trên 0,9 p.m/s.



Hình 2.3. Đường ghi lưu huyết não (N. X. Thản, 2001 [77])

(A: biên độ đường cong sóng lưu huyết; b: thời gian alpha; T: thời gian toàn bộ đường cong; góc alpha: độ dốc nhánh lên)



Hình 2.4. Hình ảnh sóng phụ rõ, đỉnh nhọn (trái); mờ, đỉnh tù (giữa); không có sóng phụ (phải).

+ **Thời gian đỉnh** (Thời gian alpha): Thời gian tính từ điểm xuất phát đầu tiên đến điểm cực đại của sóng REG tính ra giây, phản ánh thời gian giãn mạch cực đại của mạch máu não. Thời gian alpha giúp đánh giá tốc độ đầy máu động mạch và độ đàn hồi mạch máu não. Bình thường, dưới 200ms.

+ **Độ rộng đỉnh**: Khoảng thời gian giữa hai điểm nằm hai bên đỉnh của đường cong ở vị trí 95% biên độ cực đại, phản ánh khả năng đàn hồi của mạch máu và tốc độ, cường độ máu lên não. Bình thường, dưới 80ms.

+ **Chỉ số đàn hồi (α/T):** Tỷ lệ phần trăm giữa thời gian nhánh lên so với thời gian toàn bộ đường cong sóng lưu huyết. Bình thường dưới 20%.

+ **Lưu lượng máu lưu thông qua não (Alternating Blood Flow - ABF):** phần trăm ml máu trên 100ml tổ chức trong một phút (%/min). Bình thường trên 22%/phút.

$ABF = (\text{Biên độ/Thời gian đỉnh}) \times \text{Chu kỳ tim} \times (60 \times 100 / \text{Trở kháng nền})$

+ **Lưu lượng tuần hoàn não:** số ml máu trong một phút cho mỗi bán cầu đại não.

Theo công thức của Khajiev [77]:

$$V = \frac{HA_{tb} \times 60}{-3,13 + 1,36 \times X} \text{ (ml/phút)}$$

V: Lưu lượng tuần hoàn não

$X (\%) = (\text{Thời gian alpha/Thời gian toàn bộ đường cong}) \times 100$

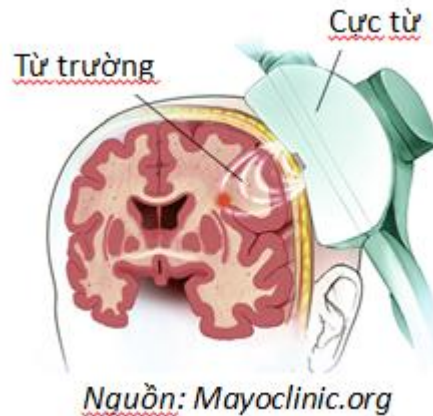
$$HA_{tb} \text{ (mmHg)} = \frac{2}{3} HATTr + \frac{1}{3} HATT$$

- **Đánh giá chung:** một bản ghi REG được coi là tốt khi lưu lượng tuần hoàn sau điều trị (V_1) tăng so với trước điều trị (V_0).

2.4. Điều trị can thiệp

2.4.1. Điều trị can thiệp bằng từ trường

- **Điều trị can thiệp:** Phương pháp dùng từ trường ngoài tác động lên vùng não bộ thông qua máy tạo từ trường xung Model DK-800 (Hình 2.5).



Hình 2.5. Tác động của từ trường lên não bộ

- *Thiết bị điều trị (Hình 2.6):* Máy tạo từ trường DK-800 do Viện Vật lý ứng dụng và Thiết bị khoa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Quốc gia sản xuất năm 2013. Với các thông số kỹ thuật như sau:

- + Dạng từ trường: xoay chiều, xung 50Hz.
- + Cấu tạo đầu phát: dạng phẳng hình chữ E
- + Cường độ từ trường: 40mT và 80mT
- + Nguồn nuôi: 220V/50Hz.



Hình 2.6. Thiết bị điều trị từ trường DK-800

- *Kiểm tra cường độ từ trường đầu phát:* Trong quá trình điều trị, sử dụng một thanh sắt mỏng để kiểm tra đầu phát có phát từ trường hay không. Đồng thời định kỳ nhà sản xuất kiểm tra cường độ từ trường đầu phát.

- *Liều điều trị*: Từ trường xoay chiều, xung 50Hz, cảm ứng từ 40mT và 80mT. Cơ sở chọn liều:

+ “Cửa sổ” liều điều trị khá lớn từ dưới 10mT đến 400mT trên thực nghiệm; dải tần số của mô sinh học từ 1-100Hz (trình bày mục 1.2.5).

+ Một số nghiên cứu lâm sàng trong nước cho thấy hiệu quả cải thiện tuần hoàn ở dải cường độ 40-100mT.

+ Trang thiết bị hiện có là máy DK-800 với 2 mức cường độ 40/80mT.

- *Liệu trình điều trị*: Điều trị 20 phút/lần/ngày, hàng ngày cho đến khi bệnh nhân ra viện.

- *Kỹ thuật điều trị*: Đặt cực từ tương ứng với vùng não tổn thương gợi ý trên chẩn đoán hình ảnh. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng kỹ thuật đặt đối diện hai bên thái dương (Hình 2.7). Đây là khu vực tương đối bằng phẳng, bản xương mỏng nhất tạo thuận lợi cho sự tiếp xúc giữa từ trường với tổn thương. Yêu cầu của kỹ thuật: đảm bảo đầu phát từ luôn luôn được tiếp xúc vào da vùng điều trị.



Hình 2.7. Điều trị với máy từ trường DK-800

- *Thời điểm can thiệp*: Can thiệp từ trường sớm, ngay khi bệnh nhân ổn định tại giường bệnh và hoàn thành một số xét nghiệm cần thiết. Thời điểm can thiệp trong vòng 1-5 ngày đầu sau khởi phát bệnh.

2.4.2. Điều trị nội khoa [17],[74]

Cả hai nhóm đều được điều trị Nội khoa cơ bản như nhau bao gồm:

- *Điều trị tổng hợp:*

+ Điều chỉnh huyết áp: Amlor 5mg, 1 viên/ngày hoặc coveram 5/5 uống 1 viên/ngày.

+ Chống phù não: Manitol 20% liều 1g/kg truyền tĩnh mạch nhanh.

+ Kiểm soát đường máu: Insulin tiêm dưới da; Glucophage 850mg, 2 viên/ngày và/hoặc Diamicron MR 60mg, 2 viên/ngày.

+ Rối loạn lipid máu: Atrovastatin 10mg, 1 viên/ngày.

- Chống kết tập tiểu cầu: Aspirin 300mg/ngày.

- *Thuốc bảo vệ thần kinh:* Cerebrolysin 20ml/ngày trong 7 ngày; Gliatilin 2g/ngày trong 20 ngày hoặc Pilixitam 4g/ngày trong 20 ngày.

2.4.3. Phục hồi chức năng [78],[79]

- Vận động trị liệu: Bài tập theo tầm vận động khớp

+ Tập vận động thụ động với sức cơ bậc 0-1/5.

+ Tập vận động chủ động có trợ giúp với sức cơ bậc 2-3/5.

+ Tập vận động chủ động hoàn toàn với sức cơ bậc 3-4/5.

+ Tập kháng trở với sức cơ từ bậc 4/5 trở lên.

+ Bài tập vận động chức năng như tập thăng bằng tĩnh (ngồi, đứng), thăng bằng động (nằm-ngồi, ngồi-đứng, đi), tập chức năng chi trên.

- Ngôn ngữ trị liệu: bài tập vận động môi, má, lưỡi, tập thở, tập thổi.

- Liều trình: tập hàng ngày, 20-30 phút/ngày với người nghiên cứu và kỹ thuật viên phục hồi chức năng được lựa chọn và tập huấn kỹ.

Vì đây là can thiệp vào giai đoạn rất sớm của NMN, ngay từ giai đoạn tối cấp và cấp tính (từ vài giờ cho đến tối đa 5 ngày đầu sau khởi phát bệnh), nên cường độ các bài tập phục hồi chức năng ở mức từ nhẹ đến trung bình theo khả năng đáp ứng của người bệnh.

2.5. Quy trình thu thập số liệu

- **Bước 1:** *Lựa chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu.* Từ danh sách bệnh nhân TBMMN nhập viện điều trị, chúng tôi chọn chủ đích những bệnh nhân bị NMN bán cầu đại não. Trực tiếp khám lâm sàng và đưa vào nghiên cứu những bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chí lựa chọn.

Hoàn thành các xét nghiệm máu.

Trực tiếp cùng tham gia vào quá trình thực hiện phép đo lưu huyết não.

- **Bước 2:** *Phân chia bệnh nhân vào nhóm can thiệp và nhóm chứng.* Bắt thăm nhóm để biết bệnh nhân thuộc nhóm nào, sau đó ghép cặp (tuổi, mức độ khiếm khuyết thần kinh và thời gian bị bệnh) để lấy mẫu cho nhóm còn lại.

+ *Nhóm chứng:* Điều trị nội khoa theo phác đồ NMN cấp - Tập phục hồi chức năng.

+ *Nhóm can thiệp:* Điều trị nội khoa theo phác đồ NMN cấp - Điều trị từ trường - Tập phục hồi chức năng.

- **Bước 3:** *Đánh giá kết quả sau liệu trình điều trị.* Dựa vào các chỉ tiêu sau:

+ Sự phục hồi chức năng thần kinh: So sánh các chỉ số thần kinh giữa hai nhóm tại thời điểm kết thúc liệu trình; sự chênh lệch của các chỉ số thần kinh giữa hai nhóm sau - trước điều trị; sự chênh lệch về tỷ lệ kết quả phục hồi thần kinh giữa các nhóm đối tượng có nguy cơ tại thời điểm kết thúc liệu trình.

+ Sự thay đổi tuần hoàn não: Sự chênh lệch về các chỉ số REG sau - trước điều trị; sự chênh lệch giữa các tỷ lệ của hình thái sóng REG giữa hai nhóm.

- **Bước 4:** *Theo dõi đánh giá.* Tất cả các bệnh nhân của hai nhóm đều được theo dõi hàng ngày, đánh giá tại các thời điểm trước can thiệp và sau can thiệp (khi ra viện, trung bình 2-3 tuần đầu sau khởi phát).

Các thông tin được ghi chép đầy đủ vào phiếu nghiên cứu.

2.6. Phân tích số liệu

Chúng tôi nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Sử dụng test t-student (phân bố chuẩn)/Mann Whitney test (phân bố không chuẩn) để so sánh các giá trị trung bình của hai nhóm nghiên cứu; test t ghép cặp để so sánh sự khác biệt giữa các chỉ số trước sau điều trị ở mỗi nhóm; kiểm định χ^2 (giá trị mong đợi ≥ 5)/Fisher chính xác (giá trị mong đợi < 5 , với tổng số ô dưới 5 chiếm dưới 20%) để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ ở hai nhóm nghiên cứu.

Phân tích phương sai một nhân tố (one-way anova) để phân tích ảnh hưởng của kích thước tổn thương lên giá trị biến NIHSS sau điều trị.

Phân tích OR kiểm định mối liên hệ giữa các yếu tố nguy cơ và mức độ phục hồi thần kinh.

Phân tích tương quan cặp với hệ số tương quan pearson để đo mức độ tuyến tính giữa hai biến định lượng; hệ số tương quan riêng phần để mô tả quan hệ tuyến tính giữa hai biến có xét đến ảnh hưởng của một hay nhiều biến khác (biến điều khiển).

Phân tích hồi quy đa biến để xây dựng phương trình dự đoán, ước lượng giá trị của một biến theo giá trị của một hay nhiều biến khác. Điều kiện để đưa vào phân tích hồi quy là biến độc lập phải có tương quan với biến phụ thuộc. Do đó cần tiến hành phân tích hệ số tương quan pearson trước khi tiến hành phân tích hồi quy và cần quan tâm tới hiện tượng đa cộng tuyến. Nếu giữa hai biến khảo sát có tương quan chặt, khi đó hệ số phóng đại phương sai (VIF) phải nhỏ hơn 10 để đảm bảo không có hiện tượng đa cộng tuyến khi tiến hành phân tích hồi quy.

Chọn mức có ý nghĩa với $\alpha = 0,05$.

2.7. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- *Thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành trong khoảng thời gian từ tháng 12/2013 đến tháng 6/2016, tập trung vào các tháng 12, 01, 02, 04, 05, 06, 07, 08 trong năm.

- *Địa điểm nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Đột quy não và Khoa Vật lý trị liệu - Phục hồi chức năng, Bệnh viện TWQĐ 108. Bệnh viện TWQĐ 108 là bệnh viện hạng đặc biệt Quốc gia, đồng thời là Viện Nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng. Trung tâm Đột quy được thành lập từ năm 2002, có chức năng cấp cứu, điều trị đột quy; tư vấn điều trị dự phòng đột quy, nghiên cứu khoa học và đào tạo chuyên ngành đột quy, cập nhật điều trị đột quy trong cả nước với khu vực và với các trung tâm đột quy trên thế giới. Phối hợp chặt chẽ với các chuyên khoa như chẩn đoán hình ảnh, can thiệp mạch, phẫu thuật thần kinh, phục hồi chức năng trong việc tìm nguyên nhân, điều trị và xử trí các biến chứng thần kinh. Vì vậy, đảm bảo được sự tin cậy trong chẩn đoán và xử trí NMN cấp. Trung tâm Đột quy não được biên chế 50 giường bệnh, có nhiệm vụ thu dung trung bình 1200-1300 bệnh nhân/năm, là một điều kiện thuận lợi cho việc hoàn thành số liệu nghiên cứu.

2.8. Sai số và các biện pháp khống chế sai số

- Sai số ngẫu nhiên: do cỡ mẫu không đủ lớn, khắc phục bằng đảm bảo cỡ mẫu đủ lớn.

- Sai lệch chọn, sai lệch thông tin: liên quan đến đối tượng nghiên cứu không đồng nhất (tuổi, mức độ tổn thương thần kinh; điều trị khác nhau...), khắc phục:

+ Ghép cặp đối tượng nghiên cứu theo các tiêu chí tuổi, mức độ nặng của khiếm khuyết thần kinh và thời gian bị bệnh.

+ Trực tiếp thực hiện, giám sát việc thu thập thông tin và đánh giá bệnh nhân hàng ngày.

- + Kiểm soát các yếu tố nhiễu trong quá trình ghi/đo REG.
- + Tuân thủ quy trình lựa chọn và điều trị: Cả hai nhóm đều được điều trị như nhau theo phác đồ NMN cấp của Bệnh viện TWQĐ 108.
- + Phân tích tầng.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng y đức Bệnh viện TWQĐ 108 và được sự chấp thuận của người bệnh.
- Từ trị liệu được thế giới áp dụng từ những năm 60, ở Việt Nam từ những năm 80 của thế kỷ 20, được Bộ Y tế cho phép lưu hành các sản phẩm từ trong toàn ngành y tế từ tháng 11 năm 1991.
- Việc lựa chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu hoàn toàn ngẫu nhiên. Bệnh nhân ở cả hai nhóm nghiên cứu đều được đảm bảo đầy đủ chế độ điều trị Nội khoa theo phác đồ nhồi máu não cấp và tập luyện phục hồi chức năng nên đảm bảo được về mặt y học cũng như quyền lợi của người bệnh.
- Các nghiên cứu trước cho thấy từ trường điều trị trên vùng đầu mặt với liều 40-100mT, tần số 50Hz là an toàn với người bệnh.
- Các thông tin thu thập chỉ phục vụ cho mục đích điều trị cho người bệnh, không phục vụ cho mục đích cá nhân nào khác.

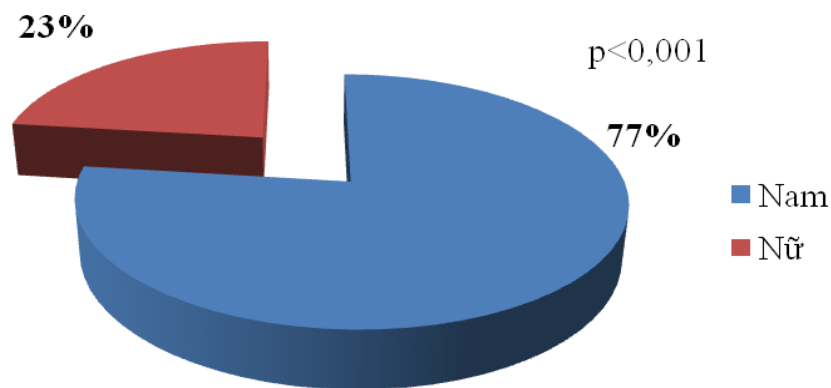
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. 1. Sự phân bố tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu.

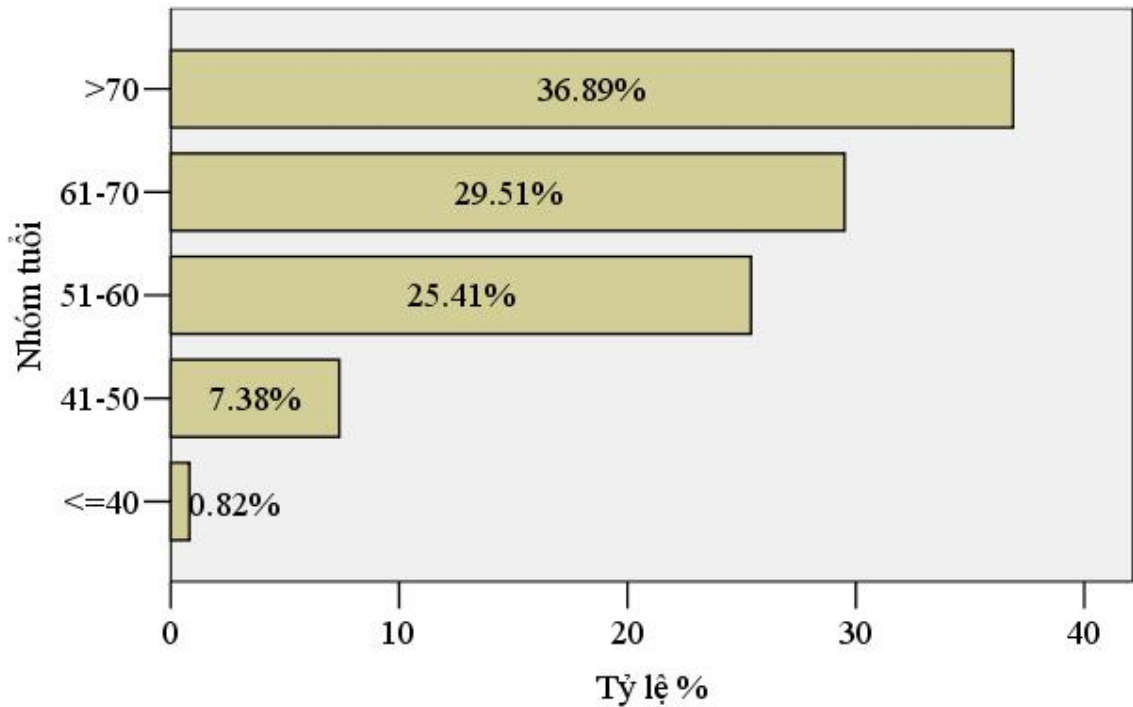
Đặc điểm		Nhóm can thiệp		Nhóm chứng		p
		n	%	n	%	
Giới	Nam	43	70,49	51	83,61	0,13
	Nữ	18	29,51	10	16,39	
Tuổi (Năm; $\bar{x}\pm SD$)		66,16 \pm 10,64		65,69 \pm 10,27		0,78
		65,93 \pm 10,42				



Biểu đồ 3. 1. Sự phân bố giới tính

Tỷ lệ nam giới chiếm 77%, cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ nữ giới (23%), $p < 0,001$. Tỷ lệ mắc bệnh nam/nữ xấp xỉ 3/1.

Không có sự khác biệt về phân bố giới tính ($p = 0,13$) cũng như độ tuổi ($p = 0,78$) giữa hai nhóm. Tuổi trung bình bị NMN là 65,93 \pm 10,42.



Biểu đồ 3. 2. Sự phân bố theo tuổi của đối tượng nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm đa số (66,40%); 51-60 chiếm 25,41%; thấp nhất là nhóm tuổi dưới 40 (0,82%), $p < 0,001$.

Bảng 3. 2. Tiền sử tăng huyết áp và đái tháo đường của đối tượng nghiên cứu.

Tiền sử	Tăng huyết áp		p	Đái tháo đường		p
	Có	Không		Có	Không	
Nhóm can thiệp (n)	44	17	0,53	13	48	0,4
Nhóm chứng (n)	47	14		17	44	
Tổng	91	31		30	92	

Trong số 122 đối tượng nghiên cứu thì 91/122 (74,6%) có tiền sử tăng huyết áp trong đó 1/91 (1,6%) không điều trị; 30/122 (24,6%) có tiền sử đái

thảo đường tít 2. Không có sự khác biệt về sự phân bố yếu tố tiền sử tăng huyết áp và đái tháo đường ở hai nhóm.

Bảng 3. 3. Tình trạng khiếm khuyết chức năng thần kinh khi nhập viện của đối tượng nghiên cứu.

Khiếm khuyết thần kinh	Nhóm can thiệp (n=61)	Nhóm chứng (n=61)	p
NIHSS ₀ (điểm)	8,98±3,76	8,16±4,53	0,8
Sức cơ tay (bậc)	1,6±1,54	2,02±1,50	0,5
Sức cơ chân (bậc)	2,02±1,18	2,47±1,21	0,33

Điểm NIHSS trung bình lúc vào viện (NIHSS₀) là 8,57 ± 3,83, tương ứng mức độ khiếm khuyết thần kinh ở mức trung bình; sức cơ tay trung bình là 1,81±1,53 và sức cơ chân là 2,24±1,21 bậc.

Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về mức độ khiếm khuyết thần kinh khi nhập viện, p > 0,05.

Bảng 3.4. Bán cầu tổn thương và vị trí tổn thương.

	Bán cầu tổn thương (n=122)		Động mạch tổn thương (n=122)		
	Phải	Trái	Não trước	Não giữa	Não sau
Nhóm can thiệp	30	31	2	54	5
Nhóm chứng	27	34	5	49	7
Tổng (%)	57 (46,7)	65 (53,3)	7 (5,7)	103 (84,4)	12 (9,8)
p	0,59		0,21		

Xác suất gặp tổn thương bán cầu phải và bán cầu trái là như nhau (46,7% và 53,3%; p=0,47). Sự phân bố bán cầu tổn thương ở hai nhóm không có sự khác biệt, p=0,59.

Tổn thương khu vực cấp máu động mạch não giữa chiếm tỷ lệ cao nhất (84,4%), trong đó 88/103 (85,44%) tổn thương khu vực nhân xám trung ương và bao trong, vùng vỏ não chiếm 15/103 (14,56%), p<0,001. Sự phân bố theo

khu vực cấp máu của động mạch não không có sự khác biệt giữa hai nhóm, $p=0,21$.

Bảng 3. 5. Mức độ tổn thương của nhu mô não trên chẩn đoán hình ảnh.

Mức độ tổn thương	Ổ nhỏ	Ổ vừa	Diện rộng	p
Nhóm can thiệp (n=61)	45	2	4	0,10
Nhóm chứng (n=61)	43	7	1	
Tổng (%)	88 (86,3)	9 (8,8)	5 (4,9)	

102/122 bệnh nhân có thể xác định kích thước tổn thương tương đối rõ trên chẩn đoán hình ảnh, trong đó phần lớn bệnh nhân có mức độ tổn thương nhu mô não nhỏ (86,3%). Tổn thương não diện rộng chiếm tỷ lệ 4,9%; vừa là 8,8%, $p<0,001$.

Không có sự khác biệt về sự phân bố mức độ tổn thương giữa hai nhóm.

Bảng 3. 6. Đặc điểm nồng độ hs-CRP₀, glucose, cholesterol, triglycerid và tỷ lệ BCTT máu ngoại vi của đối tượng nghiên cứu

	Nhóm can thiệp ($\bar{x} \pm SD$)	Nhóm chứng ($\bar{x} \pm SD$)	p	Trung bình ($\bar{x} \pm SD$)
BC trung tính (%)	64,38±10,30	66,68±8,41	0,20	65,23 ± 9,57
hs-CRP ₀ (mg/l)	6,38±11,08	5,83±8,09	0,77	6,57±9,97
Cholesterol (mmol/l)	5,16±0,97	5,35±1,52	0,41	5,25±1,26
Triglycerid (mmol/l)	2,24±1,74	2,90±4,91	0,32	2,56±3,66
Glucose (mmol/l)	6,86±2,52	7,92±4,10	0,1	7,36 ± 3,41
NIHSS ₀	8,57±3,83			

Không có sự khác biệt về các chỉ số xét nghiệm máu ở hai nhóm tại thời điểm nghiên cứu với $p > 0,05$.

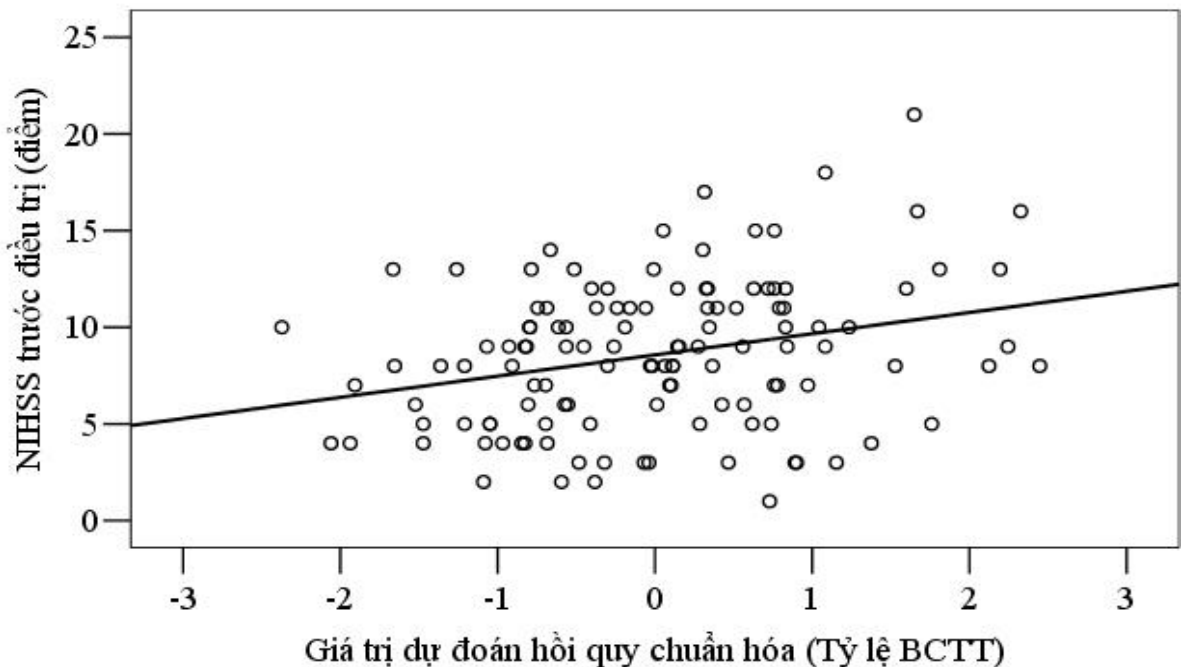
Cholesterol máu trung bình là 5,25±1,26 mmol/l, triglycerid trung bình là 2,56±3,66 mmol/l, không thực sự tăng khi chọn điểm cắt là 5,2 với

cholesterol ($p=0,67$) và 2,3 với triglycerid ($p=0,06$). Đường máu lúc nhập viện trung bình là $7,36 \pm 3,41$ mmol/l, mức độ tăng trung bình.

Điểm NIHSS₀ trung bình của đối tượng nghiên cứu là 8,57. Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính trung bình là $65,23 \pm 9,57$ (%); có mối tương quan thuận chặt với khiếm khuyết thần kinh khi nhập viện, $r = 0,92$ ($p<0,001$). Với hệ số hồi quy $\beta = 0,13$ ($p<0,001$), phương trình thể hiện mối quan hệ giữa tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính và NIHSS lúc vào viện được viết như sau:

$$\text{NIHSS}_0 = 0,13 \times \text{Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính}$$

Nồng độ hs-CRP₀ trung bình là $6,57 \pm 9,97$ (mg/l), ngày $3,93 \pm 1,44$ sau khởi phát NMN. Với nồng độ hs-CRP trên 0,5mg/l (5mg/dl) cho thấy có mối tương quan thuận yếu giữa hs-CRP₀ và NIHSS₀, với $r = 0,2$; $p=0,036$.



Biểu đồ 3.3. Đường biểu diễn mối quan hệ tuyến tính giữa tỷ lệ bạch cầu trung tính với điểm NIHSS trước điều trị.

Đồ thị cho thấy có mối tương quan tuyến tính chặt giữa tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính với điểm NIHSS trước điều trị, hệ số tương quan $R = 0,925$; $R^2 = 0,856$.

Bảng 3.7. Thời điểm can thiệp từ trường

	Số lượng	Tỷ lệ %	p	Trung bình
Trước 72 giờ	43	70,49	0,001	3,2±1,28 (ngày)
Sau 72 giờ	18	29,51		
Tổng	61	100		

70,49% bệnh nhân được can thiệp từ trường trước 72 giờ; 29,51% bệnh nhân được can thiệp sau 72 giờ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Thời điểm can thiệp từ trường trung bình là 3,2±1,28 ngày đầu sau khởi phát NMN.

3.2. Sự cải thiện tuần hoàn não dưới tác động của từ trường

3.2.1. Đặc điểm lưu huyết não ở bệnh nhân NMN cấp

Bảng 3. 8. Đặc điểm các chỉ số lưu huyết giữa hai bán cầu trong tổn thương nhồi máu não cấp.

Chỉ số REG (n = 122)	Bán cầu lành	Bán cầu tổn thương	p
Biên độ (p.m)	1,04 ± 0,43	1,09 ± 0,42	0,08
Thời gian đỉnh (ms)	170,92 ± 44,81	172,08 ± 44,16	0,70
Chỉ số độ dốc (p.m/s)	12,4 ± 6,11	13,00 ± 6,50	0,17
α/T (%)	22,78 ± 5,57	23,04 ± 5,35	0,53
ABF (%/phút)	29,90 ± 15,41	31,97 ± 18,45	0,05
V (ml/phút)	231,03 ± 92,17	225,00 ± 81,39	0,39

Có xu hướng giảm tưới máu bên bán cầu tổn thương so với bán cầu lành (225ml/phút so với 231,03ml/phút). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Bảng 3.9. Liên quan giữa huyết áp trung bình và diện tích tổn thương.

Tổn thương	Nhỏ (n=88)	Vừa (n=9)	Rộng (n=5)
HA _{tb} (mmHg)	99,21 ± 12,67	87,04 ± 8,89	101,33 ± 11,69
p	0,019		

Trong tổn thương não diện rộng và nhỏ huyết áp trung bình (HA_{tb}) có xu hướng cao tăng cao hơn so với tổn thương mức độ vừa. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.10. Đặc điểm diện tích tổn thương và tiền sử THA, ĐTĐ.

Tổn thương (n = 102)	Tăng huyết áp		Đái tháo đường	
	Có	Không	Có	Không
Nhỏ (n=88)	70	18	25	63
Vừa (n=9)	5	4	2	7
Rộng (n=5)	4	1	0	5
p	0,04		0,12	

Trong tổn thương ổ nhỏ, tần suất gặp bệnh nhân có tiền sử THA và ĐTĐ chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là: 70/88 (79,55%); 25/88 (28,41%). 4/5 (80%) trường hợp tổn thương diện rộng có tiền sử THA.

Bảng 3. 11. Đặc điểm lưu huyết não giữa hai bán cầu trên đối tượng có tiền sử THA.

Chỉ số REG	Tăng huyết áp (n=91)		p
	Bán cầu lành	Bán cầu tổn thương	
Biên độ REG (p.m)	1,03 ± 0,45	1,09 ± 0,43	0,14
Thời gian đỉnh (ms)	161,64 ± 44,10	164,26 ± 43,64	0,49
Chỉ số độ dốc (p.m/s)	12,83 ± 6,66	13,52 ± 7,03	0,20
α/T (%)	22,23 ± 5,96	22,50 ± 5,41	0,6
ABF (%/phút)	30,76 ± 16,52	33,14 ± 20,15	0,08
V (ml/phút)	246,09 ± 99,32	236,96 ± 84,37	0,32

Trên đối tượng có tiền sử THA, tưới máu não có xu hướng giảm bên bán cầu tổn thương so với bán cầu lành với lưu lượng máu qua bán cầu thấp hơn so với bán cầu lành (236,96 ml/phút so với 246,09ml/phút, p=0,32).

Bảng 3.12. Đặc điểm lưu huyết não giữa hai bán cầu trên đối tượng có tiền sử ĐTĐ.

Chỉ số REG	Đái tháo đường type 2 (n=30)		p
	Bán cầu lành	Bán cầu tổn thương	
Biên độ REG (p.m)	1,05 ± 0,37	1,05 ± 0,37	0,79
Thời gian đỉnh (ms)	163,67 ± 45,54	160,67 ± 40,44	0,42
Chỉ số độ dốc (p.m/s)	12,55 ± 5,46	13,06 ± 5,24	0,56
α/T (%)	23,53 ± 5,01	23,08 ± 4,93	0,39
ABF (%/phút)	28,32 ± 11,27	29,35 ± 12,17	0,58
V (ml/phút)	218,61 ± 68,26	222,17 ± 64,25	0,64

Nhóm bệnh nhân có tiền sử ĐTĐ: không có sự chênh lệch về chỉ số REG giữa hai bên bán cầu.

Bảng 3.13. Đặc điểm sóng phụ hai bên bán cầu.

Bán cầu (n = 122)	Đặc điểm sóng phụ			p
	Có, rõ	Có, mờ	Không có	
Bán cầu lành (n)	16 (13,11%)	53 (43,44%)	53 (43,44%)	0,089
Bán cầu tổn thương (n)	10 (8,12%)	64 (52,46%)	48 (39,34%)	

Bên bán cầu lành, đặc điểm sóng phụ có xu hướng trong tình trạng tốt hơn so với bán cầu tổn thương. Tuy nhiên không có sự chênh lệch có ý nghĩa về đặc điểm sóng phụ giữa hai bên bán cầu, $p > 0,05$.

Bảng 3. 14. Đặc điểm hình dạng sóng giữa hai bán cầu.

Hình dạng sóng (n = 122)		Bán cầu lành		Bán cầu tổn thương		p
		n	%	n	%	
Đốc lên	Nhanh	103	84,43	104	85,25	0,8
	Chậm	19	15,57	18	14,75	
Đỉnh sóng	Nhọn	72	59,02	67	54,92	0,62
	Tù	50	40,98	55	45,08	

Không có sự khác biệt về đốc lên và hình dạng đỉnh sóng giữa hai bán cầu.

3.2.2. Sự cải thiện các chỉ số lưu huyết não sau điều trị ở hai nhóm

Bảng 3. 15. Đặc điểm các chỉ số REG trước điều trị ở hai nhóm.

Chỉ số REG	Nhóm can thiệp (n=61)	Nhóm chứng (n=61)	p
Biên độ (p.m)	1,13 ± 0,46	1,05 ± 0,38	0,28
Thời gian đỉnh (ms)	174,08 ± 46,32	170,08 ± 42,19	0,62
Chỉ số độ dốc (p.m/s)	13,3 ± 6,79	12,67 ± 6,24	0,6
α/T (%)	23,70 ± 4,69	22,37 ± 5,91	0,17
ABF (%/phút)	32,88 ± 20,40	31,06 ± 16,40	0,58
V (ml/phút)	210,62 ± 64,06	239,38 ± 94,00	0,051

Không có sự khác biệt về các chỉ số REG giữa hai nhóm trước điều trị.

Bảng 3.16. Đặc điểm sóng phụ ở hai nhóm trước điều trị.

Sóng phụ	Nhóm can thiệp (n = 61)	Nhóm chứng (n = 61)
Có, rõ (n)	4	6
Có, mờ (n)	31	33
Không có (n)	26	22
p	0,67	

Không có sự khác biệt về đặc điểm sóng phụ ở hai nhóm trước điều trị.

Bảng 3.17. Đặc điểm dốc lên và đỉnh sóng ở hai nhóm trước điều trị.

Nhóm	Dốc lên		Đỉnh sóng	
	Nhanh	Chậm	Nhọn	Tù
Can thiệp (n=61)	42	19	35	26
Chứng (n=61)	41	20	26	29
p	0,84		0,58	

Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về đặc điểm dốc lên và đỉnh sóng REG trước điều trị, $p > 0,05$.

Bảng 3. 18. Sự cải thiện các chỉ số lưu huyết ở hai nhóm sau điều trị.

Chỉ số REG		Nhóm can thiệp (n = 61)	Nhóm chứng (n = 61)
Biên độ sóng REG (p.m)	Trước	1,13±0,45	1,05±0,38
	Sau	1,06±0,40	1,02±0,43
	p	0,105	0,42
Thời gian đỉnh (ms)	Trước	174,08±46,32	170,08±42,19
	Sau	153,70±52,93	158,26±43,11
	p	<0,001	0,056
Chỉ số độ dốc (p.m/giây)	Trước	13,20±6,79	12,67±6,24
	Sau	13,49±6,54	12,51±5,46
	p	0,776	0,79
α/T (%)	Trước	23,70±4,69	22,38±5,91
	Sau	20,38±5,10	20,91±5,06
	p	<0,001	0,046
ABF (%/phút)	Trước	32,89±20,40	31,06±16,4
	Sau	33,73±16,47	30,13±14,07
	p	0,645	0,54
V (ml/phút)	Trước	210,62±64,06	239,38±94,00
	Sau	253,36±106,37	244,76±113,57
	p	<0,001	0,69

Nhóm can thiệp: Thời gian đỉnh, chỉ số α/T giảm có ý nghĩa; lưu lượng tuần hoàn tăng 20,29% sau điều trị so với trước điều trị (từ 210,62ml/p lên 253,36ml/p, $p<0,001$).

Nhóm chứng: Chỉ số α/T giảm có ý nghĩa sau điều trị so với trước điều trị. Lưu lượng tuần hoàn tăng 2,25% sau so với trước điều trị (từ 239,38ml/p lên 244,76ml/p, $p=0,69$).

Bảng 3. 19. Sự xuất hiện sóng phụ ở hai nhóm sau điều trị.

Sóng phụ		Nhóm can thiệp (n = 61)	Nhóm chứng (n = 61)
Có, rõ	n	26	11
	%	42,6	18,0
Có, mờ	n	24	35
	%	39,3	57,4
Không có	n	11	15
	%	18,0	24,6
p		0,013	

Tỷ lệ sóng phụ xuất hiện rõ ở nhóm can thiệp là 42,6% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (18,0%), $p=0,013$.

Bảng 3. 20. Đặc điểm dốc lên và đỉnh sóng ở hai nhóm sau điều trị.

Hình thái sóng REG		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng
Đỉnh sóng	Nhọn	52 (85,2%)	40 (65,6%)
	Tù	9 (14,8%)	21 (34,4%)
	p	0,034	
Dốc lên	Nhanh	53 (86,9%)	51 (83,6%)
	Chậm	8 (13,1%)	10 (16,4%)
	p	0,61	

Ở cả hai nhóm, sóng REG có dạng đỉnh dạng nhọn và dốc lên nhanh chiếm ưu thế sau điều trị, lần lượt là 65%-85% và 83%-87%.

Đỉnh sóng dạng nhọn chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng: 85,2% so với 65,6%; $p = 0,034$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm về đặc điểm dốc lên của sóng REG, $p = 0,61$.

Bảng 3. 21. Độ lớn của từ trường và sự cải thiện các chỉ số REG.

Độ lớn của từ trường		40mT (n=29)	80mT (n=32)
Biên độ sóng REG (p.m)	Trước	1,16±0,45	1,11±0,47
	Sau	1,13±0,40	1,00±0,38
	p	0,546	0,126
Thời gian đỉnh (ms)	Trước	173,76±47,55	174,38±45,93
	Sau	152,38±50,37	154,81±55,94
	p	0,003	0,008
Chỉ số độ dốc (p.m/giây)	Trước	14,23±8,26	12,45±5,11
	Sau	14,58±7,41	12,45±5,57
	p	0,75	0,95
α/T (%)	Trước	23,96±4,73	23,47±4,73
	Sau	20,80±4,99	19,99±5,24
	p	<0,001	<0,001
ABF (%/phút)	Trước	34,67±25,77	31,27±14,14
	Sau	34,87±18,27	32,69±14,87
	p	0,95	0,53
V (ml/phút)	Trước	207,98±59,28	213,01±68,97
	Sau	245,74±102,32	260,26±111,09
	p	0,014	0,003

Thời gian đỉnh, chỉ số α/T đều giảm có ý nghĩa; thể tích máu lưu thông qua bán cầu tăng có ý nghĩa sau điều trị so với trước điều trị ở cả hai mức 40mT và 80mT. Lưu lượng máu qua bán cầu xu hướng tăng cao hơn ở nhóm 80mT so với 40mT (47,25ml/phút so với 37,76ml/phút, $p=0,65$).

Không có sự khác biệt về các chỉ số lưu huyết não giữa hai nhóm cường độ từ trường.

Bảng 3. 22. Sự xuất hiện sóng phụ và độ lớn của từ trường

Độ lớn của từ trường		40mT (n = 29)	80mT (n = 32)
Có, rõ	n	10	16
	%	34,5	50,0
Có, mờ	n	15	9
	%	51,7	28,1
Không có	n	4	7
	%	13,8	21,9
p		0,17	

Tỷ lệ có sóng phụ từ 78,1-86,2% sau điều trị. Sóng phụ xuất hiện rõ ở nhóm cảm ứng từ 80mT là 50% xu hướng cao hơn so với nhóm 40mT (31,3%). Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p = 0,17$.

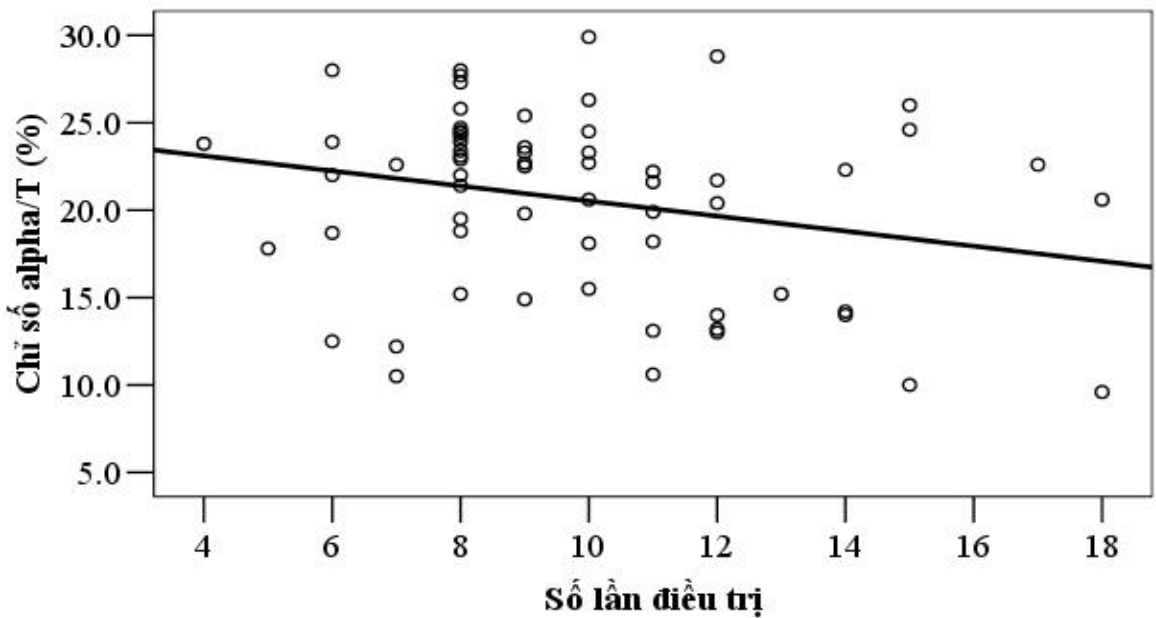
Bảng 3. 23. Đặc điểm dốc lên, đỉnh sóng REG và độ lớn của từ trường.

Độ lớn của từ trường		40mT	80mT
Đỉnh sóng	Nhọn	26 (89,7%)	26 (81,2%)
	Tù	3 (10,3%)	6 (18,8%)
	p	0,355	
Dốc lên	Nhanh	26 (89,7%)	27 (84,4%)
	Chậm	3 (10,3%)	5 (15,6%)
	p	0,54	

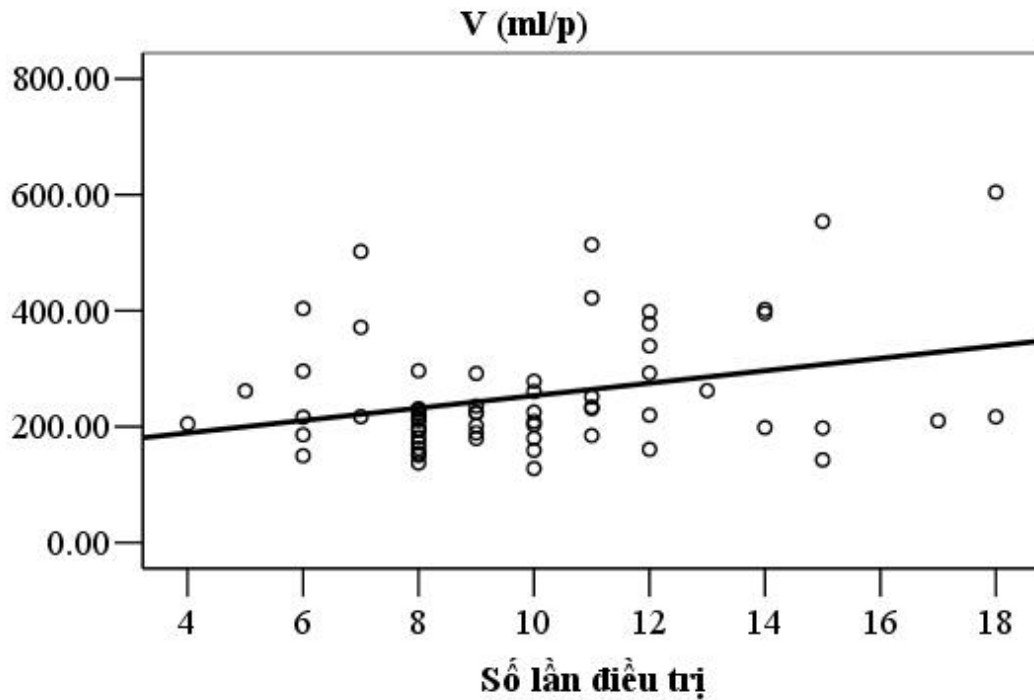
Dốc lên nhanh chiếm tỷ lệ chủ yếu 84-89% và đỉnh sóng dạng nhọn chiếm 81-89% ở cả hai nhóm có cảm ứng từ 40mT và 80mT. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm, $p > 0,05$.

Bảng 3. 24. Tương quan giữa số lần điều trị với α/T và thể tích máu qua bán cầu ở nhóm can thiệp.

	α/T (%)	V (ml/p)
Trung bình \pm Độ lệch	$20,38 \pm 5,10$	$253,36 \pm 106,37$
Số lần điều trị (lần)	$9,8 \pm 3,11$	
Hệ số tương quan	-0,27 (p = 0,017)	0,33 (p = 0,005)
Hằng số hồi quy α	24,76 (p < 0,001)	143,99 (p = 0,002)
Hệ số hồi quy β	-0,447 (p = 0,034)	11,16 (p = 0,01)



Biểu đồ 3. 4. Đường biểu diễn mối tương quan tuyến tính giữa chỉ số α/T và số lần điều trị từ trường.



Biểu đồ 3. 5. Đường biểu diễn quan hệ tuyến tính giữa V (ml/p) và số lần điều trị từ trường.

Có mối tương quan thuận, trung bình giữa số lần điều trị và thể tích máu tuần hoàn qua bán cầu với hệ số tương quan pearson $r = 0,33$; $p = 0,005$. Phương trình hồi quy tuyến tính thể hiện mối quan hệ giữa V (ml/p) và số lần điều trị từ trường được viết như sau:

$$V(\text{ml/p}) = 143,99 + 11,16 \times \text{Số lần điều trị.}$$

Có mối tương quan nghịch, yếu giữa số lần điều trị và chỉ số α/T , hệ số tương quan pearson $r = -0,27$; $p = 0,017$. Phương trình hồi quy tuyến tính giữa hai biến được biểu diễn như sau:

$$\alpha/T = 24,76 - 0,447 \times \text{Số lần điều trị.}$$

Bảng 3. 25. Sự cải thiện các chỉ số REG trước - sau điều trị và thời điểm can thiệp từ trường.

Thời điểm can thiệp		Trước 72 giờ (n=43)	Sau 72 giờ (n=18)
Biên độ sóng REG (p.m)	Trước	1,16±0,49	1,07±0,36
	Sau	1,07±0,43	1,05±0,30
	p	0,095	0,736
Thời gian đình (ms)	Trước	173,74±50,71	174,89±34,88
	Sau	148,00±52,56	167,33±52,78
	p	<0,001	0,338
Chỉ số độ dốc (p.m/giây)	Trước	13,54±7,55	12,73±4,63
	Sau	13,61±7,17	13,20±4,86
	p	0,926	0,727
α/T (%)	Trước	24,05±4,68	22,88±4,76
	Sau	20,05±5,02	21,17±5,33
	p	<0,001	0,034
ABF (%/phút)	Trước	33,73±23,17	30,86±11,69
	Sau	34,20±17,70	32,59±13,46
	p	0,84	0,534
V (ml/phút)	Trước	205,69±58,84	222,40±75,63
	Sau	257,77±110,03	243,81±99,29
	p	<0,001	0,265

Nhóm được can thiệp từ trường trước 72 giờ có sự cải thiện các chỉ số REG sau điều trị tốt hơn so với trước điều trị: Thời gian đình giảm, α/T giảm và lưu lượng tuần hoàn (ml/p) tăng 25,32%; $p < 0,001$.

Nhóm can thiệp từ trường sau 72 giờ có sự cải thiện các chỉ số REG sau so với trước điều trị không rõ rệt, chỉ có chỉ số α/T giảm có ý nghĩa; lưu lượng tuần hoàn có tăng 9,63% nhưng không có ý nghĩa với $p=0,265$.

Bảng 3. 26. Đặc điểm hình dạng sóng trước - sau điều trị và thời điểm can thiệp từ trường.

Hình thái sóng REG		Trước 72 giờ (n=43)		Sau 72 giờ (n=18)	
		Trước	Sau	Trước	Sau
Sóng phụ	Có (n)	24	36	11	14
	Không (n)	19	7	7	4
	p	0,002		0,25	
Đốc lên	Nhanh (n)	29	38	13	15
	Chậm (n)	14	5	5	3
	p	0,012		0,62	
Đỉnh sóng	Nhọn (n)	24	35	11	17
	Tù (n)	19	8	7	1
	p	0,013		0,031	

Nhóm được can thiệp từ trường trong vòng 72 giờ đầu có sự cải thiện rõ sau điều trị so với trước điều trị trên cả 3 chỉ số: đặc điểm sóng phụ, đốc lên và đỉnh sóng với $p < 0,05$. Nhóm can thiệp sau 72 giờ mức độ cải thiện chưa rõ rệt.

Bảng 3.27. Sự cải thiện REG trên đối tượng có tiền sử THA

THA		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=31)	REG tốt lên (n= 22)	12 (54,45%)	10 (45,5%)	0,64
	REG không cải thiện (n=9)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
Có (n=91)	REG tốt lên (n= 51)	32 (62,7%)	19 (37,3%)	0,002
	REG không cải thiện (n=40)	12 (30,0%)	28 (70,0%)	
	OR	3,93 (95%CI[1,63-9,50])		

Nhóm đối tượng có tiền sử THA, REG cải thiện tốt hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng, với OR = 3,93; $p = 0,002$.

Bảng 3.28. Sự cải thiện REG trên đối tượng có tiền sử ĐTD

Đái tháo đường		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=92)	REG tốt lên (n= 54)	34 (70,8%)	20 (45,5%)	0,014
	REG không cải thiện (n=38)	14 (29,2%)	24 (54,5%)	
Có (n=30)	REG tốt lên (n= 19)	10 (76,9%)	9 (52,9%)	0,17
	REG không cải thiện (n=11)	3 (23,1%)	8 (47,1%)	
	p	0,05	0,81	

Trên nhóm đối tượng có tiền sử ĐTD, ở nhóm can thiệp, tỷ lệ có sự cải thiện tốt sóng REG là 76,9% cao hơn tỷ lệ không có cải thiện sóng REG 23,1%, nhưng chưa có ý nghĩa nhiều về thống kê với $p=0,05$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về sự cải thiện REG giữa hai nhóm trên đối tượng có tiền sử ĐTD, $p=0,17$.

3.3. Sự phục hồi thần kinh sau điều trị ở hai nhóm

Thời điểm lượng giá NIHSS sau điều trị ($NIHSS_1$): $13,93 \pm 3,97$ (ngày) sau khởi phát NMN.

Bảng 3. 29. Sự phục hồi thần kinh ở hai nhóm sau điều trị.

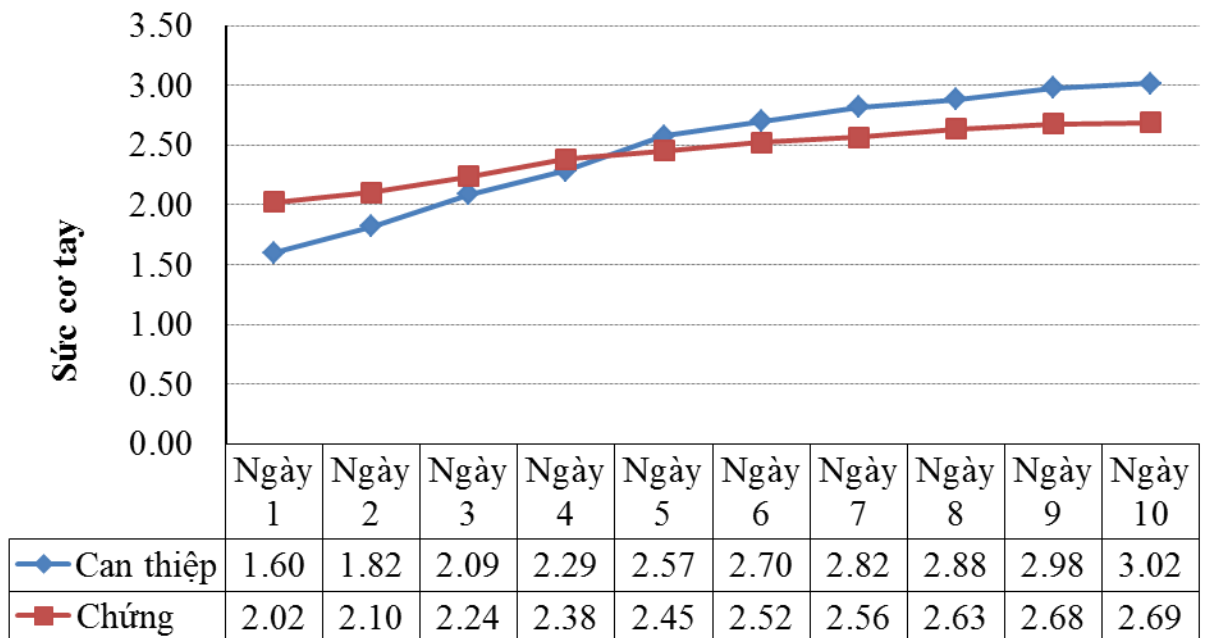
Chỉ số thần kinh	Nhóm can thiệp (n=61)	Nhóm chứng (n=61)	p
NIHSS (điểm)	$4,92 \pm 3,70$	$6,41 \pm 4,37$	0,04
Sức cơ tay (bậc)	$3,08 \pm 1,35$	$2,72 \pm 1,52$	0,17
Sức cơ chân (bậc)	$3,43 \pm 1,01$	$3,07 \pm 1,21$	0,07

Điểm NIHSS trung bình sau điều trị thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng (4,92 điểm so với 6,37 điểm, $p=0,04$). Sức cơ tay và sức cơ chân có xu hướng cao hơn ở nhóm có can thiệp từ trước, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê, $p>0,05$.

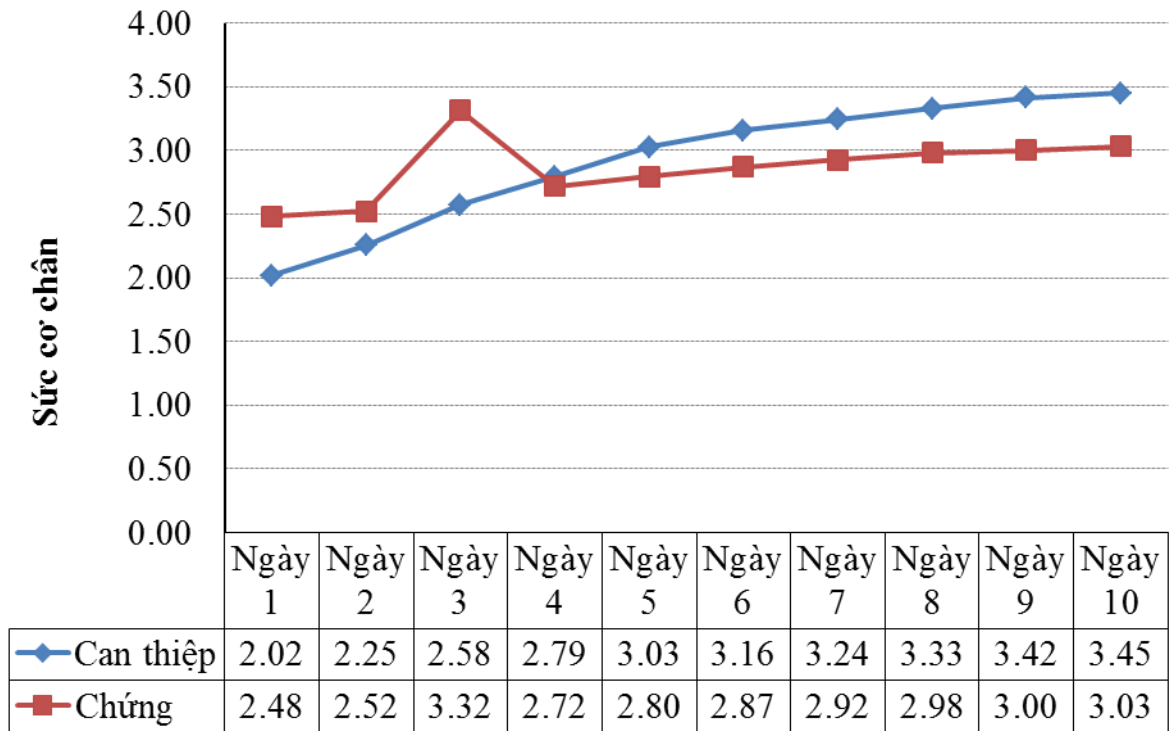
Bảng 3. 30. Mức độ cải thiện các chỉ số thần kinh ở hai nhóm sau điều trị.

	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
NIHSS giảm (điểm)	4,06 ± 2,06	1,75 ± 1,52	< 0,001
Sức cơ tay tăng (bậc)	1,48 ± 0,99	0,69 ± 0,74	
Sức cơ chân tăng (bậc)	1,41 ± 0,69	0,60 ± 0,56	

Sau liệu trình điều trị, mức độ cải thiện của các chỉ số thần kinh ở nhóm can thiệp tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng với điểm NIHSS giảm trung bình 4,06 điểm; sức cơ tay tăng trung bình 1,48 bậc; sức cơ chân tăng trung bình 1,41 bậc so với 1,75; 0,69 và 0,6; $p < 0,001$.

**Biểu đồ 3. 6.** Tiến triển sức cơ tay ở hai nhóm.

Sự hồi phục sức cơ tay nhóm can thiệp tiến bộ lên từng ngày, tuy nhiên chưa có sự khác biệt rõ rệt so với nhóm chứng.



Biểu đồ 3. 7. Tiến triển sức cơ chân ở hai nhóm.

Sự tiến triển sức cơ chân nhóm can thiệp có chiều hướng phục hồi tốt hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p = 0,07$.

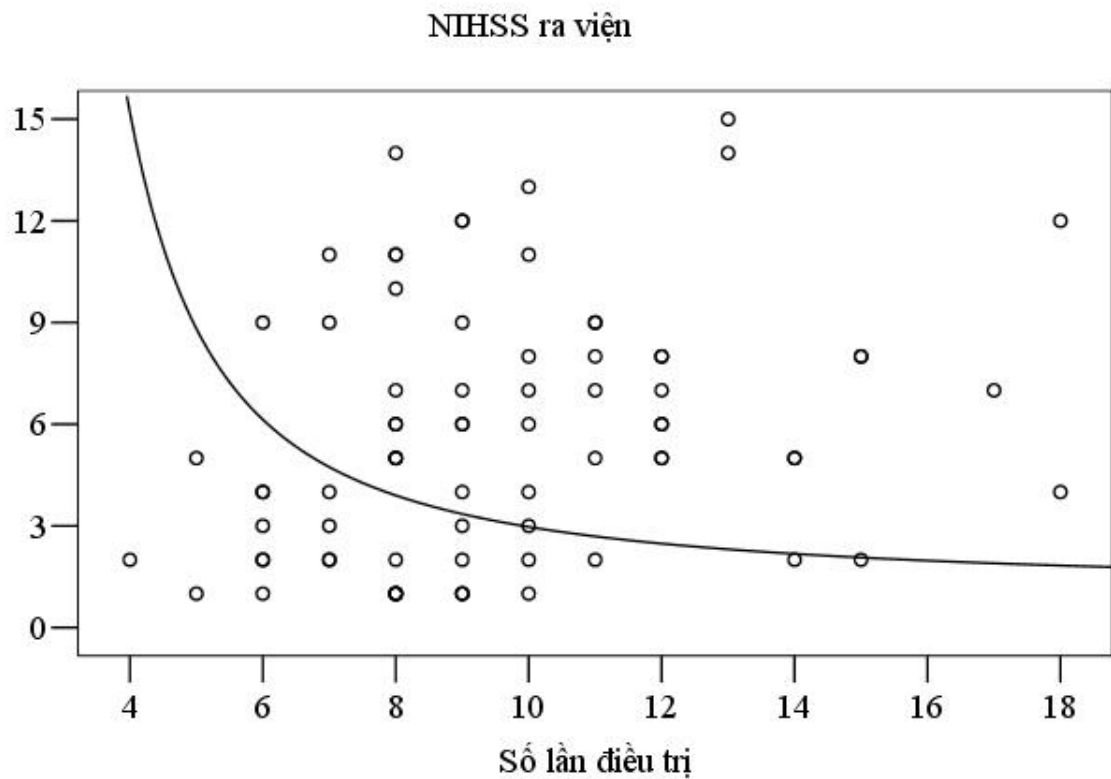
Bảng 3. 31. Sự cải thiện các chỉ số thần kinh và độ lớn của từ trường.

Độ lớn của từ trường	40mT (n=29)	80mT (n=32)	p
NIHSS giảm (điểm)	4,00 ± 2,05	4,12 ± 2,11	0,81
Sức cơ tay tăng (bậc)	1,58 ± 0,89	1,39 ± 1,09	0,46
Sức cơ chân tăng (bậc)	1,37 ± 0,92	1,45 ± 0,75	0,66

Mức độ cải thiện của các chỉ số thần kinh ở nhóm 80mT có xu hướng nhỉnh hơn so với nhóm 40mT, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. 32. Số lần điều trị từ trường và sự phục hồi thần kinh.

	Trung bình \pm Độ lệch	p
Số lần điều trị (lần)	9,8 \pm 3,11	
NIHSS ₁ (điểm)	4,92 \pm 3,7	
R	0,37	0,005
Hệ số hồi quy beta β (1/Số lần điều trị)	-8,575	
Hằng số hồi quy α	2,351	<0,001

**Biểu đồ 3.8.** Đồ thị biểu diễn mối quan hệ giữa NIHSS₁ và số lần điều trị từ trường.

Giữa số lần điều trị từ trường và NIHSS thời điểm ra viện (NIHSS₁) có quan hệ tương quan trung bình yếu với hệ số tương quan $R = 0,37$ ($p=0,005$). Phương trình hồi quy thể hiện quan hệ giữa hai biến được viết như sau với điều kiện NIHSS₁ khác không:

$$\text{Ln}(\text{NIHSS}_1) = 2,351 - 8,575/\text{Số lần điều trị}$$

Bảng 3. 33. Kích thước tổn thương và sự phục hồi thần kinh.

Kích thước tổn thương	NIHSS (điểm)	
	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng
Nhỏ	4,49 ± 3,53	6,47 ± 3,72
Vừa	3,50 ± 3,53	8,29 ± 6,77
Rộng	11,00 ± 2,16	15,00 ± 2,58
p	0,002	

Với mọi kích thước tổn thương, điểm NIHSS thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng. Sự khác biệt chủ yếu ở nhóm nhỏ và vừa so với diện rộng.

Bảng 3. 34. Sự phục hồi thần kinh và khu vực tổn thương.

Phục hồi thần kinh		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng
ĐM não giữa (n=103)	Tốt (n)	36	26
	Trung bình - Kém (n)	18	23
	p	0,014	0,67
p (giữa hai nhóm)		0,08	
ĐM não trước và não sau (n=19)	Tốt (n)	6	6
	Trung bình - Kém (n)	1	6
	p	0,06	1
p (giữa hai nhóm)		0,16	

Trong nhóm tổn thương khu vực được cấp máu bởi động mạch não giữa, tỷ lệ phục hồi thần kinh tốt chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ phục hồi kém và trung bình ở nhóm can thiệp (66,67% so với 33,33%; $p=0,014$); trong khi đó ở nhóm chứng không có sự khác biệt về hai tỷ lệ này (53,06% và 46,9%, $p=0,67$). Tuy nhiên, khi so sánh giữa hai nhóm, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p=0,08$.

Bảng 3.35. Kết quả phục hồi thần kinh trên đối tượng có tiền sử THA.

Tiền sử THA		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=31)	Phục hồi tốt (n= 19)	11 (64,7%)	8 (61,3%)	0,47
	Phục hồi TB-Kém (n=12)	6 (35,3%)	6 (38,7%)	
Có (n=91)	Phục hồi tốt (n= 55)	31 (70,5%)	24 (51,1%)	0,04
	Phục hồi TB-Kém (n=36)	13 (29,5%)	23 (48,9%)	
	OR	2,28 (95% CI[1,1-5,42])		

(TB: trung bình)

Ở đối tượng có tiền sử THA, khả năng phục hồi tốt ở nhóm can thiệp cao hơn 2,28 lần nhóm chứng. Tỷ lệ phục hồi tốt chiếm tỷ lệ cao hơn, tỷ lệ phục hồi kém và trung bình thấp hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng, lần lượt là 70,5% so với 51,1% và 29,5% so với 48,9%, $p < 0,05$.

Bảng 3.36. Kết quả phục hồi thần kinh trên đối tượng có tiền sử ĐTD típ 2.

Tiền sử ĐTD		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=92)	Phục hồi tốt (n= 8)	34 (70,8%)	24 (54,5%)	0,11
	Phục hồi TB-Kém (n=34)	14 (29,2%)	20 (45,5%)	
Có (n=30)	Phục hồi tốt (n= 16)	8 (61,5%)	8 (47,1%)	0,43
	Phục hồi TB-Kém (n=14)	5 (38,5%)	9 (52,9%)	

(TB: trung bình)

Trên nhóm bệnh nhân có tiền sử ĐTD típ 2, nhóm can thiệp có tỷ lệ phục hồi tốt cao hơn so với nhóm chứng (61,5% so với 47,1%), đồng thời tỷ lệ phục hồi kém và trung bình thấp hơn (38,5% so với 52,9%). Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.37. Kết quả phục hồi thần kinh trên đối tượng tăng cholesterol máu.

Tăng cholesterol máu (>5,2mmol/l)		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=66)	Phục hồi tốt (n= 41)	22 (64,7%)	19 (59,4%)	0,65
	Phục hồi TB-Kém (n=25)	12 (35,3%)	13 (40,6%)	
Có (n=54)	Phục hồi tốt (n= 32)	20 (74,1%)	12 (44,4%)	0,027
	Phục hồi TB-Kém (n=22)	7 (25,9%)	15 (55,6%)	
	OR	3,57 (95%CI[1,13-11,25])		

(TB: trung bình)

54/120 (45%) bệnh nhân có tăng cholesterol máu trên 5,2mmol/l. Trong nhóm tăng cholesterol, tỷ lệ phục hồi tốt là 74,1% ở nhóm can thiệp, cao hơn so với nhóm chứng (44,4%); tỷ lệ phục hồi kém và trung bình cũng thấp hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng (25,9% so với 55,6%); cơ hội phục hồi tốt ở nhóm can thiệp cao hơn 3,57 lần so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 3.38. Kết quả phục hồi thần kinh trên đối tượng tăng triglycerid máu.

Tăng triglycerid máu (>2,3mmol/l)		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=78)	Phục hồi tốt (n= 48)	28 (70,0%)	20 (52,6%)	0,115
	Phục hồi TB-Kém (n=30)	12 (30,0%)	18 (47,4%)	
Có (n=42)	Phục hồi tốt (n= 24)	14 (66,7%)	10 (47,6%)	0,212
	Phục hồi TB-Kém (n=18)	7 (33,3%)	11 (52,4%)	

(TB: trung bình)

42/120 (35,0%) bệnh nhân có tăng triglycerid máu. Tỷ lệ phục hồi tốt ở nhóm can thiệp là 66,7% có xu hướng cao hơn so với nhóm chứng (47,6%) trên nhóm đối tượng có tăng triglyceride. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.39. Kết quả phục hồi thần kinh và glucose máu lúc nhập viện.

Tăng glucose máu (> 5,5mmol/l)		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=42)	Phục hồi tốt (n= 27)	12 (66,7%)	15 (62,5%)	0,78
	Phục hồi TB-Kém (n=15)	6 (33,3%)	9 (37,5%)	
Có (n=79)	Phục hồi tốt (n= 46)	30 (69,8%)	14 (44,4%)	0,023
	Phục hồi TB-Kém (n=33)	13 (30,2%)	20 (55,6%)	
	OR	2,88 (95%CI[1,14-7,27])		

(TB: trung bình)

79/121 (65,29%) có nồng độ glucose máu trên 5,5mmol/l khi nhập viện. Tiên lượng phục hồi tốt của nhóm bệnh nhân này cao hơn 2,88 lần ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng, p=0,023.

Bảng 3.40. Liên quan giữa hs-CRP₀ và kết quả phục hồi thần kinh

Tăng hs-CRP ₀ (>2mg/l)		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=45)	Phục hồi tốt (n= 30)	17 (68,0%)	13 (65,0%)	0,5
	Phục hồi TB-Kém (n=15)	8 (32,0%)	7 (35,0%)	
Có (n=66)	Phục hồi tốt (n= 38)	23 (69,7%)	15 (45,5%)	0,04
	Phục hồi TB-Kém (n=28)	10 (30,3%)	18 (54,5%)	
	OR	2,76 (95%CI[1,01-7,58])		

(TB: trung bình)

Hs-CRP₀ được định lượng tại thời điểm 3,93±1,44 ngày sau khởi phát NMN. Hs-CRP₀ trên 2mg/l liên quan với tiên lượng phục hồi thần kinh kém (r=0,25). Trên đối tượng có tăng hs-CRP, nhóm can thiệp có khả năng đạt kết

quả phục hồi thần kinh tốt cao gấp 2,76 lần so với nhóm chứng, với tỷ lệ phục hồi tốt cao hơn, tỷ lệ phục hồi kém và trung bình thấp hơn có ý nghĩa thống kê, lần lượt là: 69,7% so với 45,5%; 30,3% so với 54,5%; $p=0,04$.

Bảng 3.41. Kết quả phục hồi thần kinh và tỷ lệ bạch cầu trung tính

Tăng BCTT (>64%)		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=54)	Phục hồi tốt (n= 37)	20 (66,7%)	17 (70,8%)	0,74
	Phục hồi TB-Kém (n=17)	10 (33,3%)	7 (29,2%)	
Có (n=66)	Phục hồi tốt (n= 36)	21 (70,0%)	15 (41,7%)	0,021
	Phục hồi TB-Kém (n=30)	9 (30,0%)	21 (58,3%)	
	OR	3,27 (95% CI[1,73-9,1])		

(TB: trung bình)

66/120 (55%) bệnh nhân có tỷ lệ BCTT trên 64%. Trên nhóm bệnh nhân có tăng BCTT, tiên lượng phục hồi thần kinh ở nhóm can thiệp tốt hơn, có khả năng phục hồi thần kinh tốt cao gấp 3,27 lần so với nhóm chứng. Tỷ lệ phục hồi tốt ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng (70,0% so với 41,7%), tỷ lệ phục hồi kém và trung bình cũng thấp hơn có ý nghĩa (30,0% so với 58,3%), $p=0,001$.

Bảng 3.42. Sự phục hồi thần kinh ở đối tượng có chỉ số α/T giảm sau liệu trình điều trị.

Chỉ số thần kinh	Nhóm can thiệp (n = 53)	Nhóm chứng (n = 36)	P
NIHSS (điểm)	4,81 ± 3,68	7,39 ± 4,78	0,005
Sức cơ tay (bậc)	3,08 ± 1,37	2,28 ± 1,71	0,022
Sức cơ chân (bậc)	3,4 ± 1,05	2,88 ± 1,24	0,035

86,88% (53/61) bệnh nhân của nhóm can thiệp và 59,02%(36/61) của nhóm chứng có α/T giảm sau điều trị. Trong số này, chỉ số thần kinh cải thiện tốt hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng: điểm NIHSS trung bình thấp hơn (4,81 so với 7,39); sức cơ tay và sức cơ chân trung bình cao hơn lần lượt là 3,08 bậc so với 2,28 bậc và 3,4 bậc so với 2,88 bậc, $p < 0,05$.

Bảng 3.43. Sự cải thiện lưu lượng máu và kết quả phục hồi thần kinh.

Lưu lượng máu (ml/p)		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
$V_1 \leq V_0$ (n=49)	Phục hồi tốt (n= 30)	11 (64,7%)	19 (59,4%)	0,71
	Phục hồi TB-Kém (n=19)	6 (35,3%)	13 (40,6%)	
$V_1 > V_0$ (n=73)	Phục hồi tốt (n=44)	31 (70,5%)	13 (44,8%)	0,029
	Phục hồi TB-Kém (n=29)	13 (29,5%)	16 (55,2%)	
	OR	2,94 (95% CI [1,11-7,80])		

(V_0 : Lưu lượng máu trước điều trị; V_1 : Lưu lượng máu sau điều trị; TB: trung bình)

72,13% (44/61) trường hợp của nhóm can thiệp và 47,54% (29/61) của nhóm chứng tăng lưu lượng tuần hoàn não sau điều trị. Nhóm bệnh nhân không có sự cải thiện lưu lượng máu qua bán cầu, không có sự khác biệt về kết quả phục hồi thần kinh ở hai nhóm. Trên nhóm bệnh nhân có sự cải thiện tốt lưu lượng tuần hoàn, nhóm can thiệp có cơ hội phục hồi thần kinh cao hơn 2,94 lần so với nhóm chứng (95% CI [1,11-7,8]).

Bảng 3.44. Liên quan giữa phục hồi thần kinh và mức độ nặng trước điều trị.

NIHSS (N=122)		Hệ số tương quan	Hệ số chặn α	Hệ số hồi quy β
NIHSS ₀	8,57 \pm 3,83	0,86	-2,20	0,92
NIHSS ₁	5,66 \pm 4,10			
p	< 0,001			

Có mối tương quan thuận, rất chặt chẽ giữa điểm NIHSS trước điều trị và NIHSS sau điều trị với hệ số tương quan bằng 0,86.

Phương trình hồi quy tuyến tính giữa hai biến được viết như sau:

$$\text{NIHSS}_1 = -2,20 + 0,92 \times (\text{NIHSS}_0).$$

Phân tích hồi quy đa biến về vai trò của can thiệp từ trường (Nhóm) và mức độ nặng của tổn thương thần kinh khi nhập viện (NIHSS_0) với kết quả phục hồi thần kinh (NIHSS_1), chúng tôi có kết quả sau: Hệ số tương quan $R = 0,899$ ($p < 0,001$); $R^2 = 0,808$; hệ số chặn $\alpha = -1,341$ ($p = 0,002$); hệ số hồi quy $\beta_{\text{NIHSS}_0} = 0,949$ ($p < 0,001$); hệ số hồi quy $\beta_{\text{Nhóm}} = -2,27$ ($p < 0,001$).

Phương trình xây dựng được có dạng như sau:

$$\text{NIHSS}_1 = -1,341 + 0,949 \times (\text{NIHSS}_0) - 2,27 \times (\text{Nhóm})$$

Theo phương trình này, nếu được can thiệp kết hợp với từ trường, điểm NIHSS sau điều trị có khả năng giảm 2,27 điểm so với không can thiệp từ trường. NIHSS_1 sau điều trị chịu sự ảnh hưởng của yếu tố nhóm nhiều hơn so với yếu tố NIHSS_0 ban đầu.

Bảng 3.45. Liên quan giữa thời điểm can thiệp từ trường và sự phục hồi thần kinh.

Thời điểm can thiệp	Phục hồi tốt	Phục hồi trung bình và kém	p
Trước 72 giờ	31 (72,1%)	12 (27,9%)	0,004
Sau 72 giờ	11 (61,1%)	7 (38,9%)	0,35

Bệnh nhân được can thiệp trong vòng 72 giờ đầu có tiên lượng phục hồi tốt hơn với 72,1% phục hồi tốt; 27,9% phục hồi kém và trung bình, $p=0,004$. Nhóm bệnh nhân được can thiệp sau 72 giờ, tỷ lệ phục hồi tốt là 61,1% cao hơn so với tỷ lệ phục hồi kém 38,9%, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p=0,35$.

Bảng 3.46. Mối liên quan giữa phục hồi thần kinh và từ trường.

Tiếp xúc Từ trường	Phục hồi tốt	Phục hồi trung bình và kém	p
Có (n=61)	42 (68,9%)	19 (31,1%)	0,047
Không (n=61)	32 (52,5%)	29 (47,5%)	
OR	2,0 (95% CI [0,96-4,2])		

Nhóm được điều trị kết hợp với từ trường có tỷ lệ phục hồi tốt cao hơn so với phục hồi trung bình và kém (68,9% so với 31,1%; $p=0,003$); nhóm không tiếp xúc với từ trường không có sự khác biệt giữa hai tỷ lệ này với $p=0,7$. Nhóm tiếp xúc với từ trường có khả năng phục hồi tốt cao gấp 2 lần so với nhóm không điều trị từ trường, $OR=2$, 95%CI[0,96-4,2]; $p=0,047$.

Bảng 3.47. Tác dụng phụ của từ trường

Tác dụng phụ	Số lượng	Tỷ lệ %
Có	0	0
Không	61	100

Nhận xét: Trong thời gian điều trị 100% bệnh nhân phản ánh không có biểu hiện bất thường hay khó chịu trong quá trình điều trị.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Theo thống kê một số vùng ở Việt Nam (Bắc, Trung, Nam) [80],[81],[82],[83],[84] cho thấy tuổi bị NMN chủ yếu trên 60. Các yếu tố nguy cơ thường gặp là THA chiếm 60-80%, ĐTĐ chiếm 14-20%, rối loạn lipid máu 17-34%, uống rượu 23-44%, hút thuốc lá 28-40%, bệnh lý tim mạch 14-28%. Tỷ lệ mắc bệnh nam/nữ xấp xỉ 2/1. Nguy cơ bị bệnh nặng hoặc tử vong tăng cao có ý nghĩa ở nhóm đối tượng có nguy cơ. Tiên lượng nặng ở bệnh nhân có tăng huyết áp cao gấp 3,2 lần, đái tháo đường là 2,2 lần, TBMMN thoáng qua (TIA) là 5,2 lần và bệnh lý tim là 2,6 lần [85].

Đặc điểm về tuổi, giới và một số yếu tố nguy cơ của NMN trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả các nghiên cứu trong nước. Tuổi trung bình bị NMN là $65,93 \pm 10,42$ (năm), trong đó tuổi mắc bệnh của nam giới là $65,8 \pm 9,95$ (năm) có xu hướng trẻ hơn tuổi của nữ giới $66,36 \pm 12,04$ (năm). Nam giới có xu hướng mắc bệnh cao hơn nữ giới, tỷ lệ nam/nữ là 3/1. Độ tuổi trên 60 chiếm đa số với tỷ lệ 66,40%; độ tuổi 50-60 chiếm 25,41%; độ tuổi dưới 50 chỉ chiếm 8,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.1, biểu đồ 3.1, biểu đồ 3.2). Tiền sử ĐTĐ chiếm 24,6%; THA chiếm 74,6%; tăng cholesterol máu chiếm 45%; tăng triglyceride chiếm 35,0% (bảng 3.2; 3.37; 3.38).

Người ta thấy rằng, tuổi là một yếu tố nguy cơ cao của TBMMN, tần suất bị bệnh gia tăng theo tuổi. Người trên 60 tuổi có nguy cơ mắc TBMMN cao gấp 16 lần người dưới 60 tuổi [1]. Vì tuổi cao thường liên quan nhiều đến xơ vữa động mạch, và thường kèm theo nhiều yếu tố nguy cơ khác, nên làm gia tăng tần suất bị TBMMN so với độ tuổi trẻ hơn.

Nam giới có nguy cơ bị TBMMN cao hơn nữ giới, có thể cao hơn 25% và ở độ tuổi trẻ hơn [1]. Người ta cũng chưa lý giải được nguyên nhân dẫn đến sự chênh lệch này, nhưng có thể thấy nam giới có nhiều yếu tố nguy cơ hơn như lạm dụng rượu, hút thuốc lá, căng thẳng, sinh hoạt kém điều độ...

74,6% bệnh nhân có tiền sử THA, trong đó chỉ có một tỷ lệ nhỏ 1,6% người bệnh không được điều trị (bảng 3.2). Người ta cho rằng, THA là một yếu tố nguy cơ quan trọng của TBMMN có thể điều chỉnh được do yếu tố có mối liên quan chặt chẽ với bệnh và khả năng can thiệp khả thi. Theo Tổ chức Y tế thế giới, kiểm soát huyết áp dưới mức tối ưu sẽ gây ra 62% bệnh mạch não và 49% bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim và tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Nguy cơ bị bệnh tăng theo mức độ nặng của THA. Tăng huyết áp nặng làm tăng nguy cơ TBMMN lên 7 lần, tăng huyết áp ranh giới làm tăng nguy cơ TBMMN lên 1,5 lần. Nguy cơ TBMMN tăng 2 lần cho mỗi 7,5mmHg huyết áp tâm thu tăng. Điều trị bằng thuốc huyết áp làm giảm 38% nguy cơ TBMMN [86]. Vì vậy, kiểm soát huyết áp tốt là một trong những mục tiêu quan trọng của quá trình phòng bệnh. Chỉ 1,6% bệnh nhân được phát hiện THA nhưng không điều trị trong nghiên cứu này là một dấu hiệu đáng mừng về dịch vụ y tế trong chăm sóc sức khỏe người dân cũng như nhận thức của người dân về tầm quan trọng của THA với sức khỏe được cải thiện đáng kể.

Đường máu trung bình khi nhập viện của đối tượng nghiên cứu là 7,36 mmol/l (bảng 3.6). Tỷ lệ có tiền sử ĐTD chung của nhóm nghiên cứu là 24,6%. Các thống kê, nghiên cứu cho thấy ĐTD đóng góp vào 20% nguy cơ TBMMN, làm tăng nguy cơ TBMMN lên 1,5-3 lần [1],[75]. Ngoài ra, ĐTD được biết không chỉ là yếu tố nguy cơ mà còn là yếu tố tiên lượng xấu cho sự phục hồi [87]. Do tăng đường huyết kéo dài sẽ làm tăng tình trạng hình thành mảng vữa xơ mạch máu, làm giảm tuần hoàn máu và dẫn đến nguy cơ

TBMMN, đồng thời làm nặng nề thêm tình trạng rối loạn chuyển hóa tại chỗ nên có thể làm trầm trọng thêm tổn thương ban đầu hay làm gia tăng thể tích tổn thương [88].

45% bệnh nhân có tình trạng tăng cholesterol và 35% có tăng triglyceride máu (bảng 3.37, bảng 3.38). So với các nghiên cứu trong nước, tần suất mắc yếu tố nguy cơ này cũng tương đương. Nhìn chung, tần suất gặp tăng cholesterol máu là 25-40%, và làm tăng nguy cơ TBMMN lên 1,8-2,6 lần [75]. Tăng lipid máu làm tăng tình trạng xơ vữa động mạch và làm nặng nề hơn tình trạng THA. Người ta thấy, trong NMN thì nguyên nhân xơ vữa động mạch chiếm 60-70%, trong đó 40-80% kèm THA.

Do đó, bên cạnh các yếu tố nguy cơ không thay đổi được (tuổi, giới) thì việc kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được như rối loạn lipid máu, đường máu, tăng huyết áp đóng vai quan trọng trong dự phòng TBMMN.

Về mức độ khiếm khuyết thần kinh: Phần lớn đối tượng nghiên cứu có tổn thương thần kinh ở mức độ trung bình, với điểm NIHSS là $8,57 \pm 3,83$; sức cơ tay trung bình 1,81 bậc và sức cơ chân trung bình là 2,24 bậc (bảng 3.3).

Vị trí tổn thương và mức độ tổn thương nhu mô não

Tần suất gặp tổn thương ở bán cầu phải và bán cầu trái là như nhau (46,7% và 53,3%, $p = 0,47$); với 84,4% tổn thương thuộc khu vực phân bố máu của động mạch não giữa và tổn thương khu vực này thường gặp là các tổn thương dưới vỏ, bao gồm nhân xám trung ương và bao trong chiếm 85,44% (bảng 3.4). Tổn thương chủ yếu mức độ vừa và nhỏ (86,3% ở nhỏ; 8,8% ở vừa), tổn thương diện rộng chiếm 4,9% (bảng 3.5).

Về thời điểm can thiệp từ trường, phần lớn người bệnh được can thiệp trong vòng 72 giờ đầu (70,49%), can thiệp sau 72 giờ chiếm 29,51%, với $p = 0,001$.

Vì tiêu chí lựa chọn đối tượng nghiên cứu là khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác, nên việc so sánh các chỉ số như mức độ nặng, khu vực tổn thương, mức độ tổn thương là không khoa học. Vì vậy, chúng tôi chỉ trình bày đặc điểm cơ bản của đối tượng được lựa chọn để tiến hành nghiên cứu.

Đối tượng nghiên cứu giữa hai nhóm tương đối đồng về các đặc điểm lâm sàng cũng như cận lâm sàng: tuổi trung bình nhóm can thiệp $66,16 \pm 10,64$ (năm) tương đương nhóm chứng $65,69 \pm 10,27$ (năm) với $p=0,78$; tỷ lệ nam/nữ là 43/18 so với 51/10, $p=0,13$ (bảng 3.1); tiền sử THA là 44/61 so với 47/61, $p=0,53$; tiền sử ĐTD típ 2 là 13/61 so với 17/61, $p=0,4$ (bảng 3.2); khiếm khuyết thần kinh theo NIHSS là $8,98 \pm 3,76$ so với $8,16 \pm 4,53$ với $p=0,8$ (bảng 3.3). Về đặc điểm cận lâm sàng, hai nhóm không có sự khác biệt về các chỉ số lưu huyết não (bảng 3.15, bảng 3.16 và bảng 3.17) và các chỉ số sinh hóa (đường máu, cholesterol, triglyceride, hs-CRP₀), chỉ số bạch cầu trung tính (bảng 3.6) cũng như mức độ tổn thương nhu mô não trên chẩn đoán hình ảnh (bảng 3.5). Về phân bố vùng tổn thương, do giải phẫu chức năng của não bộ mà mỗi bán cầu sẽ đảm nhiệm những chức năng nhất định, do đó đối tượng nghiên cứu được lựa chọn và phân bố tương đối đồng đều ở hai nhóm về bán cầu tổn thương: tỷ lệ bán cầu phải/bán cầu trái là 30/31 nhóm can thiệp và 27/34 nhóm chứng, $p=0,59$ (bảng 3.4). Do kỹ thuật điều trị từ trường (cực phát từ đặt hai bên thái dương) nên chúng tôi chủ yếu tập trung vào đối tượng bị tổn thương vùng thái dương, trán thái dương và thái dương chẩm tương đương với vùng cấp máu của động mạch não giữa (84,4%), một phần động

mạch não trước (5,7%) và não sau (9,8%). Không có sự khác biệt về phân bố theo động mạch tổn thương giữa hai nhóm (bảng 3.4)

4.2. Sự cải thiện tuần hoàn não dưới tác động của từ trường

4.2.1. Đặc điểm lưu huyết não ở bệnh nhân NMN cấp

Chúng tôi thấy có xu hướng tăng nhẹ biên độ sóng REG, thời gian đầy máu động mạch (thời gian alpha) kéo dài hơn, chỉ số độ dốc, trương lực mạch và lưu lượng máu lưu thông qua bán cầu (ABF) bên bán cầu tổn thương so với bán cầu lành. Nhưng nhìn chung vẫn là tình trạng giảm tưới máu bên bán cầu tổn thương (225ml/phút so với 231,03ml/phút). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$ (bảng 3.8, 3.11).

Trên đối tượng có tiền sử THA và ĐTĐ, các chỉ số sóng REG cũng không có sự thay đổi đặc biệt nào giữa bán cầu tổn thương và bán cầu lành (bảng 3.11, 3.12).

TBMMN là một kích thích có hại và tương đối mạnh, đột ngột, do đó một cách tự nhiên cơ thể sẽ có phản ứng chống lại sự tác động bất lợi đó. Sự tăng biên độ sóng REG, chỉ số độ dốc và lưu lượng máu lưu thông qua bán cầu như là một cơ chế phản ứng bảo vệ mô não bị tổn thương. Vì phần lớn đối tượng nghiên cứu có tổn thương nhu mô não dạng ổ vừa và nhỏ (95,1%), chủ yếu lại nằm ở vị trí nhân xám và bao trong (bảng 3.4, 3.5) nên ảnh hưởng có thể khu trú cục bộ, cơ thể vẫn có khả năng bù trừ, mức độ biểu hiện trên bản ghi REG có thể chưa rõ ràng. Còn với tổn thương lớn, đáp ứng không chỉ xảy ra tại chỗ mà còn là một đáp ứng toàn thể, do đó sẽ có sự ảnh hưởng rõ rệt cả bên bệnh và bên lành, nhưng khả năng đáp ứng của bên tổn thương bị suy giảm do rối loạn cơ chế tự điều hòa tuần hoàn não tại chỗ, thậm chí có thể mất trong tổn thương nặng. Mặt khác, THA mạn tính là một trong những nguyên nhân làm xơ cứng thành mạch, tăng sinh lớp cơ trơn thành mạch, làm giảm

khả năng co giãn của thành mạch trước các kích thích, đặc biệt là hệ thống tiêu động mạch. Bảng 3.9 cho thấy tình trạng huyết áp cao có ý nghĩa trong tuần đầu ở nhóm có tổn thương ổ nhỏ và diện rộng. Sự tăng này có liên quan đến tiền sử THA của đối tượng nghiên cứu. Có đến 79,55% trường hợp có tiền sử THA ở nhóm có tổn thương ổ nhỏ; 80% ở nhóm có tổn thương diện rộng (bảng 3.9; 3.10). Nên tình trạng THA mạn tính có thể là lý do dẫn đến sự giảm thể tích máu lưu thông bán cầu nhưng chưa rõ rệt. Theo Đào Phong Tần [89] và Nguyễn Xuân Thản [77], ở những bệnh nhân THA nhưng chưa có xơ vữa động mạch thì đường cong lưu huyết tăng biên độ, thời gian đi lên của đường cong vẫn trong phạm vi bình thường, chỉ số độ dốc tăng nhẹ, tốc độ tuần hoàn và lưu lượng tuần hoàn qua não thay đổi không đáng kể. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định của các tác giả này. Thời gian đỉnh vẫn trong phạm vi giới hạn cho phép (dưới 200ms), trung bình là 171,5ms; chỉ số độ dốc tăng nhẹ cho thấy có sự tăng áp lực thì tâm thu (bảng 3.8), chỉ số trương lực mạch α/T tăng nhưng vẫn trong giới hạn bình thường cao (22-23%).

Về đặc điểm hình thái sóng lưu huyết, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai bên bán cầu. Vẫn có sự tương đồng chặt của đặc điểm sóng phụ (bảng 3.13), đỉnh sóng và dốc lên của sóng REG (bảng 3.14) giữa bán cầu lành và bán cầu tổn thương. Sóng REG đa số có dốc lên nhanh (84-85%), đỉnh sóng dạng nhọn (55-59%) cho thấy có sự tăng tưới máu mô, như một cơ chế bảo vệ làm giảm sự tổn thương mô cấp tính.

Về liên quan giữa tuổi và REG, trong nghiên cứu này chúng tôi không thấy có mối tương quan giữa tuổi và đặc điểm lưu huyết não (không trình bày trong phần kết quả). Bình thường, lưu huyết não rất khác nhau giữa người trẻ và già [77],[76]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, đối tượng nghiên cứu tập

trung ở độ tuổi trên 60 nên sự ảnh hưởng của tuổi lên bản ghi lưu huyết não là không đáng kể.

4.2.2. Sự cải thiện tuần hoàn não dưới tác động của từ trường

Sau liệu trình điều trị, kết quả cho thấy tuần hoàn máu não đều có sự cải thiện đáng kể ở hai nhóm, đặc biệt ở nhóm được điều trị kết hợp với từ trường (nhóm can thiệp): tình trạng chức năng thành mạch được cải thiện và lưu lượng tuần hoàn não tăng rõ rệt. Sự thay đổi này biểu hiện ở sự cải thiện về hình thái và các chỉ số của sóng lưu huyết.

Sự cải thiện về hình thái của sóng lưu huyết

Bảng 3.19 và bảng 3.20 cho thấy sự cải thiện hình thái sóng lưu huyết ở nhóm can thiệp tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng: tỷ lệ sóng phụ xuất hiện rõ cao hơn (42,6% so với 18%; $p=0,013$), đỉnh sóng dạng nhọn chiếm ưu thế (85,2% so với 65,6%; $p=0,034$). Sự thay đổi hình thái sóng REG cho thấy có sự tăng cường độ dòng máu lên não và trương lực mạch máu tiểu động mạch não được cải thiện. Sóng phụ là một chỉ số quan trọng phản ánh tình trạng trương lực mạch máu của hệ thống tiểu động mạch - hệ thống đảm nhiệm chức năng nuôi dưỡng mô. Vì thế, sự xuất hiện rõ của sóng phụ cho thấy tình trạng nuôi dưỡng nhu mô não đã được cải thiện dưới tác động của từ trường.

Chỉ số lưu huyết

Sự thay đổi của các chỉ số sóng lưu huyết cho thấy có sự cải thiện tốt tình trạng trương lực mạch của toàn bộ hệ thống mạch máu não (α/T), đồng thời có sự tăng lưu lượng tuần hoàn não bán cầu rõ rệt và có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng (bảng 3.18): thời gian đỉnh giảm từ 174ms xuống 153,7ms với $p<0,001$; chỉ số α/T giảm từ 23,7% xuống 20,38%, $p<0,001$; lưu lượng tuần hoàn tăng từ 210,62ml/p lên 253,36ml/p (tăng 20,29%), $p<0,001$.

Trong khi đó ở nhóm chứng cho thấy có sự cải thiện sau so với trước điều trị nhưng chưa rõ ràng: thời gian đỉnh giảm từ 170,08ms xuống 158,26ms, $p=0,056$; α/T giảm từ 22,38% xuống 20,91%, $p=0,046$; lưu lượng tuần hoàn tăng từ 239,38ml/p lên 244,76ml/p, $p=0,69$.

Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của một số tác giả trong nước về hiệu quả của từ trường trong cải thiện tuần hoàn não. Nguyễn Trọng Lưu và cộng sự (2006) [56] thấy từ trường 40mT, 50Hz làm giảm có ý nghĩa trương lực mạch máu trên bệnh nhân bị thiếu năng tuần hoàn não (α/T giảm từ $26,46\pm 4,88\%$ xuống $20,42\pm 5,93\%$, $p < 0,01$), sự xuất hiện sóng phụ cao hơn có ý nghĩa sau điều trị so với trước điều trị (93,75% so với 59,38%, $p < 0,05$). Lưu lượng tuần hoàn qua não tăng từ $161,79\pm 37,73$ ml/phút lên $234,72\pm 80,54$ ml/phút ($p = 0,001$). Sở dĩ tỷ lệ sóng phụ trong nghiên cứu rất cao do tác giả chỉ quan tâm tới sự hiện diện của sóng phụ có hay không; còn nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào tỷ lệ sóng phụ xuất hiện rõ, nên tỷ lệ thấp hơn rất nhiều.

Nguyễn Mạnh Hùng và cộng sự [57] cũng cho thấy, dưới tác dụng của từ trường 50Hz, 100mT, lưu lượng tuần hoàn não tăng, trương lực mạch giảm, thời gian đỉnh giảm có ý nghĩa sau điều trị so với trước điều trị.

Các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cũng cho thấy tác dụng tăng tốc độ dòng chảy động mạch của từ trường. Xu và cộng sự [7] thấy tốc độ dòng chảy động mạch cơ bị thiếu máu tăng từ 15-45% tùy chế độ điều trị từ trường. Gmitrov và cộng sự cũng thấy lưu lượng tuần hoàn dưới da tăng 20-40% dưới tác dụng của từ trường [69].

Các nghiên cứu đều cho thấy khả năng cải thiện tốt trương lực mạch máu của từ trường về gần với trạng thái cân bằng ở rất nhiều dạng tổn thương khác nhau như sau chấn thương, viêm cấp, phẫu thuật, thiếu năng tuần hoàn, thiếu

máu cục bộ... Trong viêm cấp, chấn thương cấp, sau phẫu thuật, sau thiếu máu đều có tình trạng rối loạn vận mạch, thoát dịch gian bào và gây phù nề, chèn ép mô xung quanh. Từ trường trong trường hợp này giúp phục hồi trương lực mạch, ngăn chặn sự giảm quá mức trương lực mạch, do đó cải thiện tình trạng phù nề. Moris và Skalak [39],[40] thấy từ trường hạn chế sự giãn mạch trên cả tĩnh mạch và tiểu động mạch có ý nghĩa sau can thiệp phẫu thuật so với giả từ trường; cơ cơ trơn thành mạch làm tăng trương lực mạch, giảm thoát dịch và giảm phù nề trong viêm cấp. Moris và Skalak [40] cho rằng từ trường tác động trực tiếp lên tế bào cơ trơn thành mạch thông qua điều hòa kênh L-type Ca^{2+} cơ trơn thành mạch, gây co cơ và tăng trương lực mạch. Bên cạnh đó, từ trường có khả năng kích thích tế bào nội mạch sản xuất NO nội sinh [43], nên có tác dụng làm giảm trương lực mạch, giảm hiện tượng co thắt mạch. Vì vậy, các nhà nghiên cứu về từ trường đều thấy tác động của từ trường đối với trương lực mạch là hai pha, tăng hay giảm tùy thuộc trạng thái ban đầu của thành mạch, góp phần đưa trương lực mạch trở về gần với trạng thái cân bằng, nên cải thiện tuần hoàn, dinh dưỡng tại chỗ.

Như vậy, một trong những cơ chế của từ trường trong hiệu quả làm tăng tuần hoàn não là tác dụng làm giảm trương lực mạch máu, giảm sức cản ngoại vi, tạo điều kiện thuận lợi cho máu lưu thông trong lòng mạch. Kết quả của chúng tôi và một số tác giả khác đều cho thấy chỉ số cải thiện rõ rệt và hiệu quả nhất là trương lực mạch máu thể hiện qua sự giảm thời gian đầy máu, giảm chỉ số trương lực mạch và sự xuất hiện rõ của sóng phụ. Những thay đổi này là phù hợp với tình trạng áp lực tưới máu não bị giảm do tắc mạch, do đó đã góp phần cải thiện lưu lượng tuần hoàn tại chỗ, tạo thuận lợi cho sự phục hồi.

4.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả tác động của từ trường lên tuần hoàn não

Độ lớn của từ trường và sự cải thiện các chỉ số REG

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng hai mức cảm ứng từ khác nhau là 40mT và 80mT một cách ngẫu nhiên, kết quả thu được cho thấy có sự cải thiện rõ rệt các chỉ số lưu huyết sau so với trước điều trị dưới tác động của cả hai mức cảm ứng từ này: thời gian đầy máu giảm trung bình từ 173,76ms xuống 152,38ms, $p=0,003$; chỉ số α/T giảm có ý nghĩa từ 23,96% xuống 20,8%, $p<0,001$; lưu lượng tuần hoàn tăng từ 207,98ml/p lên 245,74ml/p, $p=0,014$ ở nhóm từ trường 40mT. Tương tự như vậy, sự cải thiện ở nhóm từ trường 80mT lần lượt là: 174,38ms xuống 154,81ms, $p=0,008$; từ 23,47% xuống 19,99%, $p<0,001$ và từ 213,01ml/phút lên 260,26ml/phút, $p=0,003$. Có thể thấy lưu lượng tuần hoàn qua bán cầu có xu hướng cao hơn ở nhóm 80mT với mức độ tăng là 47,25ml/phút (22,18%) so với 37,76ml/phút (18,15%) của nhóm 40mT. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p=0,65$ (bảng 3.21).

Đối với hình thái sóng lưu huyết, ở cả hai nhóm cường độ từ trường đều cho thấy có sự cải thiện tốt về tưới máu não với đỉnh sóng dạng nhọn (81-89%), dốc lên nhanh (84-89%) và tỷ lệ sóng phụ là 78-86%. Mặc dù tỷ lệ sóng phụ xuất hiện rõ ở nhóm cảm ứng từ 80mT là 50%, có cao hơn so với nhóm 40mT (34,5%) nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p=0,17$ (bảng 3.22; 3.23).

Kết quả trên cho thấy, từ trường 40mT và 80mT đều có tác dụng trong cải thiện tuần hoàn não và từ trường 80mT có vẻ có ưu thế hơn trong việc cải thiện tuần hoàn não. Chúng tôi cho rằng, do đặc điểm vị trí của não bộ nằm khá sâu, mặc dù từ trường có thể đi vào mô một cách dễ dàng mà không bị

suy giảm năng lượng nhưng ngược lại chúng lại bị suy giảm rất nhanh theo khoảng cách. Do đó, từ trường có cường độ lớn hơn sẽ có khả năng thâm nhập vào những tổ chức ở sâu hơn. Nên trong điều trị, cần cân nhắc đến mức độ nông sâu của tổn thương mà sử dụng mức cường độ cho phù hợp. Mặc dù vậy, kết quả này vẫn chưa cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về hiệu quả ở các mức cường độ từ trường khác nhau đã được sử dụng trong nghiên cứu.

Việc xác định liều trong điều trị từ trường đến nay vẫn còn là một khó khăn. Liều điều trị bao gồm rất nhiều yếu tố như độ lớn của từ trường, chế độ điều trị (xung hay liên tục), thời gian tiếp xúc, khoảng cách tiếp xúc... Vì sự đa dạng và phức tạp của các thông số điều trị cũng như mức độ cảm ứng của mô với từ trường khác nhau nên các nhà nghiên cứu từ trường vẫn chưa xác định được liều điều trị tối ưu. Thay vào đó, cái được đề cập đến nhiều là ngưỡng đáp ứng sinh học. “Cửa sổ sinh học” có thể nói là khá rộng từ $5\mu\text{T}$ đến 400mT [36],[40]. Các nhà nghiên cứu từ trường Nhật Bản hiện nay đang nghiên cứu tác dụng của từ trường cỡ tesla 1-1,7T (xung và hằng định) lên sự vận chuyển ion qua các kênh ion màng tế bào cho thấy tác dụng tốt lên kiểm soát thể tích tế bào [34]. Trước đây, khi mới nghiên cứu về từ trường, do vấn đề an toàn còn chưa rõ nên các nhà nghiên cứu bắt đầu với cường độ rất thấp (gần với từ trường trái đất), và do khó khăn về vật liệu từ mà chủ yếu là các nghiên cứu về từ trường không đổi. Ngày nay, khi vấn đề an toàn từ trường đã được nghiên cứu nhiều cùng với các tiến bộ to lớn trong lĩnh vực vật liệu từ, các nhà nghiên cứu có xu hướng sử dụng từ trường lớn hơn với các chế độ can thiệp đa dạng hơn. Tuy nhiên có một thực tế, đáp ứng sinh học không tăng tuyến tính với cường độ từ trường, người ta cho rằng có một điểm bão hòa [34],[40].

Cho đến nay, ở Việt Nam cường độ từ trường sử dụng điều trị cho vùng não bộ đã lên tới 100mT [57], cho cải thiện nhất định về lâm sàng cũng như

tuần hoàn não và chức năng tế bào não. Hay những nghiên cứu ở mức thấp hơn trên tuần hoàn não (40-80mT) cho cải thiện khá về cả lâm sàng và lưu huyết não [56], hoặc cho cải thiện bước đầu về lâm sàng [71].

Có thể thấy rằng, liệu điều trị từ trường vẫn cần phải được tiếp tục nghiên cứu.

Thời gian điều trị và sự cải thiện các chỉ số REG

Thời gian điều trị trung bình là $9,8 \pm 3,11$ lần (20 phút/lần) tương đương $196 \pm 62,2$ phút, chúng tôi thấy có mối tương quan thuận, trung bình giữa thời gian điều trị và sự cải thiện lưu lượng tuần hoàn não với $r=0,33$ ($p=0,005$); tương quan nghịch yếu với chỉ số trương lực mạch α/T với $r=-0,27$ ($p=0,017$) (bảng 3.24; biểu đồ 3.4, 3.5). Do hạn chế về thời gian nằm viện (trung bình là $13,93 \pm 3,97$ ngày) nên liệu trình điều trị chủ yếu tập trung từ 6-12 lần nên chúng tôi chưa thấy được mối tương quan chặt chẽ hơn giữa hai đại lượng này.

Nếu dựa theo phương trình xây dựng được về mối quan hệ giữa α/T và số lần điều trị ($\alpha/T = 24,76 - 0,447 \times \text{Số lần điều trị}$), cùng với chỉ số α/T cho phép từ 15-22% [76], thì số lần điều trị sẽ nằm trong khoảng 6-22 lần, tương đương 120 phút đến 440 phút. Thời gian điều trị càng ngắn thì hiệu quả càng thấp.

Trong nghiên cứu của N.T. Lưu số lần điều trị là 10 (tương đương 200 phút), nghiên cứu của N.M. Hùng số lần điều trị là 15 (tương đương 300 phút) trong điều trị thiếu năng tuần hoàn não đều cho kết quả cải thiện tốt trên 50% triệu chứng lâm sàng và cải thiện tốt về lưu huyết não khi so sánh sau-trước điều trị. Thời gian điều trị phụ thuộc nhiều vào cường độ từ trường. Với từ trường có cường độ rất thấp cỡ micro tesla thì thời gian điều trị sẽ kéo dài có thể vài giờ một ngày tùy vị trí điều trị. Với mức cường độ từ trường 50-

100mT, thời gian điều trị khuyến cáo là 15-20 phút, đặc biệt khi điều trị trên vùng đầu. Chúng tôi thấy, khi tiến hành điều trị với cường độ cao ($>80\text{mT}$), khu vực đầu mặt, kéo dài ≥ 30 phút liên tục, người bệnh bắt đầu có cảm giác không thoải mái, cảm giác sự tăng nhiệt tại bề mặt cục từ, một số có biểu hiện đau nặng đầu vùng điều trị. Từ khuyến cáo và thực tế lâm sàng chúng tôi quyết định chọn thời gian điều trị trung bình là 20 phút/lần, điều trị hàng ngày cho đến khi bệnh nhân xuất viện.

Theo các nghiên cứu thực nghiệm, thời gian tiếp xúc với từ trường để có được đáp ứng sinh học rất đa dạng tùy thuộc bản chất của mô sinh học. Tác dụng làm giảm độ nhớt của dung dịch xảy ra khá sớm, chỉ sau 5 phút tiếp xúc với từ trường không đổi 17,5mT [42]. Sau 20 phút tiếp xúc tại chỗ với từ trường không đổi 30mT, Zengyong Li và cộng sự [58] thấy sự tăng tưới máu dưới da lên 19% ($p<0,01$), sự tăng này duy trì trong suốt 40 phút tiếp xúc ($p<0,05$), sau đó giảm dần nhưng vẫn duy trì sự tăng sau khi đã dừng tiếp xúc đến 100 phút ($p>0,05$). Nghiên cứu của Gmitrov [69] và cộng sự thấy sau 10 phút tiếp xúc tại chỗ với từ trường không đổi 25mT làm tăng 20-40% lưu lượng tuần hoàn dưới da, sự tăng duy trì suốt 20 phút sau tiếp xúc. Từ trường không đổi 1-10mT và từ trường 50Hz, 1mT làm tăng tốc độ dòng chảy động mạch cơ từ 20-45% sau 10 phút tiếp xúc toàn thân với từ trường [7]. Các nghiên cứu thực nghiệm trên chủ yếu đánh giá về tốc độ dòng chảy. Trên một nghiên cứu thực nghiệm của Morris và Skalak [39] đánh giá sự tác động của từ trường lên trương lực mạch qua đo đường kính lòng mạch, cho thấy phải sau 4 ngày tiếp xúc liên tục với từ trường 25-85mT/cm mới cho thấy sự khác nhau có ý nghĩa về đường kính tĩnh mạch, và sau 7 ngày với đường kính tiêu động mạch so với nhóm chứng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, để đạt được trương lực mạch 15% (tính giả định theo phương trình α/T và số lần điều trị) thì số lần điều trị cần là 22,

tương đương 22 ngày điều trị (20 phút/ngày). Tuy nhiên, kết quả còn phụ thuộc vào tình trạng thực ban đầu của thành mạch máu não. Và vì sự tương quan này chưa phải chặt chẽ nên đây có thể coi là gợi ý bước đầu.

Thời điểm can thiệp từ trường và sự cải thiện REG

Với 70,49% bệnh nhân được điều trị bằng từ trường trong vòng 72 giờ đầu sau khởi phát (bảng 3.7) cho thấy sự cố gắng rất lớn của chúng tôi trong việc áp dụng một phương thức điều trị vật lý, thường được cho là không thích hợp cho bệnh lý cấp tính, cho bệnh nhân NMN ở giai đoạn cấp. Trước đây từ trường vẫn được áp dụng như một phương pháp điều trị thường quy cho những bệnh nhân có rối loạn tuần hoàn dạng thiếu máu như NMN, nhưng thời điểm áp dụng thường muộn, trung bình 1-2 tuần sau khởi phát bệnh. Dựa vào những thay đổi bệnh học sau thiếu máu não cấp (tiến triển của phù não, rối loạn sinh hóa trong ổ nhồi máu) và những tác dụng của từ trường nên chúng tôi mong muốn áp dụng phương pháp điều trị này càng sớm càng tốt nhằm hỗ trợ khả năng sống sót của các tế bào vùng ‘nửa tối’. Vì thời gian sống sót của các tế bào khu vực này chỉ kéo dài trong vòng 3-72 giờ, nên điều trị sớm càng được đặt ra cấp bách. Với các khả năng kiểm soát đáp ứng viêm, chống ô-xy hóa, giảm phù nề (cả phù tế bào và phù vận mạch) và cải thiện tuần hoàn tại chỗ mà các nhà nghiên cứu từ trường kỳ vọng rằng phương pháp có thể hỗ trợ trong điều trị các tổn thương thiếu máu nói chung và NMN nói riêng, nhằm giảm mức độ lan rộng của tổn thương, gia tăng cơ hội phục hồi về sau.

Chúng tôi thấy những trường hợp được can thiệp sớm trong vòng 72 giờ đầu cho kết quả cải thiện các chỉ số lưu huyết não tốt rõ rệt sau điều trị so với trước điều trị (bảng 3.25): thời gian đỉnh giảm từ 173,74ms xuống 148ms, $p < 0,001$; chỉ số α/T giảm từ 24,05% xuống 20,05%, $p < 0,001$; và lưu lượng tuần hoàn tăng từ 205,69ml/p lên 257,77ml/p (tăng 25,32%), $p < 0,001$. Ngược lại, trên những đối tượng được can thiệp muộn hơn, sau 72 giờ, cho thấy sự

cải thiện không đáng kể về các chỉ số lưu huyết não sau điều trị so với trước điều trị trừ chỉ số α/T (giảm từ 22,88% xuống 21,17%, $p=0,034$). Tuy nhiên, tại thời điểm kết thúc liệu trình điều trị, giữa hai nhóm không có sự khác biệt về các chỉ số sóng REG. Tương tự như các chỉ số sóng REG, hình thái sóng REG cũng có những cải thiện tốt lên rõ rệt sau điều trị so với trước điều trị ở nhóm được can thiệp từ trường sớm trong vòng 72 giờ đầu trên cả 3 đặc điểm (sự có mặt của sóng phụ, dốc lên nhanh và đỉnh sóng dạng nhọn chiếm ưu thế sau điều trị). Trong khi đó, sự cải thiện các đặc điểm hình thái của sóng REG chưa rõ rệt ở nhóm can thiệp muộn hơn, ngoại trừ đặc điểm đỉnh sóng ($p=0,031$) (bảng 3.26).

Kết quả cho thấy, các yếu tố tham gia vào duy trì điều kiện hoạt động của tuần hoàn máu não đều cải thiện tốt dưới tác động của từ trường, nhưng sự cải thiện rõ rệt hơn ở nhóm được can thiệp sớm. Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm tác động của từ trường. Các nghiên cứu cho thấy, từ trường tác động có hiệu quả hơn trên tình trạng mất cân bằng, và hiệu quả ít rõ rệt hoặc nhiều khi không nhận thấy trên những trạng thái bình thường hoặc cân bằng. Chúng tôi thấy ở người bệnh can thiệp muộn có sự bình ổn hơn về các thông số động học tuần hoàn não (thể hiện ở chỉ số trương lực mạch thấp hơn, thời gian đỉnh ngắn hơn và lưu lượng tuần hoàn cao hơn so với nhóm trước 72 giờ), nên từ trường sẽ có tác động ít hiệu quả hơn hoặc ít rõ rệt hơn so với nhóm cấp tính. Mặt khác, do số lượng bệnh nhân được can thiệp sau 72 giờ chiếm tỷ lệ thấp, nên kết quả này cũng mới chỉ là bước đầu.

Những thay đổi tích cực trên sóng REG dưới tác động của từ trường cho thấy khả năng hỗ trợ kiểm soát các rối loạn tuần hoàn đặc biệt ở giai đoạn cấp (trước 72 giờ) sẽ góp phần làm giảm tình trạng phù não, điều hòa áp lực tưới máu và cải thiện sự nuôi dưỡng mô. Những tác động này rõ ràng có lợi cho bệnh nhân NMN có tiền sử THA, ĐTĐ. Bằng việc điều hòa trương lực thành

mạch, giảm độ nhớt của máu từ trường đã giúp làm giảm sức cản ngoại vi, tạo thuận lợi cho máu lưu thông. Ngoài ra, từ trường có khả năng kiểm soát các cơn tăng huyết áp, đặc biệt với các “sang chấn” cấp như NMN qua tác dụng làm giảm nồng độ angiotensin II và aldosterone trong máu [44]. Bảng 3.27 và 3.28 cho thấy, trên những đối tượng có nguy cơ như THA, ĐTD, nhóm can thiệp cho kết quả cải thiện lưu lượng tuần hoàn não tốt hơn so với nhóm chứng. Khả năng tuần hoàn não sẽ được cải thiện tốt hơn 3,93 lần trên đối tượng có tiền sử THA (95%CI[1,63-9,50], p=0,002) khi được điều trị kết hợp với từ trường. Với đối tượng có tiền sử ĐTD, nhóm can thiệp có tỷ lệ lưu lượng tuần hoàn máu não cải thiện tốt cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ không có sự cải thiện lưu lượng tuần hoàn sau điều trị, p=0,05.

4.2.4. Một số bàn luận về phép đo lưu huyết não

Từ kết quả các bản ghi lưu huyết não trên chúng tôi có nhận xét như sau: Chỉ số biên độ và ABF rất nhạy, dễ dàng thay đổi nhưng không ổn định. Các chỉ số có tính ổn định cao và chiều hướng thay đổi phù hợp hơn với tiến trình điều trị là thời gian đỉnh, chỉ số trương lực mạch α/T , và lưu lượng tuần hoàn V (ml/p) tính theo công thức của Khajiev.

Nhiều tác giả có nhận xét rằng, rất khó định nghĩa được thế nào là một bản ghi lưu huyết không bình thường nếu chỉ dựa trên sự thay đổi của các chỉ số lưu huyết như biên độ, chỉ số độ dốc, dòng máu dẫn (ABF)... vì chúng thay đổi không đặc hiệu và không phải lúc nào cũng thay đổi phù hợp với bệnh lý mạch máu não. Tuy nhiên vẫn có những thông số có giá trị trong theo dõi tiến triển của bệnh hoặc theo dõi sự thay đổi lưu lượng tuần hoàn não. Theo Perez-Borja và Mayer [90], hai thay đổi có giá trị nhất là sự chênh lệch hai bên bán cầu trên 25% (5-50%) và mất sự đồng bộ đỉnh sóng hai bên bán cầu. Thời gian đỉnh và độ dốc cũng được đánh giá là hai thông số quan trọng để theo dõi lưu lượng tuần hoàn não (CBF) vì hai thông số này có tương quan chặt chẽ

với CBF với $r=0,9$ (Jacquy và cộng sự [91]). Bên cạnh đó, chỉ số trương lực mạch được đánh giá là có giá trị tin cậy nhất để đánh giá trạng thái chung của tuần hoàn não [77]. Ở lứa tuổi trẻ chỉ số này khoảng 10-15%, ở lứa tuổi trung niên là 18-22%. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy đặc điểm sóng phụ, thời gian đỉnh, chỉ số trương lực mạch và lưu lượng tuần hoàn não là những thông số có giá trị, chúng thay đổi tương đối đồng nhất, theo chiều hướng phù hợp với quá trình điều trị.

Ngày nay có rất nhiều ý kiến tranh cãi về vấn đề sử dụng hay không sử dụng các kết quả của bản ghi lưu huyết não. Có ý kiến không đồng thuận, coi đây là xét nghiệm ít giá trị, vì khó kiểm soát các yếu tố nhiễu trong quá trình ghi đo. Bên cạnh đó vẫn có quan điểm sử dụng xét nghiệm ghi lưu huyết não nhằm mục đích theo dõi tiến triển của điều trị vì nó vẫn có những giá trị nhất định lại an toàn và dễ thực hiện. Phải thẳng thắn thừa nhận rằng, giá trị chẩn đoán xác định tổn thương của bản ghi REG là thấp vì sự thay đổi không đặc hiệu của các thông số và dễ bị nhiễu nếu thực hiện kỹ thuật không cẩn thận. Người ta cho rằng, do độ dẫn điện của não, xương sọ và da đầu là rất khác nhau và vì xương sọ có trở kháng lớn nên người ta sợ rằng dòng điện đưa vào sẽ không thể đi qua xương sọ vào đến não mà sẽ đi ra phía da đầu, do đó REG sẽ phản ánh sự tưới máu của da đầu hơn là sự tưới máu não. Tuy nhiên Perez trong nghiên cứu của mình đã chứng minh, chỉ có 22% tín hiệu sóng REG I (phương pháp hai điện cực) có nguồn gốc từ tuần hoàn da đầu và hình thái sóng từ nguồn gốc này hoàn toàn khác với sóng REG I có nguồn gốc nội sọ. Do đó ông cho rằng không nên sử dụng REG I để theo dõi tuần hoàn có nguồn gốc ngoài sọ (chứ không phải nguồn gốc từ trong sọ) [92]. Ngoài ra, trên 3 mô hình khác Perez và cộng sự xây dựng (REG I, REG II và mô hình kết hợp REGI, REGII) cho thấy với việc áp dụng kỹ thuật REG II (phương pháp 4 điện cực) đã hoàn toàn khắc phục được trở ngại của tuần hoàn da đầu.

Với mọi kích thước điện cực, REGII đo được trở kháng gây ra bởi tuần hoàn trong sọ và độc lập với lưu lượng máu da đầu [93]. Như vậy, vấn đề còn lại của kỹ thuật này là chú ý tới các yếu tố nhiễu có thể ảnh hưởng đến bản ghi lưu huyết như rối loạn nhịp tim, huyết áp và sự hợp tác của người bệnh. Do đó, trên thực tế vẫn có thể sử dụng phương pháp này để theo dõi hiệu quả của một phương pháp điều trị.

Ở nghiên cứu này, trước cũng như trong khi thực hiện kỹ thuật đo lưu huyết não người bệnh được đảm bảo an toàn tuyệt đối, được giải thích rõ ràng và người bệnh đồng ý hợp tác, đồng thời không phải gắng sức tham gia vào bất kỳ một hoạt động nào. Chúng tôi luôn đảm bảo sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ điều trị và điều dưỡng viên để đảm bảo an toàn và quyền lợi của người bệnh trong quá trình điều trị. Chúng tôi tiến hành kiểm tra các thông số sống (huyết áp, mạch) và toàn trạng người bệnh, nếu ổn định chúng tôi mới tiến hành vận chuyển và thực hiện kỹ thuật. Toàn bộ phần dịch chuyển bệnh nhân đều được người nghiên cứu tổ chức đảm nhiệm, người bệnh không bị gây bất kỳ một áp lực nào. Khi thực hiện kỹ thuật chúng tôi luôn đảm bảo có hai người, một kỹ thuật viên chẩn đoán chức năng có kinh nghiệm đảm nhiệm chính về kỹ thuật và người nghiên cứu đảm nhận việc xác định các vị trí cực cũng như giám sát về chỉ số trở kháng cơ bản ở các lần đo cũng như tinh thần và sự phối hợp của người bệnh. Kết quả đo được kiểm tra lại 3 lần. Song song với các chỉ số REG được đọc trên máy, chúng tôi tiến hành đo lại bằng tay để kiểm chứng kết quả. So với các kỹ thuật khác như siêu âm Doppler xuyên sọ có thể là một đánh giá tốt khi xác định tình trạng hẹp/tắc động mạch lớn và vừa cũng như trở kháng thành mạch nhưng kỹ thuật lại phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm người thực hiện và thời gian tiến hành kỹ thuật thường kéo dài, do đó khó đảm bảo tính khách quan. Điện não đồ có thể giúp đánh giá sự phục hồi hoạt động chức năng của tế bào não nhưng không giúp đánh giá tình

trạng trương lực mạch cũng như những thay đổi về huyết động học máu não. Chụp xạ hình tưới máu não là một kỹ thuật cao, hiện đại, rất có giá trị trong đánh giá toàn hoàn toàn não khu vực, song chi phí tốn kém và không giúp đánh giá được tình trạng trương lực mạch máu. Bên cạnh đó, các nghiên cứu về từ trường cho thấy hiệu quả của phương pháp trên tốc độ dòng chảy và trương lực mạch máu. Và đây cũng là một trong những mục tiêu mà nghiên cứu của chúng tôi hướng tới. Do đó, khi thực hiện nghiên cứu này chúng tôi đã lựa chọn lưu huyết não là một công cụ không chỉ giúp đánh giá sự cải thiện động học máu não mà còn giúp đánh giá tình trạng trương lực mạch máu, lại có chi phí hợp lý. Đồng thời với việc kiểm soát các yếu tố nhiễu trước - trong quá trình thực hiện kỹ thuật, chúng tôi cho rằng việc sử dụng lưu huyết não để theo dõi kết quả ở nghiên cứu này là có thể chấp nhận được.

4.3. Sự phục hồi chức năng thần kinh dưới tác động của từ trường

4.3.1. Sự cải thiện chức năng thần kinh

Sau liệu trình điều trị cả hai nhóm đều có sự cải thiện tốt về các chỉ số thần kinh. Tuy nhiên, chúng tôi thấy có sự cải thiện tốt hơn các chỉ số thần kinh ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng. Điểm NIHSS thấp hơn có ý nghĩa ($4,92 \pm 3,7$ so với $6,41 \pm 4,37$; $p=0,04$), sức cơ tay và sức cơ chân cao hơn nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, lần lượt là: $3,08 \pm 1,35$ bậc so với $2,72 \pm 1,52$ bậc, $p=0,17$ và $3,43 \pm 1,01$ so với $3,07 \pm 1,21$ bậc, $p=0,07$ (bảng 3.29). Với điểm NIHSS giảm trung bình là 4,06 điểm, sức cơ tay tăng trung bình 1,48 bậc và sức cơ chân tăng trung bình 1,41 bậc ở nhóm can thiệp so với 1,75 điểm, 0,69 bậc và 0,6 bậc ở nhóm chứng, $p < 0,001$ (bảng 3.30).

Sự tiến triển sức cơ tay, sức cơ chân tốt dần lên từng ngày ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng. Sự tiến bộ nhìn hơn từ ngày thứ 4 trở đi. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (biểu đồ 3.6 và 3.7).

Kết quả cho thấy sự phục hồi thần kinh khả quan hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng. Chúng tôi thấy hoàn toàn có cơ sở khoa học để có thể luận giải kết quả trên. Các nhà nghiên cứu thấy rằng từ trường có khả năng bảo vệ và sửa chữa tế bào trong tổn thương thiếu máu ở cả pha cấp, bán cấp và mạn tính. Tác dụng bảo vệ tức thì của từ trường đối với mô bị thiếu máu là khả năng điều hòa dòng ion canxi từ ngoại bào đổ vào nội bào, ức chế sự giải phóng canxi từ các kho dự trữ nội bào, do đó hạn chế được sự phá hủy của tế bào đồng thời giảm sự chết theo chương trình của tế bào [34],[38],[55]. Bên cạnh đó từ trường có khả năng tăng cường các cơ chế bảo vệ tế bào nội sinh như sản xuất protein sốc nhiệt (heat shock protein-hsp) [52], nitric oxide, opioid, tăng cường tác nhân chống oxy hóa [49],[68] và điều hoà lưu lượng máu tại chỗ, làm giảm phù não, tăng khả năng sống sót của tế bào khu vực thiếu máu [10]. Không chỉ vậy, từ trường còn có khả năng kích thích quá trình tăng sinh mạch, cải thiện tuần hoàn bàng hệ, góp phần làm giảm kích thước khu vực thiếu máu, đặc biệt trong thiếu máu bán cấp và mạn tính [9], góp phần gia tăng cơ hội phục hồi sau thiếu máu.

Vì nhiều lý do mà rất khó có thể tìm được một nghiên cứu đánh giá tác động của từ trường trên nhóm bệnh lý nặng và cấp tính như TBMMN. Năm 2008-2009, chúng tôi cũng tiến hành đánh giá tác dụng cải thiện về lâm sàng sau điều trị với từ trường ở bệnh nhân NMN cấp và bán cấp. Kết quả cho thấy có sự cải thiện các chỉ số thần kinh theo chiều hướng tốt lên nhưng chưa có ý nghĩa thống kê [71]. Chính điều này là động lực thúc đẩy chúng tôi tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, liều sử dụng đa dạng hơn, cách đánh giá chi tiết hơn bao gồm cả lâm sàng và cận lâm sàng.

Trên mô hình thực nghiệm (gây thiếu máu não trong 2 giờ, sau đó tái tưới máu, can thiệp từ trường trong giai đoạn tái tưới máu), các nhà nghiên cứu đã cho thấy khả năng làm giảm phù não, giảm sự chết tế bào trong điều kiện

thiếu máu và kích thích sự phục hồi hoạt động của tế bào của từ trường. Grant và cộng sự [10] thấy từ trường 2,8mT, 75Hz, tiếp xúc toàn thân sau tắc mạch não 10 phút trong 350 phút làm giảm sự lan rộng của phù vỏ não trên cộng hưởng từ và giảm diện tích chết tế bào thần kinh trên mô bệnh học có ý nghĩa, đồng thời phục hồi biên độ điện thế gợn thần kinh cao hơn so với nhóm chứng ($p > 0,05$). Liu và cộng sự [68] với từ trường 90mT, 42Hz, tác động tại chỗ (đầu chuột) trong 15 phút làm giảm phù não, giảm thể tích ổ nhồi máu có ý nghĩa so với nhóm chứng. Đồng thời trên mô hình gây thiếu máu vĩnh viễn, Albertini và cộng sự [9] cho thấy từ trường xung 75Hz, 3mT tiếp xúc trong 18 giờ và 24 giờ đều cho thấy hiệu quả làm giảm thể tích ổ hoại tử so với chứng, đồng thời cũng đã có sự tăng sinh mạch nhiều hơn so với chứng (mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê). Đặc biệt trên nhóm được tiếp xúc liên tục trong 24 giờ/ngày, trong 6 ngày liên tiếp cho thấy diện tích tăng sinh mạch khu vực thiếu máu lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng. Các nghiên cứu khác với từ trường xoay chiều, tần số từ 15-60Hz cũng cho thấy khả năng làm giảm sự chết tế bào ở các mức độ khác nhau và cải thiện chức năng tế bào [49],[52].

Giảm phù não và cải thiện tuần hoàn là những yếu tố quan trọng làm giảm tổn thương não cấp tính trong những giờ đầu của NMN. Phần bàn luận chúng tôi trình bày trong phần 4.2 cho thấy từ trường có khả năng cải thiện tuần hoàn trong NMN cấp và bảng 3.43 cho thấy kết quả phục hồi thần kinh tốt hơn có ý nghĩa ở nhóm có cải thiện tốt tuần hoàn não. Kết quả nghiên cứu trình bày ở bảng 3.29 và 3.30 cho thấy sự phục hồi hoạt động chức năng của tế bào thần kinh thể hiện qua sự cải thiện các chỉ số thần kinh tốt hơn dưới tác động của từ trường với điểm NIHSS trung bình sau điều trị thấp hơn có ý nghĩa so với chứng.

Tế bào não, đặc biệt ở vùng ‘nửa tối’, vẫn có thể bị tổn thương thêm do nhiều cơ chế thậm chí trong cả những trường hợp được can thiệp tái tưới máu,

nên làm giảm cơ hội phục hồi sau thiếu máu. Các nghiên cứu cho thấy có hai cơ chế chính tham gia vào tổn thương thêm nhu mô não sau thiếu máu là đáp ứng viêm và đáp ứng ô-xy hóa quá mức [3],[4]. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy tác động có lợi của từ trường đối với những trường hợp có tăng bạch cầu trung tính, tăng hs-CRP và những yếu tố nguy cơ có thể làm gia tăng sự hoạt động của hai cơ chế trên như THA, ĐTĐ, rối loạn chuyển hóa lipid máu. Chúng tôi xin được bàn luận lần lượt dưới đây.

Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính và nồng độ protein phản ứng C siêu nhạy (hs-CRP) trong máu ngoại vi là hai trong nhiều chỉ điểm sinh học của quá trình viêm. Sự tăng các chất chỉ điểm này là một yếu tố bất lợi cho sự phục hồi thần kinh.

Bảng 3.6, biểu đồ 3.3 cho thấy sự liên quan giữa các yếu tố của quá trình viêm với mức độ nặng của tổn thương thần kinh. Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính có mối tương quan thuận, chặt với mức độ khiếm khuyết thần kinh khi nhập viện (NIHSS₀) với hệ số tương quan là 0,92 (p<0,001). Phương trình thể hiện mối quan hệ giữa NIHSS₀ và BCTT: NIHSS₀ = 0,13 × (Tỷ lệ % BCTT). Nồng độ hs-CRP trong vòng 3,93±1,44 ngày đầu sau khởi phát NMN tăng có ý nghĩa trong máu ngoại vi, với nồng độ trung bình là 6,57±9,97 (mg/l). Chúng tôi thấy với nồng độ trên 0,5mg/l, có mối tương quan thuận yếu giữa hs-CRP₀ với khiếm khuyết thần kinh theo thang điểm NIHSS khi nhập viện (NIHSS₀), r=0,2; p=0,036. Kết quả này chỉ ra rằng, người bệnh có nồng độ hs-CRP và tỷ lệ phần trăm BCTT máu ngoại vi cao sẽ có khả năng khiếm khuyết thần kinh nặng hơn so với người có hs-CRP và BCTT không tăng.

Nhiều nghiên cứu cho thấy sự tăng hs-CRP khi nhập viện trong vòng 72 giờ tương quan có ý nghĩa với suy giảm về chức năng thần kinh cũng như tiên lượng phục hồi kém về sau. Nghiên cứu của A. Bharosay và cộng sự cho thấy hs-CRP trong vòng 72 giờ tăng tiên lượng sự suy giảm chức năng thần kinh

xấu đi trong tuần đầu: hs-CRP nhóm không có sự suy giảm chức năng thần kinh là $2,35 \pm 1,52$ mg/dl với NIHSS là $11,83 \pm 7,37$ điểm; trong khi đó ở nhóm có sự suy giảm chức năng thần kinh có điểm NIHSS là $21,65 \pm 1,62$ và hs-CRP là $6,1 \pm 0,64$ mg/dl [22]. Theo tác giả Hồ Thượng Dũng và Hà Thị Kim Chi, nồng độ hs-CRP ngày 2 và 3 có tương quan thuận trung bình với sự suy giảm khả năng (theo mRS) khi ra viện ($r=0,45$ và $0,44$; $p<0,001$), tương quan thuận yếu giữa hs-CRP ngày 1 với mRS khi ra viện ($r=0,23$; $p=0,02$) [26].

Bảng 3.40 cho thấy nồng độ hs-CRP₀ trong vòng 3-4 ngày đầu sau NMN tăng trên 2mg/l; tỷ lệ phần trăm BCTT trên 64 (bảng 3.41) là các yếu tố tiên lượng bất lợi cho sự phục hồi thần kinh ở nhóm chứng so với nhóm can thiệp. Trên đối tượng có tăng BCTT, điều trị kết hợp từ trường cho tiên lượng phục hồi khả quan hơn so với nhóm chứng: tỷ lệ phục hồi tốt cao hơn (70,0% so với 41,7%) và tỷ lệ phục hồi không như mong đợi (trung bình và kém) cũng thấp hơn có ý nghĩa (30,0% so với 58,3%), $p=0,001$. Khả năng phục hồi tốt ở nhóm điều trị kết hợp với từ trường cao hơn nhóm chứng 3,27lần (95%CI [1,73-9,1]). Ở nhóm có tăng hs-CRP₀, tỷ lệ phục hồi kém và trung bình ở nhóm điều trị kết hợp từ trường thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (30,3% so với 54,5%, $p=0,04$) và khả năng đạt kết quả phục hồi tốt cao hơn 2,76 lần so với nhóm chứng, 95%CI[1,01-7,58].

Gong và cộng sự thấy, người bệnh có bạch cầu máu ngoại vi, homocystein và hs-CRP cao sẽ có tiên lượng phục hồi kém sau 1 năm TBMMN, trong đó hs-CRP là yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập (OR=1,06; 95%CI: 1,027-1,093; $p = 0,0003$), giá trị tiên lượng mạnh hơn khi kết hợp ≥ 2 trong 3 yếu tố này [23]. Adam Denes và cộng sự cho thấy đáp ứng viêm hệ thống là yếu tố làm tăng tình trạng tổn thương mô não, tổn thương hàng rào máu não và phù não. Đây là một trong những nhân tố chính gây giảm tiên lượng phục hồi và độc lập với kích thước ổ nhồi máu [24]. Có sự liên quan

giữa tăng nồng độ các marker gây viêm trong máu ngoại vi (protein C phản ứng, fibrinogen, số lượng bạch cầu) với tình trạng bệnh nặng, tiên lượng phục hồi kém và tử vong [25],[27].

Như vậy, có thể thấy chiều hướng kết quả nghiên cứu của chúng tôi về vai trò của hs-CRP và bạch cầu trong NMN cũng tương tự một số tác giả trong nước cũng như ngoài nước.

Kết quả này cho thấy tác động có lợi của từ trường trên nhóm đối tượng có tăng số lượng BCTT, tăng hs-CRP. Người ta thấy rằng, sự tập trung nhiều bạch cầu, đặc biệt bạch cầu trung tính vào khu vực tổn thương làm tăng nguy cơ tổn thương nhu mô não bởi các sản phẩm cytokin của bạch cầu đáp ứng với tình trạng thiếu máu, các gốc tự do ROS. Các sản phẩm này có thể gây chết tế bào trực tiếp qua cơ chế độc tế bào hoặc gián tiếp qua cơ chế apoptosis. Ngoài ra, bạch cầu còn tăng bộc lộ các phần tử kết dính, làm tăng sự kết dính của bạch cầu với thành mạch, nên gia tăng nguy cơ huyết khối vi mạch, làm nặng thêm tình trạng thiếu máu cục bộ mô [19],[3],[94]. Hs-CRP ngoài vai trò là chất chỉ điểm sinh học của quá trình viêm, người ta còn thấy vai trò của nó trong kích thích quá trình hình thành xơ vữa động mạch [95]. F. Bian và cộng sự [96] thấy hs-CRP có thể kích thích quá trình xơ vữa động mạch bằng việc làm tăng LDL transcytosis thông qua tế bào nội mô, và hoạt động của CRP có liên quan với các gốc ô-xy tự do. Thông thường, CRP sẽ về giá trị bình thường sau 5-7 ngày nếu không còn yếu tố kích thích. Nên tăng CRP và tăng kéo dài là yếu tố rất bất lợi cho quá trình phục hồi. Các nghiên cứu về từ trường lên kiểm soát quá trình viêm cho thấy, từ trường có thể làm giảm mức độ nặng của đáp ứng viêm thông qua nhiều cơ chế. Điều hòa trương lực mạch máu làm giảm hiện tượng thoát dịch, giảm phù nề chèn ép [40]; lập lại cân bằng ion màng, giảm tính thấm của màng tế bào đối với một số ion như K^+ , Na^+ [34] do đó làm tăng tính ổn định của màng tế bào; tác động lên một số

sản phẩm cytokine của tế bào như giảm yếu tố tiền viêm interferon- γ và tăng yếu tố có tác dụng chống viêm như interleukin-10 [46]; giảm các gốc tự do - sản phẩm của quá trình viêm và oxy hóa [49] nên làm giảm mức độ nặng của quá trình viêm, giảm thiểu sự tổn thương mô và tạo điều kiện cho sự phục hồi. Do đó nguy cơ tổn thương tế bào thần kinh ở nhóm chứng sẽ cao hơn và dẫn đến kết quả phục hồi sẽ thấp hơn so với nhóm được can thiệp từ trường.

Khi đánh giá kết quả phục hồi thần kinh trên đối tượng có các yếu tố nguy cơ như THA, ĐTĐ, tăng cholesterol toàn phần chúng tôi cũng ghi nhận được chiều hướng kết quả tương tự với kết quả phục hồi khá hơn ở nhóm can thiệp khi so sánh với nhóm chứng. Các yếu tố nguy cơ làm tăng sản xuất các gốc ô-xy tự do ROS và kích thích quá trình viêm hệ thống cũng như tại mạch máu não, dẫn đến gia tăng tình trạng co thắt mạch, tăng kết dính các thành phần hữu hình của máu vào thành mạch, làm giảm lưu lượng tuần hoàn vi mạch và rối loạn cơ chế tự điều hòa lưu lượng tuần hoàn não. Điều này làm não dễ bị tổn thương thiếu máu và cản trở sự phát triển của tuần hoàn bàng hệ từ các khu vực không bị thiếu máu lân cận.

Với yếu tố nguy cơ THA, bảng 3.35 cho thấy tiên lượng phục hồi thần kinh tốt ở nhóm điều trị kết hợp từ trường cao hơn 2,28 lần so với nhóm chứng (95%CI[1,1-5,42], $p=0,04$). Ở người có tiền sử THA, thành mạch thường bị xơ cứng và giảm khả năng đáp ứng với các biến cố nên có nguy cơ phù não hoặc chuyển dạng chảy máu, đưa đến tiên lượng phục hồi thần kinh kém nếu huyết áp không được kiểm soát tốt thậm chí với ổ nhồi máu nhỏ. Toyoda và cộng sự [97] sau khi hiệu chỉnh yếu tố tuổi, giới, đường máu, kích thước nhồi máu trên 15mm và NIHSS lúc vào viện, giá trị huyết áp tâm thu cao ở thời điểm 12, 18, 24 và 36 giờ đầu liên quan có ý nghĩa với sự suy giảm thần kinh đối với NMN. Với tỷ lệ phục hồi kém và trung bình ở nhóm điều trị kết hợp từ trường là 29,5% thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (48,9%;

$p=0,04$), cho thấy từ trường có khả năng tác động có lợi ở mức độ nào đó trên đối tượng có yếu tố nguy cơ THA, góp phần làm giảm tỷ lệ di chứng thần kinh. Người ta thấy rằng, ngoài yếu tố cải thiện chức năng thành mạch máu, từ trường còn có thể giúp kiểm soát huyết áp qua cơ chế thần kinh thể dịch như giảm nồng độ Angiotensin II và Aldosterone [44]. Tác dụng hạ áp của từ trường được đánh giá là an toàn, dường như tùy thuộc vào nhu cầu tại chỗ, đặc biệt không gây tụt huyết áp mà ngược lại người ta thấy từ trường ức chế sự giảm huyết áp trên đối tượng bị gây hạ áp bằng thuốc [45].

Với yếu tố nguy cơ ĐTD và tăng đường máu: Mặc dù còn nhiều tranh cãi về vai trò của tăng đường máu với tiên lượng tử vong cũng như tiên lượng phục hồi trong tổn thương NMN nhưng rõ ràng rằng, tăng đường máu kéo dài là một yếu tố bất lợi cho sự phục hồi thần kinh do khả năng làm nặng nề hơn tổn thương ban đầu, hậu quả của sự thay đổi chuyển hóa tại chỗ [98],[88]. Piironen và cộng sự [99] trong báo cáo phân tích gộp thấy mức glucose dưới 7mmol/l có liên quan đến 80% sự sống sót của vùng ‘nửa tối’, trên 8mmol/l có liên quan đến dưới 50% sự sống sót của vùng ‘nửa tối’. Đồng thời, trên nhóm đối tượng được điều trị với rtPA trước 3 giờ có đường máu trên $9,9\text{mmol/l}$ tác giả thấy có sự tiến triển gia tăng kích thước ổ nhồi máu trên cộng hưởng từ.

Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy nồng độ glucose máu lúc nhập viện trên $5,5\text{mmol/l}$ là yếu tố tiên lượng bất lợi cho sự phục hồi thần kinh. Ở nhóm đối tượng này, điều trị kết hợp với từ trường cho khả năng kết quả phục hồi thần kinh tốt hơn 2,88 lần so với nhóm chứng, 95%CI[1,14-7,27] (bảng 3.39). Tỷ lệ phục hồi thần kinh không như mong đợi (trung bình và kém) ở nhóm điều trị kết hợp từ trường là 30,2% thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (55,6%), $p=0,023$. Vai trò của tăng đường máu với tổn thương thần kinh trong NMN cấp cho đến nay vẫn còn nhiều tranh cãi. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra

rằng, tăng đường máu dai dẳng mới là yếu tố tiên lượng bất lợi cho tử vong và sự phục hồi chứ không phải đường máu khi nhập viện [88]. Vì tăng đường máu trong NMN cấp là một vấn đề khá phức tạp, do nhiều nguyên nhân, có thể là kết quả của phản ứng không đặc hiệu với stress cấp tính, tăng hoạt động của hệ giao cảm, thay đổi chuyển hóa mô tổn thương, bộc lộ ĐTĐ tiềm tàng, hoạt hóa hệ thống trục tuyến yên - đồi thị - thượng thận làm tăng catecholamin và cortisol. Tăng đường máu kéo dài là yếu tố tiên lượng độc lập cho tử vong và kết quả phục hồi kém ở bệnh nhân không ĐTĐ khi sử dụng các điểm cắt khác nhau như trên 7,2mmol/l, trên 7,8mmol/l và trên 8,6mmol/l [99]. Tăng đường máu kéo dài làm gia tăng tình trạng xơ vữa động mạch, tổn thương vi mạch và là yếu tố thuận lợi cho biến chứng nhiễm trùng, mất khác đường máu cao làm tăng toan hóa tổn thương, thúc đẩy quá trình viêm, tăng tạo các sản phẩm gốc ô-xy tự do, nên làm tăng kích thước ổ tổn thương, giảm khả năng sống sót của các tế bào vùng ‘nửa tối’. Vì vậy, tăng đường máu, đặc biệt tăng đường máu kéo dài làm giảm khả năng phục hồi của người bệnh. Các phương thức điều trị có tác dụng làm giảm đáp ứng của quá trình viêm cũng như giảm các sản phẩm gốc tự do sẽ có khả năng giúp gia tăng cơ hội sống sót tế bào quanh ổ nhồi máu, góp phần giảm tỷ lệ di chứng nặng sau NMN. Kết quả nghiên cứu này đã cho thấy tác động hỗ trợ của từ trường trong việc giảm tỷ lệ di chứng sau NMN, cơ chế có thể thông qua việc gia tăng sự bảo vệ tế bào khu vực ‘nửa tối’.

Với yếu tố nguy cơ tăng lipid máu: Chúng tôi thấy kết quả phục hồi thần kinh ở hai nhóm nghiên cứu khác nhau có ý nghĩa trên những đối tượng có tăng cholesterol toàn phần. Nhóm can thiệp có tỷ lệ phục hồi tốt cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (74,1% so với 44,49%), đồng thời tỷ lệ phục hồi kém và trung bình cũng thấp hơn có ý nghĩa (25,9% so với 55,6%), $p = 0,027$ (bảng 3.37). Khả năng phục hồi tốt ở nhóm can thiệp cao hơn 3,57 lần

so với nhóm chứng (95%CI[1,13-11,25]). Với nhóm có tăng triglyceride máu, mặc dù tỷ lệ phục hồi thần kinh tốt ở nhóm can thiệp có xu hướng cao hơn so với nhóm chứng (66,67% so với 47,6%) nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p=0,21$ (bảng 3.38).

Vai trò của của các thành phần lipid máu với NMN vẫn còn nhiều tranh cãi và có ý kiến cho rằng tăng lipid máu không liên quan đến phục hồi thần kinh. Trong khi đó, lại có ý kiến cho rằng tăng cholesterol là yếu tố nguy cơ yếu với NMN đặc biệt với nhồi máu não ổ khuyết [100],[101]. Tuy nhiên, có một điều rõ ràng rằng tăng cholesterol máu thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch qua cơ chế kích thích quá trình viêm mạch mạn tính. Do đó, tăng lipid máu, đặc biệt khi kết hợp với tình trạng tăng đường máu, sẽ đóng góp vào tổn thương thêm nhu mô não trong NMN cấp, làm giảm tiên lượng phục hồi. Lucas Restrepo và cộng sự [102] thấy mức cholesterol toàn phần cao là yếu tố dự đoán độc lập cho kết quả phục hồi sau 3 tháng sau NMN. Cứ tăng mỗi 50mg/dl cholesterol toàn phần sẽ gây ra 64% giảm kết quả chức năng tốt ở thời điểm 3 tháng (OR = 0,36; 95%CI[0,45-0,88], $p=0,0253$). Tiền sử tăng lipid máu làm giảm sự cải thiện thần kinh ($p=0,046$) và có liên quan đến điểm NIHSS ngày 7 hoặc khi xuất viện cao hơn.

Từ kết quả và phân tích trên chúng tôi cho rằng từ trường có thể có hiệu quả bảo vệ tế bào, gia tăng khả năng chịu đựng của tế bào trong điều kiện bất lợi như thiếu máu, viêm trong giai đoạn NMN cấp và bán cấp, trong vòng 2-3 tuần đầu sau khởi phát bệnh. Nhóm can thiệp cho tỷ lệ phục hồi tốt cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (68,9% so với 52,5%, $p=0,047$), và nhóm được điều trị kết hợp với từ trường có khả năng phục hồi tốt cao gấp 2 lần so với nhóm chứng, 95%CI[0,96-4,2] (bảng 3.46).

4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả phục hồi thần kinh của từ trường

Mức độ tổn thương

Bảng 3.33 cho thấy sự phục hồi thần kinh khác nhau với các mức độ tổn thương khác nhau. Với mọi kích thước tổn thương, nhóm can thiệp cho thấy chỉ số thần kinh cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng. Sự phục hồi tốt nhất ở nhóm có tổn thương nhỏ và vừa (NIHSS trung bình là 3,5 đến 4,49 điểm) và kém nhất là diện rộng với NIHSS là 11 điểm. Sự khác biệt chủ yếu giữa tổn thương nhỏ/vừa và diện rộng. Rõ ràng rằng, tiên lượng phục hồi thần kinh phụ thuộc rất nhiều vào mức độ tổn thương ban đầu. Tổn thương càng lớn, khiếm khuyết thần kinh càng nặng, nguy cơ phù não càng cao và do đó tiên lượng phục hồi sẽ kém hơn những tổn thương ỏ nhỏ.

Bảng 3.44 cho thấy mối tương quan thuận, chặt giữa NIHSS nhập viện (NIHSS₀) và NIHSS ra viện (NIHSS₁), $r=0,86$ ($p<0,001$). Chúng tôi xây dựng phương trình dự đoán khả năng phục hồi dựa trên NIHSS khi nhập viện: $NIHSS_1 = -2,2 + 0,92 \times NIHSS_0$ chung cho cả hai nhóm. Phân tích hồi quy đa biến để đánh giá mức độ ảnh hưởng của yếu tố can thiệp thêm là từ trường đối với NIHSS₁, chúng tôi thấy với cùng một mức tổn thương ban đầu (NIHSS₀) nếu được can thiệp với từ trường thì khả năng NIHSS sau điều trị sẽ giảm thêm 2,27 điểm so với không can thiệp từ trường. Phương trình thể hiện mối quan hệ này được viết như sau: $NIHSS_1 = -1,341 + 0,949 \times (NIHSS_0) - 2,27 \times (\text{Nhóm})$

Về ảnh hưởng của vị trí tổn thương, do đối tượng nghiên cứu chủ yếu có tổn thương thuộc khu vực cấp máu của động mạch não giữa (84%, bảng 3.4) nên chúng tôi không có đủ cơ sở để đánh giá tác động của từ trường trên nhóm tổn thương khu vực còn lại. Một mặt vì thiết bị điều trị không đa dạng

về hình thái cực phát từ mà chỉ có một dạng phẳng duy nhất. Mặt khác do yêu cầu về điều trị nên có những tổn thương của khu vực tuần hoàn sau (thân não, tiểu não) rất khó tiến hành kỹ thuật, nên những bệnh nhân bị tổn thương khu vực này chúng tôi đã phải đưa ra khỏi nghiên cứu. Xét về phương diện vật lý, tổn thương nằm ở vị trí càng gần với từ trường sẽ cho kết quả phục hồi thần kinh tốt hơn. Vì đầu phát từ được đặt áp sát hai bên thái dương, gần nhất với khu vực phân bố của động mạch não giữa, nên với những tổn thương thuộc khu vực này nhóm can thiệp cho kết quả phục hồi tốt hơn với tỷ lệ phục hồi tốt là 66,67%; kém và trung bình là 33,33% ($p=0,014$); tỷ lệ này ở nhóm chứng là 53,06% và 46,9% ($p=0,67$) (bảng 3.34). Kết quả này phù hợp với cách đặt cực từ điều trị trên vùng đầu (hai bên thái dương), do đó những tổn thương thuộc khu vực này sẽ nhận được sự tác động cả trực tiếp và gián tiếp của từ trường. Còn những vùng tổn thương thuộc chi phối của động mạch não sau, một phần động mạch não trước chỉ nhận được tác động gián tiếp của từ trường.

Sự phục hồi thần kinh và độ lớn của từ trường

Bảng 3.31 cho thấy sự cải thiện các chỉ số thần kinh tuy có xu hướng nhỉnh hơn ở đối tượng chịu tác động của từ trường 80mT so với 40mT, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu khác về ảnh hưởng của yếu tố cường độ từ trường lên kết quả điều trị, mới dừng ở ngưỡng có đáp ứng sinh học, còn liều tối ưu vẫn chưa được xác định.

Số lần điều trị

Chúng tôi thấy giữa NIHSS sau điều trị có quan hệ tương quan thuận, trung bình với thời gian tiếp xúc với từ trường qua phương trình $LN(NIHSS_1) = 2,351 - 8,575/Số\ lần\ điều\ trị$ (điều kiện: $NIHSS_1 \neq 0$); với hệ số tương quan là 0,37 ($p=0,005$) (bảng 3.32; biểu đồ 3.8). Số lần điều trị càng ít thì kết quả

phục hồi càng thấp. Tuy nhiên, như phân trên chúng tôi đã đề cập, do thời gian nằm viện hạn chế nên thời gian can thiệp từ trường cũng bị ảnh hưởng, tập trung chủ yếu 6-12 lần điều trị (20 phút/lần) nên đây có thể là một trở ngại trong việc xây dựng mối tương quan giữa phục hồi thần kinh (NIHSS) và thời gian điều trị.

Thời điểm can thiệp từ trường

Bệnh nhân được can thiệp sớm trong vòng 72 giờ đầu sau khởi phát NMN có kết quả phục hồi tốt hơn với 72,1% phục hồi thần kinh tốt; 27,9% phục hồi thần kinh kém và trung bình, $p=0,004$. Trái lại, nhóm được can thiệp sau 72 giờ, tiên lượng phục hồi cũng khá nhưng chưa có sự khác biệt rõ rệt, tỷ lệ phục hồi tốt là 61,1%; kém và trung bình là 38,9%, $p=0,35$ (bảng 3.45).

Theo tiến triển của ổ nhồi máu sau thiếu máu não thì can thiệp càng sớm càng tốt trong vòng 3-72 giờ đầu sau khởi phát bệnh, gia tăng cơ hội sống sót cho các tế bào vùng “nửa tối”. Vì vậy, can thiệp từ trường sớm có thể giúp kiểm soát các rối loạn sinh hóa vùng “nửa tối”, kiểm soát phù não và bảo vệ tế bào. Bên cạnh đó, việc can thiệp từ trường sớm trước 72 giờ đầu giúp sự cải thiện tuần hoàn não tốt hơn (bảng 3.25, bàn luận trong mục 4.2.3), do đó đây cũng có thể là một yếu tố tham gia góp phần tạo thuận lợi cho sự phục hồi thần kinh.

Sự cải thiện lưu lượng tuần hoàn não

Bảng 3.42 và 3.43 cho thấy những trường hợp có cải thiện tốt về tuần hoàn não sau điều trị sẽ có kết cục thần kinh tốt hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng: điểm NIHSS trung bình là 4,81 thấp hơn so với 7,39 điểm; sức cơ tay 3,08 bậc cao hơn so với 2,28 bậc; sức cơ chân 3,4 bậc cao hơn so với 2,88 bậc, $p<0,05$. Ở nhóm can thiệp, khả năng có kết cục thần kinh tốt cao hơn 2,94 lần so với nhóm chứng, 95%CI[1,11-7,8], $p=0,029$ (bảng 3.43).

Kết quả này cho thấy, sự cải thiện tốt tuần hoàn não là một trong những cơ chế tác động của từ trường trong phục hồi thần kinh sau NMN.

4.3.3. Tác dụng phụ của từ trường

Chúng tôi nhận thấy với các thông số lựa chọn điều trị là từ trường xoay chiều 50Hz, cảm ứng từ 40mT và 80mT là tương đối an toàn. Trong quá trình điều trị chúng tôi không quan sát thấy các tác dụng bất lợi của từ trường đối với người bệnh như rối loạn tâm lý, cảm xúc... Phần lớn bệnh nhân đều thấy dễ chịu trong và sau điều trị.

Vì mô sinh học giàu nước và các ion tự do. Và vì từ trường biến đổi (dB/dt) có đặc tính sinh ra dòng cảm ứng trong mô chịu tác động, nên khi áp dụng điều trị cần chú ý tới thông số dòng cảm ứng phát sinh trong mô. Vì đây sẽ là một trong những yếu tố quan trọng để giới hạn liều an toàn. Theo định luật dòng dẫn của Faraday, chúng tôi ước lượng độ lớn của mật độ dòng sinh ra trong mô dưới tác động của từ trường xoay chiều 80mT, 50Hz như sau:

Trở kháng của mô não là 2,2 Ω m với chất xám; 6,8 Ω m với chất trắng; trung bình là 5,8 Ω m [103]. Độ dẫn điện trung bình của mô não là $\sigma = 1/5,8$. Từ trường xoay chiều sử dụng: $f = 50\text{Hz}$, $B_0 = 80\text{mT}$. Giả sử $r = 4\text{cm}$. Theo công thức $J \text{ (mA/m}^2\text{)} = \pi \cdot r \cdot f \cdot \sigma \cdot B_0$ thì độ lớn của dòng cảm ứng tại mô não là $2,51\text{mA/m}^2$. So với khuyến cáo của Hội đồng bảo vệ bức xạ quốc gia ở Anh Quốc (UK) và Hiệp hội thuốc và thực phẩm của Mỹ về ngưỡng an toàn khi tiếp xúc với từ trường biến đổi năm 2003 thì cường độ này hoàn toàn nằm trong ngưỡng an toàn cho phép, dưới 10mA/m^2 [65].

KẾT LUẬN

Ứng dụng từ trường xoay chiều 50Hz, cảm ứng từ 40-80mT điều trị kết hợp trên bệnh nhân nhồi máu não vào ngày thứ $3,2 \pm 1,28$ sau khởi phát, liệu trình điều trị trung bình $9,8 \pm 3,11$ lần (20 phút/lần), có tác dụng:

1. Cải thiện tuần hoàn não

- Tuần hoàn não được cải thiện tốt cả về trạng thái chức năng của mạch máu và lưu lượng tuần hoàn não trên lưu huyết não đồ:

+ Tăng tốc độ dòng chảy: Thời gian đầy máu động mạch giảm (từ 174,58ms xuống 153,7ms, $p < 0,001$), đỉnh sóng nhọn chiếm ưu thế (85,2% so với 65,6% nhóm chứng, $p = 0,034$).

+ Tăng lưu lượng tuần hoàn máu qua bán cầu, từ 210,62ml/phút lên 253,36ml/phút (tăng 20,29%), $p = 0,005$.

+ Cải thiện tình trạng chức năng thành mạch: chỉ số trương lực mạch α/T giảm từ 23,7% xuống 20,38% ($p < 0,001$); sóng phụ xuất hiện rõ chiếm ưu thế (42,6% so với 18% nhóm chứng; $p = 0,013$).

- Các yếu tố ảnh hưởng đến sự cải thiện tuần hoàn não của từ trường:

+ **Độ lớn của từ trường:** tình trạng thành mạch có xu hướng cải thiện tốt hơn dưới tác động của từ trường 80mT so với 40mT (tỷ lệ có sóng phụ rõ 50% so với 34,5%), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa, $p = 0,17$.

+ **Thời gian điều trị:** Có mối tương quan thuận trung bình giữa số lần điều trị và lưu lượng tuần hoàn não, $r = 0,33$; $p = 0,005$; phương trình: $V_{ml/p} = 143,99 + 11,16 \times \text{Số lần điều trị}$.

+ **Thời điểm can thiệp từ trường:** Can thiệp sớm trước 72 giờ cho sự cải thiện tuần hoàn não tốt hơn với lưu lượng tuần hoàn tăng 25,32% ($p < 0,001$) so với 9,63% ($p = 0,26$) của nhóm can thiệp sau 72 giờ.

2. Cải thiện chức năng thần kinh

- Tạo thuận lợi cho quá trình phục hồi chức năng thần kinh:

+ *Sự cải thiện tốt của các chỉ số thần kinh*: Điểm NIHSS giảm trung bình $4,06 \pm 2,06$ (điểm), sức cơ tăng trung bình $1,48 \pm 0,99$ bậc với sức cơ tay và $1,41 \pm 0,69$ bậc với sức cơ chân so với nhóm chứng là: $1,75 \pm 1,52$ (điểm), $0,69 \pm 0,74$ (bậc), $0,6 \pm 0,56$ (bậc), $p < 0,001$.

+ *Cải thiện tuần hoàn não là một cơ chế tác động của từ trường giúp tạo thuận lợi cho sự phục hồi chức năng thần kinh*: 72,13% nhóm can thiệp có cải thiện tốt lưu lượng tuần hoàn não so với 47,54% ở nhóm chứng. Trong số này, nhóm can thiệp có cơ hội phục hồi thần kinh cao hơn 2,94 lần so với nhóm chứng (95% CI [1,11-7,8], $p = 0,029$).

+ *Từ trường giúp gia tăng cơ hội phục hồi cho các đối tượng có yếu tố nguy cơ* như THA, tăng đường máu, tăng cholesterol máu, tăng BCTT, tăng hs-CRP. Cơ hội phục hồi thần kinh tốt ở nhóm can thiệp cao gấp 2 lần so với chứng (OR = 2; 95%CI[0,96-4,2], $p = 0,047$).

- Các yếu tố ảnh hưởng lên sự cải thiện chức năng thần kinh:

+ *Số lần điều trị*: NIHSS sau điều trị có tương quan thuận, trung bình với thời gian tiếp xúc với từ trường, hệ số tương quan $r = 0,37$; $p < 0,001$; phương trình: $\text{Ln}(\text{NIHSS}_1) = 2,351 - 8,575/\text{Số lần điều trị}$.

+ *Độ lớn của từ trường*: sự cải thiện chức năng thần kinh có xu hướng khả quan hơn ở nhóm từ trường 80mT so với 40mT, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê.

+ *Thời điểm can thiệp*: Can thiệp từ trường sớm trong vòng 72 giờ đầu cho kết quả phục hồi khả quan hơn so với nhóm sau 72 giờ: tỷ lệ phục hồi tốt là 72,1%; 27,9% phục hồi kém và trung bình ($p = 0,004$).

+ *Mức độ tổn thương thần kinh ban đầu*: NIHSS₁ tương quan thuận, chặt với NIHSS₀, $r = 0,899$ ($p < 0,001$); phương trình: $\text{NIHSS}_1 = -1,341 + 0,949 \times (\text{NIHSS}_0) - 2,27 \times (\text{Nhóm})$. Nếu được điều trị kết hợp với từ trường thì NIHSS₁ có khả năng giảm thêm 2,27 điểm so với không điều trị kết hợp từ trường.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi xin đưa ra kiến nghị sau:

Có thể áp dụng từ trường xoay chiều 50Hz, cảm ứng từ 40mT - 80mT trong điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân nhồi máu não cấp:

- Thời gian điều trị trung bình là $9,8 \pm 3,11$ lần (20 phút/lần), tương đương 196 ± 62 phút, điều trị hàng ngày.

- Thời điểm can thiệp trung bình vào ngày thứ $3,2 \pm 1,28$ sau nhồi máu não (1-5 ngày đầu sau khởi phát).

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ

1. Nguyễn Thị Phương Chi, Cao Minh Châu, Nguyễn Trọng Lưu (2015). Tác dụng của Từ trường nhân tạo đối với phục hồi chức năng thần kinh ở bệnh nhân tai biến nhồi máu não. *Tạp chí Y học Thực hành*, 961, 54-58.
2. Nguyễn Thị Phương Chi, Cao Minh Châu, Nguyễn Trọng Lưu (2016). Tác dụng điều trị kết hợp của từ trường trên tuần hoàn não trong phục hồi chức năng thần kinh ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* 108, 11, 14-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Stroke Association (2015), State of the National Stroke Statistic, Report, 1-40.
2. Lawrence E. S et al (2001). Estimates of the Prevalence of Acute Stroke Impairments and Disability in a Multiethnic Population. *Stroke*, **32**, 1279-1284.
3. Shaheen E, Annette K and Magdalena H (2009). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*, **7**(1), 97-107.
4. Moskowitz M. A, Lo E. H and Iadecola C (2010). The Science of Stroke: Mechanisms in Search of Treatments. *Neuron*, **67**, 181-198.
5. Chopp M và Li Y (2012). Kích thích tính mềm dẻo và sự hồi phục chức năng sau đột quỵ - Liệu pháp Dược lý và Liệu pháp tế bào. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* **108**, **7**, 5-9.
6. Nguyễn Văn Chương (2012). *Hoạt tính tự vệ nội sinh và quan điểm mới về tổn thương và phục hồi thần kinh*. Tài liệu tập huấn Đột quỵ não. Bộ Quốc phòng - Cục Quân Y - Bệnh viện Trung ương Quân đội **108**, 31-36.
7. Xu S, Okano H and Ohkubo C (2000). Acute effects of whole-body exposure to static magnetic fields and 50Hz electromagnetic fields on muscle microcirculation in anesthetized mice. *Bioelectrochemistry*, **53**, 127-135.
8. Xu S et al (2013). Static magnetic field effects on impaired peripheral vasomotion in conscious rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID 746968.

9. Albertini A et al (1999). Protective effect of low frequency low energy pulsing electromagnetic fields on acute experimental myocardial infarcts in rats. *Bioelectromagnetics*, **20**, 372-377.
10. Grant G et al (1994). Protection against Focal Cerebral Ischemia following Exposure to a Pulsed Electromagnetic Field. *Biomagnetics*, **15**(3), 205-216.
11. Bassett C. A. L, Mitchell S.N and Gaston S.R (1981). Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with pulsing electromagnetic fields. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, **63-A**(4), 511-523.
12. Đặng Chu Kỹ và Dương Xuân Đạm (1993). Thông báo về những kết quả đầu tiên dùng các viên nam châm để trị đau. *Kỹ yếu công trình: Từ trường Y học*, Bộ Quốc phòng - Bộ Y tế - Viện Khoa học Việt Nam, 49-51.
13. Dương Xuân Đạm (1993). Ứng dụng Từ trường trong y học ở Việt Nam. *Kỹ yếu công trình: Từ trường y học*, Bộ Quốc phòng - Bộ Y tế - Viện Khoa học Việt Nam, 11-17.
14. Haas W. G. D, Watson J and Morrison D.M (1980). Non-invasive treatment of ununited fractures of the tibia using electrical stimulation. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, **62-B**(4), 465-470.
15. Ieran M et al (1990). Effect of low frequency pulsing electromagnetic fields on skin ulcers of venous origin in humans: a double-blind study. *Journal of Orthopaedic Research*, **8**, 276-282.
16. Reis P. S. O et al (2006). Evaluation of treatment with pulsed electromagnetic field on wounds healing and clinic pathologic variables of rat subject to nicotine treatment. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, **5**(8), 615-622.

17. Nguyễn Văn Đăng (2003). Tai biến mạch máu não, *Thực hành thân kinh các bệnh và hội chứng thường gặp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 569-636.
18. Trịnh Bình Dy (2006). Sinh lý tế bào và màng tế bào; Tuần hoàn địa phương, *Sinh lý học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, Tập 1, 36-50; 232-245.
19. Jin R, Yang G and Li G (2010). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *Journal of Leucocyte Biology*, **87**, 779-789.
20. Khalil O. A et al (2013). Prognostic Value of hs-CRP in Acute Ischemic Stroke Patients in Medical ICU of Zagazig University Hospitals. *British Journal of Science*, **8**(2), 20-30.
21. Tsai N. W et al (2014). Association between Oxidative Stress and Outcome in different subtypes of acute ischemic stroke. *BioMed Research International*, 2014, Article ID256879.
22. Bharosay A et al (2011). Correlation between proinflammatory serum markers: high Sensitivity C-Reactive Protein, Interleukin-6 with disability score in acute ischemic stroke. *Ind J Clin Biochem*, **26**(3), 279-282.
23. Gong X et al (2013). Prognostic Value of Inflammatory Mediators in 1-Year Outcome of Acute Ischemic Stroke with Middle Cerebral Artery Stenosis. *Mediators of Inflammation*, 2013, Article ID 850714.
24. Dénes A, Ferenczi S and Kovács K.J (2011). Systemic inflammatory challenges compromise survival after experimental stroke via augmenting brain inflammation, blood-brain barrier damage and brain oedema independently of infarct size. *Journal of Neuroinflammation*, **8**, 164-177.

25. Trần Nguyên Hồng và Nguyễn Văn Chương (2012). Tương quan giữa nồng độ C-reactive protein huyết tương với đặc điểm lâm sàng của đột quy não. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* 108, 7, 89-93.
26. Hồ Thượng Dũng và Hà Thị Kim Chi (2012). Khảo sát sự tương quan giữa nồng độ protein phản ứng C siêu nhạy (hs-CRP) với mức độ phục hồi chức năng trong nhồi máu não cấp. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 16(1), 342-347.
27. Whiteley W et al (2009). Inflammatory markers and Poor Outcome after Stroke: A Prospective Cohort Study and Systematic Review of Interleukin-6. *PloS Medicine*, 6(9), e1000145-156.
28. Lê Đức Hình và nhóm chuyên gia (2009). *Tai biến mạch máu não: Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 19-28.
29. Lo E.H and Rosenberg G.A (2009). The Neurovascular Unit in Health and Disease Introduction. *Stroke*, 40(1), S2-S3.
30. Thuile C (2000). *Practice of Magnetic Field therapy*, The International Medical Association for Energy Medicine.
31. Nguyễn Kim Thoa (1993). Từ trường trái đất - Vai trò của Từ trường trái đất đối với hoạt động của các cơ thể sống trên trái đất. *Kỷ yếu công trình: Từ trường y học*, Bộ Quốc phòng - Bộ Y tế - Viện Khoa học Việt Nam, 26-35.
32. Dương Xuân Đạm (2004). Điều trị bằng từ trường. *Vật lý trị liệu đại cương - Nguyên lý và thực hành*, Nhà xuất bản Văn hóa thông tin, Hà Nội, 187-211.
33. Bassett C. A. L (1993). Beneficcial effects of electromagnetic fields. *Journal of Cellular Biochemistry*, 51, 387-393.

34. Ikehara T, Yamaguchi H and Miyamoto H (1998). Effects of electromagnetic fields on membrane ion transport of cultured cells. *The Journal of Medical Investigation*, **45**, 47-56.
35. Vũ Công Lập (2005). Điều trị bằng tác nhân từ, *Các tác nhân vật lý thường dùng trong vật lý trị liệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 87-120.
36. Markov M.S (2007). Pulsed electromagnetic field therapy history, state of the art and future. *Environmentalist*, **27**(4), 465-475.
37. Belton M et al (2009). Effect of 100mT homogeneous static magnetic field on $[Ca^{2+}]_c$ response to ATP in HL-60 cells following GSH depletion. *Bioelectromagnetics*, **30**, 322-329.
38. Fanelli C et al (1999). Magnetic fields increase cell survival by inhibiting apoptosis via modulation of Ca^{2+} influx. *The FASEB journal*, **13**, 95-102.
39. Morris C.E and Skalak T.C (2007). Chronic static magnetic field exposure alters microvessel enlargement resulting from surgical intervention. *Journal of Applied Physiology*, **103**, 629-636.
40. Morris C.E and Skalak T.C (2007). Acute exposure to a moderate strength static magnetic field reduces edema formation in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **294**, H50-H57.
41. McKay J.C, Prato F.S and Thomas A.W (2007). A literature review: The effects of Magnetic Field exposure on blood flow and blood vessels in the microvasculature. *Bioelectromagnetics*, **28**, 81-98.
42. Irshad M, Rizvi M.A and Singh M (2008). Magnetotherapy: Changes in the nature of biomolecules under a constant magnetic field. *Journal of Complementary and Integrative medicine*, **5**(1), Article 12.

43. Martino C.F et al (2010). Effects of weak static magnetic fields on endothelial cells. *Bioelectromagnetics*, **31**, 296-301.
44. Okano H and Ohkubo O (2003). Effects of static magnetic fields on plasma level of Angiotensin II and Aldosterone associated with arterial blood pressure in genetically hypertensive rats. *Bioelectromagnetics*, **24**, 403-412.
45. Okano H, Masuda H and Ohkubo C (2005). Effects of 25mT static magnetic field on blood pressure in reserpine-induced hypotensive Wistar-kyoto rats. *Bioelectromagnetics*, 2005. **26**: p. 36-48.
46. Kaszuba-zwoinska I J et al (2008). Magnetic field anti-inflammatory effects in Crohn's disease depends upon viability and cytokine profile of the immune competent cells. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **59**(1), 177-187.
47. Traikov L et al (2009) (2009). Static magnetic field action on some markers of inflammation in animal model system - in vivo. *Environmentalist*, **29**, 225-231.
48. Akan Z et al (2010). Extremely low frequency electromagnetic fields affect the immune response of monocyte-derived macrophages to pathogens. *Biomagnetics*, **31**(8), 603-612.
49. Sai Ma et al (2013). Protective effects of low frequency magnetic fields on cardiomyocytes from ischemia reperfusion injury via ROS and NO/ONOO⁻. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, Article ID 529173.
50. Sirmatel O et al (2007). Change of Nitric Oxide concentration in men exposure to a 1.5T constant magnetic field. *Bioelectromagnetics*, **28**, 152-154.

51. Robertson J.A et al (2007). The influence of extremely low frequency magnetic fields on cytoprotection and repair. *Bioelectromagnetics*, **28**, 16-30.
52. George I et al (2008). Myocardial function improved by electromagnetic field induction of stress protein hsp70. *Journal of Cellular Physiology*, **216**, 816-823.
53. Chow K.C and Tung W.L (2000). Magnetic field exposure enhances DNA repair through induction of DnaK/J synthesis. *FEBS Letter*, **478**, 133-136.
54. Büyüksulu N, Çelik Ö and Atak Ç (2006). The effect of magnetic field on the activity of superoxide dismutase. *Journal of Cell and Molecular Biology*, **5**, 57-62.
55. Ikehara T et al (2002). Effects of a time varying strong magnetic field on release of cytosolic free Ca^{2+} from intracellular stores in cultured bovine adrenal chromaffin cells. *Bioelectromagnetics*, **23**, 505-515.
56. Nguyễn Trọng Lưu, Nguyễn Ngọc Lan và Trịnh Ngọc Diệu (2006). Ứng dụng từ trường nhân tạo điều trị bệnh nhân thiếu năng tuần hoàn não. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, **1**(3), 46-50.
57. Nguyễn Mạnh Hùng (2006). *Nghiên cứu tác dụng điều trị thiếu năng tuần hoàn não mạn tính bằng từ trường thông qua các chỉ tiêu lâm sàng, lưu huyết não đồ và điện não đồ*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ Chuyên khoa cấp II, Học viện Quân y.
58. Li Z et al (2007). Wavelet analysis of the effects of static magnetic field on skin blood flow motion: Investigation using an in vivo rat model. *In Vivo*, **21**, 61-68.
59. Goodman R et al (1983). Pulsing electromagnetic fields induce cellular transcription. *Science*, **220**, 1283-1285.

60. Panagopoulos D.J, Karabarbounis A and Margaritis L.H (2002). Mechanism for action of electromagnetic fields on cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **298**, 95-102.
61. Polk C (1994). Effects of Extremely low frequency magnetic fields on Biological magnetite. *Bioelectromagnetics*, **15**, 261-270.
62. International Commission on Non-ionizing radiation protection (2009). Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. *Health Physics*, **96**(4), 504-514.
63. Shupark N.M (2003). Therapeutic uses of pulsed magnetic field exposure: a review. *The Radio Science Bulletin*, **307**, 9-32.
64. Mair P (2006). Effects on the Human Body and Assessment Methods of Exposure to Electro-Magnetic-Fields Caused by Spot Welding . Proceedings of the 4th International Seminar on Advances in Resistance Welding, Resistance Welding, 15/11/2006, Available at: http://www.fronius.com/cps/rde/xbcr/SID-64586373-84CDBC49/fronius_istanbul/FA_1106_SORPAS_paper_en_150413_snapshot.pdf [Accessed 18/08/2016].
65. The World Health Organization (2003). Electromagnetic Fields (EMF) Protection: Basic restriction for time varying electric and magnetic fields up to 300GHz, Available at: http://www.who.int/docstore/peh-emf/EMFStandards/who-0102/Europe/United_Kingdom_files/table_uk.htm [Accessed 2016 19/08].
66. Mai Hồng Bằng (2005). *Ứng dụng tiến bộ khoa học kỹ thuật nâng cao khả năng chẩn đoán, chẩn đoán sớm và áp dụng một số phương pháp thích hợp điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*, Đề tài nhánh độc lập cấp

Nhà nước, Bộ Khoa học và Công nghệ - Bộ Quốc phòng - Viện nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108.

67. Chakeres D.W, Bornstein R and Kangarlu A (2003). Randomized Comparison of Cognitive Function in Humans at 0 and 8 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **18**, 342-345.
68. Liu X, Zhang Z and Zhang L (2006). Influence of rotating magnetic field on cerebral infarction volume, cerebral edema and free radicals metabolism after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Neural Regeneration Research*, **1**(9).
69. Gmitrov J, Ohkubo C and Okano H (2002). Effect of 0.25T static magnetic field on microcirculation in rabbits. *Bioelectromagnetics*, **23**, 224-229.
70. Bộ Quốc phòng - Bộ Y tế - Viện Khoa học Việt Nam (1993). Từ trường y học. *Kỹ yếu công trình, Hội thảo lần thứ nhất*.
71. Nguyễn Thị Phương Chi (2009). *Nghiên cứu tác dụng của từ trường nhân tạo đối với phục hồi chức năng thần kinh ở bệnh nhân nhồi máu não*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
72. Phạm Ngân Giang và Lưu Ngọc Hoạt (2011). Các phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học y học, *Tài liệu hướng dẫn xây dựng đề cương nghiên cứu khoa học y học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 122-133.
73. Hoàng Đức Kiệt (2003). *Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ trong tai biến mạch máu não. Chương trình đào tạo lại sau đại học về động kinh và tai biến mạch máu não*, Trường Đại học Y Hà Nội.
74. Nguyễn Văn Thông (2012). *Tài liệu tập huấn đột quỵ não (Tài liệu dùng cho lớp tập huấn và tham khảo sau đại học)*, Bộ Quốc phòng - Cục Quân Y - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

75. Goldszmidt A.J and Caplan L.R (2011). *Cẩm nang xử trí tai biến mạch máu não*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
76. Nguyễn Mạnh Hùng (1999). *Lưu huyết đồ. Điện não đồ và Lưu huyết đồ*, Tài liệu tập huấn, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 - Khoa Chẩn đoán chức năng.
77. Nguyễn Xuân Thân (2001). *Ghi lưu huyết não, Các phương pháp chẩn đoán bổ trợ về thần kinh*, Tái bản lần 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 172-188.
78. Trần Văn Chương (2010). *Phục hồi chức năng bệnh nhân liệt nửa người do tai biến mạch máu não*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
79. Nguyễn Thị Kim Liên (2012). *Nghiên cứu phục hồi chức năng bàn tay trên bệnh nhân liệt nửa người do tai biến mạch máu não*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
80. Trần Văn Tuấn (2007). *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học tai biến mạch máu não tại tỉnh Thái Nguyên*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
81. Dương Đình Chính (2012). *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học và đánh giá thực trạng quản lý bệnh đột quỵ não tại Nghệ An năm 2007-2008*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
82. Đặng Quang Tâm (2005). *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học tai biến mạch máu não tại thành phố Cần Thơ*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học y Hà Nội.
83. Trịnh Viết Thắng (2011). *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học đột quỵ não và hiệu quả bài tập phục hồi chức năng tại nhà tại tỉnh Khánh Hòa*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y.
84. Nguyễn Tấn Dũng (2012). *Nghiên cứu chất lượng sống và hiệu quả phục hồi chức năng nâng cao chất lượng sống của người bệnh sau tai*

biến mạch máu não tại Đà Nẵng, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

85. Nguyễn Huy Ngọc (2014). Nhận xét một số yếu tố nguy cơ liên quan đến mức độ nặng ở bệnh nhân nhồi máu não. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* 108, 9(2), 14-19.
86. Truelsen T, Begg S and Mathers C (2010). The global burden of cerebrovascular disease, Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovasculardiseasestr_oke [Accessed 10/06/2015].
87. Jia Q et al (2011). Diabetes and Poor Outcomes Within 6 Months After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 42, 2758-2762.
88. McCormick M.T et al (2008). Management of hyperglycemia in acute stroke: How, when and for whom? *Stroke*, 39, 2177-2185.
89. Đào Phong Tần và cộng sự (1985). Bước đầu đánh giá tuần hoàn não bằng phương pháp lưu huyết não đồ (REG) ở lứa tuổi từ trung niên đến già. *Tạp chí Y học thực hành*, 2, 12-14.
90. Perez-Borja C and Mayer J.S (1964). A critical evaluation of rheoencephalography in control subjects and in proven cases of cerebrovascular disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 27, 66-72.
91. Jacqy J et al (1974). Cerebral blood flow and quantitative rheoencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 37, 507-511.
92. Perez J.J (2014). To what extent is the bipolar rheoencephalographic signal contaminated by scalp blood flow? A clinical study to quantify its extra and non-extracranial components. *Biomedical Engineering Online*, 13(1), 131-141.

93. Perez J.J, Guijarro E and Barcia J.A (2000). Quantification of intracranial contribution to rheoencephalography by a numerical model of the head. *Clinical Neurophysiology*, **111**, 1306-1314.
94. Fagan S.F et al (2004). Targets for vascular protection after acute ischemic stroke. *Stroke*, **35**, 2220-2225.
95. Zebrack J.S and Anderson J.L (2002). Role of Inflammation in Cardiovascular Disease: How to Use C-Reactive Protein in Clinical Practice. *Progress in Cardiovascular Nursing*, **17**, 174-185.
96. Bian F et al (2014). *C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells*. *British Journal of Pharmacology*, **171**, 2671–2684.
97. Toyoda K et al (2009). Acute Blood Pressure Levels and Neurological Deterioration in Different Subtypes of Ischemic Stroke. *Stroke*, **40**, 2585-2588.
98. Poppe A.Y et al (2009). Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care*, **32**, 617-622.
99. Piironen K et al (2012). Glucose and Acute Stroke: Evidence for an Interlude - a review. *Stroke*, **43**, 898-902.
100. Sacco R.L et al (2006). Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke*, **37**, 577-617.
101. Laloux P, Galanti L and Jamart J (2004). Lipids in ischemic stroke subtypes. *Acta neurol belg*, **104**, 13-19.

102. Restrepo L et al (2009). Impact of Hyperlipidemia and Statins on Ischemic Stroke Outcomes after Intra-Arterial Fibrinolysis and Percutaneous Mechanical Embolectomy. *Cerebrovascular Diseases*, **28**, 384-390.
103. Thư viện học liệu mở Việt Nam (2013). Nguồn khối và bộ dẫn khối. Điện tử sinh học, Available from: <http://voer.edu.vn/c/nguon-khoi-va-bo-dan-khoi/2de643de/6caac5e9> [Truy cập 17/08/2016].

PHỤ LỤC 1

CÁC THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ

Bảng 1. Độ mất khả năng theo thang điểm Rankin cải tiến (Modified Rankin Scale - mRS)

Độ	Mô tả
0	Bình thường, hoàn toàn không còn triệu chứng.
1	Tình trạng tàn tật không đáng kể mặc dù còn triệu chứng, có khả năng thực hiện tất cả các công việc và sinh hoạt hàng ngày.
2	Tình trạng tàn tật nhẹ, không có khả năng thực hiện tất cả các công việc trước đây nhưng có khả năng tự chăm sóc cá nhân mà không cần sự trợ giúp.
3	Tình trạng tàn tật trung bình, cần vài sự trợ giúp nhưng có khả năng đi bộ mà không cần trợ giúp.
4	Tình trạng tàn tật nặng, không thể tự đi lại, không có khả năng đáp ứng nhu cầu cơ thể mà không có sự trợ giúp.
5	Tình trạng tàn phế, nằm liệt giường, đại tiểu tiện không tự chủ, luôn cần tới sự chăm sóc của nhân viên y tế.
6	Tử vong

Bảng 2. Bảng đánh giá sức cơ theo Hội đồng Nghiên cứu Y học Anh (Medical Research Council of Great Britain - MRC)

Bậc	Mô tả
0	Liệt hoàn toàn.
1	Co cơ tối thiểu, chỉ sờ hoặc nhìn thấy co gân
2	Co cơ hết tầm vận động với điều kiện loại bỏ trọng lực.
3	Co cơ hết tầm vận động và thắng được trọng lực chi thể.
4	Co cơ hết tầm hoạt động, thắng trọng lực thể và sức cản vừa phải.
5	Sức cơ hoàn toàn bình thường.

Bảng 3. Thang điểm đột quy của Viện sức khỏe Quốc gia Mỹ (National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS)

	Tiêu đề	Đáp ứng	Điểm
1A	Mức ý thức	Tỉnh táo Ngủ gà U ám Hôn mê/Không đáp ứng	0 1 2 3
1B	Câu hỏi định hướng (2)	Trả lời chính xác cả hai câu hỏi Trả lời chính xác một câu hỏi Không trả lời chính xác câu nào	0 1 2
1C	Đáp ứng với lệnh (2)	Thực hiện chính xác cả hai lệnh Thực hiện chính xác một lệnh Không thực hiện được lệnh nào	0 1 2
2	Quy tụ cả hai mắt vào một vật (Gaze)	Chuyển động ngang bình thường Liệt quy tụ không hoàn toàn Liệt quy tụ hoàn toàn	0 1 2
3	Thị trường	Không có rối loạn thị trường Bán manh một phần Bán manh hoàn toàn Bán manh hai bên	0 1 2 3
4	Cử động mắt	Bình thường Liệt mắt kín đáo Liệt mắt một phần Liệt toàn bộ mắt một bên	0 1 2 3
5	Chức năng vận động tay a-trái, b-phải	Không tay nào bị thõng xuống Một tay bị thõng xuống trước 10 giây Một tay bị rơi xuống trước 10 giây Không có nỗ lực chống lại trọng lực Không có cử động chi	0 1 2 3 4
6	Chức năng vận động chân a-trái, b-phải	Không chân nào bị thõng xuống Một chân bị thõng xuống trước 5 giây Một chân bị rơi xuống trước 5 giây	0 1 2

		Không có nỗ lực chống lại trọng lực	3
		Không có cử động của chi	4
7	Thất điều chi	Không có thất điều	0
		Thất điều ở một chi	1
		Thất điều ở cả hai chi	2
8	Cảm giác	Không mất cảm giác	0
		Mất cảm giác nhẹ	1
		Mất cảm giác nặng	2
9	Ngôn ngữ	Bình thường	0
		Thất ngôn nhẹ	1
		Thất ngôn nặng	2
		Câm hoặc thất ngôn hoàn toàn	3
10	Phát âm	Bình thường	0
		Nói khó nhẹ	1
		Nói khó nặng	2
11	Trình trạng phân tán hoặc mất tập trung	Không có	0
		Nhẹ (mất một trong hai khả năng)	1
		Nặng (mất cả hai khả năng)	2
Tổng (điểm)			42

Bảng 4. Thang điểm Orgogozo

Khám	Biểu hiện chi tiết	Điểm
Độ tỉnh táo	Bình thường, thức tỉnh tự phát	15
	Ngủ gà, thức tỉnh tự phát	10
	Sững sờ, chỉ phản ứng khi đau	5
	Hôn mê, không phản ứng	0
Giao tiếp bằng lời nói	Bình thường, không hạn chế	10
	Khó khăn, nhưng vẫn đủ thông tin	5
	Không thể nói, lặng thinh	0
Cử động mắt	Cân đối hay mất cân xứng rất nhẹ	5
	Bại, liệt rõ	0
Quay lệch đầu và mắt	Không có bất thường	10
	Liệt, xu hướng quay sang một bên	5
	Lệch thường xuyên sang một bên	0
Nâng cánh tay lên cao	Có thể nâng bình thường	10
	Không quá đường ngang vai	5
	Cố gắng nâng một cách yếu ớt	0
Trương lực cơ cánh tay	Trương lực bình thường	5
	Mềm nhẽo hoặc co cứng	0
Cử động ngón tay/ngón cái	Bình thường, cử động khéo léo được	15
	Những cử động khéo léo bị hạn chế	10
	Cầm nắm được	5
	Không thể cầm nắm	0
Nâng cẳng chân lên cao	Bình thường	15
	Có thể chống lại lực cản	10
	Có thể chống lại trọng lực	5
	Cố gắng nâng một cách yếu ớt	0
Trương lực cơ cẳng chân	Bình thường (dù là phản xạ nhậy)	5
	Mềm nhẽo hoặc co cứng	0
Gấp mu bàn chân lên trên	Có thể chống lại lực cản	10
	Có thể chống lại trọng lực	5
	Nâng rất yếu hoặc bàn chân rũ xuống	0
TỔNG ĐIỂM: /100 ĐIỂM		

PHỤ LỤC 2
PHIẾU ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA TỪ TRƯỜNG XOAY CHIỀU 50Hz
TRÊN BỆNH NHÂN TAI BIẾN NHỒI MÁU NÃO

Mã/Số bệnh án: **Phiếu điều trị Vật lý:**

Họ và tên: **Năm sinh:** **Giới:** Nam / Nữ

Địa chỉ: **Điện thoại:**

Nghề nghiệp: **Trí óc** **Tay chân**

Lý do vào viện:

Ngày bị bệnh (giờ bị): **Ngày vào viện (giờ):**

..... **Ngày ra viện:**

Tay thuận: **Phải** / **Trái**

Chẩn đoán:

Phương pháp điều trị: **NK** / **NK+ TT** **Ngày bắt đầu điều trị:**

Tiền sử bản thân:

Tăng HA:	Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>	Điều trị: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>
Tăng Lipid máu:	Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>	Không biết <input type="checkbox"/>
Đái tháo đường:	Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>	Typ 1 <input type="checkbox"/> Typ 2 <input type="checkbox"/>
Béo phì:	Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>	
Hút thuốc:	Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>	Điều/ngày:
		Năm hút:
Uống rượu:	Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>	ml/ngày:
		Năm uống rượu:
TIA:	Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/>	Ngày phát hiện:
Khác (ghi rõ)	

Tiền sử gia đình:

THA:	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>
ĐTĐ:	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>
Đột quy:	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>

1. Kết quả CT scan sọ não: Ngày chụp:

/Cộng hưởng từ Bán cầu não bị tổn thương: **Phải** / **Trái**

Kích thước: Vị trí:

Kết quả CT scan /MRI sọ não lần 2 (nếu có):

.....

4. Tình trạng khiếm khuyết thần kinh (NIHSS)

Tiêu đề		Đáp ứng	Điểm	Trước dt	Sau điều trị	
					5 lần	10 lần
1A	Mức ý thức	Tỉnh táo	0			
		Ngủ gà	1			
		U ám	2			
		Hôn mê/Không đáp ứng	3			
1B	Câu hỏi định hướng (2)	Trả lời chính xác cả hai câu hỏi	0			
		Trả lời chính xác một câu hỏi	1			
		Không trả lời chính xác câu nào	2			
1C	Đáp ứng với lệnh (2)	Thực hiện chính xác cả hai lệnh	0			
		Thực hiện chính xác một lệnh	1			
		Không thực hiện được lệnh nào	2			
2	Quy tụ cả hai mắt vào một vật (Gaze)	Chuyển động ngang bình thường	0			
		Liệt quy tụ không hoàn toàn	1			
		Liệt quy tụ hoàn toàn	2			
3	Thị trường	Không có rối loạn thị trường	0			
		Bán manh một phần	1			
		Bán manh hoàn toàn	2			
		Bán manh hai bên	3			
4	Cử động mắt	Bình thường	0			
		Liệt mắt kín đáo	1			
		Liệt mắt một phần	2			
		Liệt toàn bộ mắt một bên	3			
5	Chức năng vận động tay a-trái, b-phải	Không tay nào bị thông xuống	0			
		Một tay bị thông xuống trước 10 giây	1			
		Một tay bị rơi xuống trước 10 giây	2			
		Không có nỗ lực chống lại trọng lực	3			
		Không có cử động chi	4			
6	Chức năng vận động chân a-trái, b-phải	Không chân nào bị thông xuống	0			
		Một chân bị thông xuống trước 5 giây	1			
		Một chân bị rơi xuống trước 5 giây	2			
		Không có nỗ lực chống lại trọng lực	3			
		Không có cử động của chi	4			
7	Thất điều chi	Không có thất điều	0			
		Thất điều ở một chi	1			
		Thất điều ở cả hai chi	2			
8	Cảm giác	Không mất cảm giác	0			
		Mất cảm giác nhẹ	1			
		Mất cảm giác nặng	2			
9	Ngôn ngữ	Bình thường	0			
		Thất ngôn nhẹ	1			
		Thất ngôn nặng	2			
		Câm hoặc thất ngôn hoàn toàn	3			
10	Phát âm	Bình thường	0			
		Nói khó nhẹ	1			
		Nói khó nặng	2			
11	Trình trạng phân tán hoặc mất tập trung	Không có	0			
		Nhẹ (mất một trong hai khả năng)	1			
		Nặng (mất cả hai khả năng)	2			
Tổng			42			

5. Độ mất khả năng theo thang điểm Rankin cải tiến (mR)

Độ	Mô tả	Trước đt	Sau đt
0	Bình thường, hoàn toàn không còn triệu chứng.		
1	Tình trạng tàn tật không đáng kể mặc dù còn triệu chứng, có khả năng thực hiện tất cả các công việc và sinh hoạt hàng ngày.		
2	Tình trạng tàn tật nhẹ, không có khả năng thực hiện tất cả các công việc trước đây nhưng có khả năng tự chăm sóc cá nhân mà không cần sự trợ giúp.		
3	Tình trạng tàn tật trung bình, cần vài sự trợ giúp nhưng có khả năng đi bộ mà không cần trợ giúp.		
4	Tình trạng tàn tật nặng, không thể tự đi lại, không có khả năng đáp ứng nhu cầu cơ thể mà không có sự trợ giúp.		
5	Tình trạng tàn phế, nằm liệt giường, đại tiểu tiện không tự chủ, luôn cần tới sự chăm sóc của nhân viên y tế.		
6	Tử vong		

6. Bảng theo dõi Sức cơ ở các lần điều trị

Sức cơ	Sức cơ tay										Sức cơ chân											
	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10		
0																						
1																						
2																						
3																						
4																						
5																						

(L- lần điều trị)

7. Bảng theo dõi mạch, huyết áp ở các lần điều trị

Lần điều trị	Mạch (lần/phút)		Huyết áp (TT/T.trương-mmHg)		Ghi chú
	Trước điều trị	Sau điều trị	Trước điều trị	Sau điều trị	
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

8. Điều trị Nội khoa và can thiệp khác:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

9. Tác dụng phụ của điều trị từ trường:

- Thời điểm xuất hiện:
- Mô tả triệu chứng:
-
-
-
-
-
-
- Diễn biến của triệu chứng:
-
-