

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẮT LỚP VI TÍNH VÀ BIOFILM TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM MŨI XOANG MẠN TÍNH

NGUYỄN ĐÌNH TRƯỜNG<sup>1</sup>,  
LƯƠNG THỊ MINH HƯƠNG<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Bệnh viện 19-8, Bộ Công an  
<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

### TÓM TẮT

*Tổng quan:* Viêm mũi xoang mạn tính là tình trạng viêm niêm mạc mũi và các xoang cạnh mũi có triệu chứng kéo dài trên 12 tuần. Đây là bệnh thường gặp trong chuyên ngành tai mũi họng và do nhiều nguyên nhân gây nên trong đó có biofilm.

*Mục tiêu:* Đánh giá sự hiện diện của biofilm, triệu chứng lâm sàng, CT scan của bệnh viêm mũi xoang mạn tính.

*Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:* Nghiên cứu trên nhóm 30 bệnh nhân được chẩn đoán là viêm mũi xoang mạn tính. Đánh giá điểm triệu chứng, điểm nội soi Lund - Kennedy và điểm CT scan Lund - Mackay. Được phẫu thuật nội soi mũi xoang lấy bệnh phẩm xét

nghiệm mô bệnh học bằng phương pháp nhuộm HE và đánh giá sự hiện diện của biofilm.

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Đình Trường

Email: drtruong198@gmail.com

Ngày nhận: 01/10/2020

Ngày phản biện: 27/10/2020

Ngày duyệt bài: 09/11/2020

**Kết quả:** Màng sinh học được tìm thấy ở 9 (30%) trong số 30 bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính. Những bệnh nhân đó có điểm Lund - Mackay, Lund - Kennedy cao hơn.

**Kết luận:** Phương pháp nhuộm HE đánh giá được sự hiện diện của biofilm ở những bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính.

**Từ khóa:** Viêm mũi xoang mạn tính, CT scan, biofilm.

## **SUMMARY** **STUDYING ON CLINICAL** **CHARACTERISTICS, CT SCAN AND BIOFILM** **IN PATIENTS WITH CHRONIC** **RHINOSINUSITIS**

**Introduction:** Chronic rhinosinusitis is an inflammation of nasal mucosa and paranasal sinuses with symptoms lasting more than 12 weeks. This disease is common and there are many reasons including biofilm.

**Objective:** Evaluate the presence of biofilm, clinical properties and CT scan of chronic rhinosinusitis patients.

**Subjects and Method:** Study on the group of 30 patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Assessment of the symptoms score, Lund - Kennedy endoscopic score and Lund - Mackay CT scan score. Samples were collected intraoperatively for anatopathology (HE: Hematoxylin eosinophil staining). Evaluate the presence of biofilm.

**Results:** Biofilm were found in 9 (30%) of the 30 patients with chronic rhinosinusitis. Those patients had worse Lund - Mackay score, Lund - Kennedy score.

**Conclusion:** Hematoxylin eosinophil staining were evaluated the presence of biofilms in patients with chronic rhinosinusitis.

**Keywords:** Chronic rhinosinusitis, CT scan, biofilm.

### **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Viêm mũi xoang mạn tính là tình trạng viêm nhiễm niêm mạc mũi và các xoang cạnh mũi kéo dài trên 12 tuần [1], là một trong những bệnh nhiễm khuẩn tai mũi họng thường gặp và

ngày nay có xu hướng gia tăng. Điều trị viêm mũi xoang mạn tính còn gặp nhiều khó khăn và hay tái phát do nhiều nguyên nhân như dị ứng, siêu kháng nguyên, nấm, viêm xương, biofilm, vi khuẩn nội bào [2]. Trong đó, biofilm là nguyên nhân gây viêm mũi xoang mạn tính mới được đề cập và nghiên cứu gần đây. Biofilm là màng sinh học của các vi khuẩn tồn tại trên bề mặt thực thể sống hoặc không sống. Theo các nghiên cứu của nhiều tác giả khác nhau nhận định 30% - 40% viêm mũi xoang mạn tính có sự hiện diện của biofilm [3], sự hiện diện của biofilm là nguyên nhân làm giảm khả năng xâm nhập của kháng sinh tới vi khuẩn, đại thực bào khó tiêu diệt vi khuẩn trong biofilm, vi khuẩn tăng sức đề kháng với kháng sinh do sự trao đổi thông tin, các thuốc thông thường ít tác dụng. Vì vậy nhằm góp phần vào sự hiểu biết viêm mũi xoang mạn tính và biofilm chúng tôi nghiên cứu đề tài "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính và biofilm trên bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính" với mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ biofilm bằng phương pháp nhuộm HE trên bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính được phẫu thuật.

2. Đối chiếu đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính và biofilm trên bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính.

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **1. Đối tượng nghiên cứu**

30 bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính được phẫu thuật lần đầu tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương từ tháng 8/2019 - 9/2020, được lấy bệnh phẩm tại phức hợp lỗ ngách, được nhuộm HE và soi dưới kính hiển vi xác định biofilm tại Khoa Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội.

#### **2. Phương pháp và các thông số nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả cắt ngang chòm ca bệnh.

Chẩn đoán viêm mũi xoang mạn tính dựa theo EPOS 2012 [1] với thời gian kéo dài các triệu chứng trên 12 tuần.

Các tiêu chuẩn đánh giá gồm: Xác định biofilm qua nhuộm HE, triệu chứng cơ năng theo EPOS 2012, điểm nội soi theo Lund - Kennedy, điểm CT Scan theo Lund - Mackay.

### **KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

#### **1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu**

Tổng số 30 bệnh nhân nghiên cứu có 17 nam và 13 nữ. Trong nhóm có biofilm tỷ lệ nam trên nữ là 5/4, trong nhóm không có biofilm là 12/9. Kiểm định khi bình phương cho thấy giới tính giữa 2 nhóm không có sự khác biệt. Như vậy,

biofilm xuất hiện ở cả nam và nữ. Kết quả này tương ứng với tác giả Lâm Mộng Thu với tỷ lệ nam nữ trong nhóm có là 52% và 48%. Trong khi nhóm không có biofilm là 47,72% và 52,27% [4].

Bảng 1. So sánh tuổi trung bình giữa 2 nhóm

Biofilm	Số bệnh nhân	Tuổi trung bình	So sánh trung bình
Có	9	36 ± 15,5	T = - 0,323. P = 0,749 > 0,05
Không	21	38 ± 15,6	

Phân bố độ tuổi trung bình trong nhóm có biofilm là 36 ± 15,5 tuổi; trong nhóm không có biofilm là 38 ± 15,6 tuổi so sánh tuổi trung bình 2 nhóm thì không có sự khác biệt về trung bình tuổi với  $t > 0,05$ . Như vậy, biofilm có thể xuất hiện cả ở người trẻ tuổi và người lớn tuổi. Với độ tuổi trung bình ở nhóm có biofilm là 36 ± 15,5 tuổi thấp hơn các tác giả như Lâm Mộng Thu với tuổi trung bình là 43,8 ± 12,57 tuổi [4]; Joo Hyun Jung có độ tuổi trung bình là 44,3 ± 23,2 tuổi [5]; tác giả Laszlo Toth là 49,4 tuổi [6] có sự khác này do mẫu nghiên cứu chọn lựa ngẫu nhiên không phân biệt tuổi, giới và trình độ. Mặt khác, bệnh viêm mũi xoang mạn tính thường kéo dài nhiều năm cùng với điều kiện kinh tế phát triển bệnh nhân được tiếp cận ý tế nhiều hơn, được điều trị nội khoa và phẫu thuật sớm hơn.

## 2. Thời gian mắc bệnh

Trong nhóm có biofilm thời gian mắc bệnh nhiều nhất ở 1 – 3 năm với tỷ lệ 44,4%. Tuy nhiên đối chiếu giữa thời gian mắc bệnh viêm mũi xoang mạn tính giữa nhóm có biofilm và nhóm không có biofilm có  $P = 0,919 > 0,05$ . Do đó, biofilm có thể xuất hiện ở những bệnh nhân mới mắc bệnh hoặc ở những bệnh nhân mắc bệnh đã lâu. Kết quả cũng tương tự như tác giả Lâm Mộng Thu [4]. Điều này có thể lý giải do nhận thức của bệnh nhân, điều kiện kinh tế xã hội y tế phát triển sự can thiệp sớm là tất yếu.

Trên thế giới đã có nhiều công trình đánh giá tỷ lệ biofilm trong viêm mũi xoang mạn tính với tỷ lệ dao động khá cao từ 28,6% – 60% tùy tác giả và phương pháp xác định [5]. Cryer phát hiện biofilm đầu tiên ở bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính bằng SEM [5].

Tác giả	Năm	Phương pháp	Cỡ mẫu	Tỷ lệ
Lâm Mộng Thu	2012	HE	25/69	36,23%
Hassan H. Ramada [10]	2009	SEM	5/5	100%
Christian J.Hochstim	2010	HE	15/24	62,5%
Laszlo Toth [6]	2011	HE	44/50	88%
E. Dworniczek	2009	SEM, TEM	7/15	46,7%
Joo Hyun Jung	2014	SEM	13/26	50%
Chúng tôi	2020	HE	9/30	30%

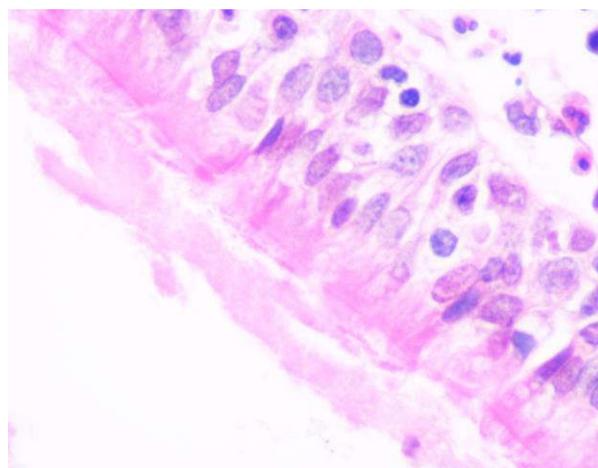
Cũng như quần thể màng sinh học không tồn tại mãi mãi ở một vị trí, nó có sự phát triển theo thời gian, đến một thời điểm sẽ phát tán thành các vi khuẩn phù du đến các vị trí khác, bám dính và phát triển thành màng biofilm mới. Như vậy, thời gian mắc bệnh không dự đoán được có sự tồn tại biofilm hay không.

Tỷ lệ biofilm trong viêm mũi xoang mạn tính

Bảng 2. Tỷ lệ Biofilm trong viêm mũi xoang mạn tính

	Bệnh nhân	%
Có biofilm	9	30%
Không có biofilm	21	70%
Tổng	30	100%

Trong 30 bệnh nhân được lấy mẫu trong phẫu thuật ở phức hợp lỗ ngách, được cố định bằng Formol 10% và được nhuộm bằng phương pháp HE, được đánh giá dưới kính hiển vi, kết quả 9/30 bệnh nhân có hình ảnh biofilm chiếm tỷ lệ 30%. 21/30 bệnh nhân không có hình ảnh biofilm chiếm tỷ lệ 70%.



Hình 1. Biofilm với lớp ngoại bào trên bề mặt biểu mô

Như vậy, nghiên cứu có sự khác biệt với các tác giả có thể do cỡ mẫu nhỏ và phương pháp sử dụng không có chứng. Tuy nhiên, phương pháp HE là phương pháp phổ biến tại các cơ sở y tế, giá thành rẻ, dễ làm và có thời gian nhanh chóng. Có giá trị tương đương với phương pháp khác [7].

### 3. Đặc điểm lâm sàng

#### 3.1. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3. Đặc điểm triệu chứng cơ năng

Triệu chứng	Có biofilm	Không có biofilm	P
Đau nặng mặt	4	10	1
Ngạt tắc mũi	9	17	0,287
Chảy dịch mũi	9	21	0,119
Giảm/ mất khứu giác	2	8	0,675

Trong nghiên cứu thấy bệnh nhân đến bệnh viện với chủ yếu là ngạt tắc mũi và chảy dịch mũi. Các triệu chứng khác ít gặp hơn và xuất hiện khi bệnh diễn biến nặng hơn. Điều này phù hợp với thực tế lâm sàng và thực tế xã hội với các triệu chứng ngạt tắc mũi hoặc chảy mũi là lý do chính để bệnh nhân đến bệnh viện. So sánh các triệu chứng này ở nhóm có biofilm và không có biofilm không có sự khác biệt. Kết quả tương ứng với các tác giả như Joo Hyun Jung [5] và Lâm Mộng Thu [4]. Điều này có thể lý giải vì biofilm có thể xuất hiện ở bất kỳ đâu, trong niêm mạc mũi xoang bình thường và trong niêm mạc viêm mũi xoang mạn tính.

#### 3.2. Điểm nội soi Lund - Kennedy

Bảng 4. So sánh điểm trung bình nội soi

Tổng điểm nội soi	Tổng	Trung bình
Biofilm	Có	9
	Không	21
T - test		T = 1,606 P = 0,119

Điểm trung bình của nhóm có biofilm là  $11,11 \pm 3,72$  cao hơn đáng kể với điểm trung bình của nhóm không có biofilm là  $8,86 \pm 3,44$ . Tuy nhiên kiểm định trung bình 2 nhóm T test có  $T = 1,606$ ;  $p = 0,119 > 0,05$ . Như vậy tuy ở nhóm có biofilm điểm Lund - Kennedy trung bình cao hơn nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả chỉ ra rằng mức độ tổn thương trên nội soi của nhóm bệnh nhân có biofilm nhiều hơn ở bệnh nhân không có biofilm. Kết quả tương đồng với tác giả Joo Hyun Jung có điểm trung bình ở nhóm có biofilm là  $5,83 \pm 3,16$  và  $5,43 \pm 3,13$  [5]

ở nhóm không có biofilm. Nhưng khác với tác giả Lâm Mộng Thu có điểm trung bình lần lượt ở các nhóm là  $13 \pm 4,19$  và  $9,23 \pm 3,86$  [4]. Nghiên cứu của tác giả cho thấy mức độ tổn thương trên nội soi mũi xoang theo Lund - Kennedy ở nhóm có biofilm cao hơn hẳn nhóm không có biofilm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Lý giải cho sự khác biệt với các nghiên cứu này là cỡ mẫu khác nhau giữa các tác giả. Cách thức phát hiện biofilm cũng khác nhau và không có test đối chứng, mặt khác trong nghiên cứu này chưa có sự tiêu chuẩn hoá điều trị trước đó. Hầu hết bệnh nhân đã được điều trị ở các bệnh viện với phác đồ và thuốc, thời gian điều trị khác nhau trước khi được nhập viện.

#### 3.3. Điểm CT scanner Lund - Mackay

Bảng 5. So sánh điểm trung bình trên CT

Lund - Mackay		Tổng	Trung bình
Biofilm	Có	9	$16,78 \pm 5,2$
	Không	21	$11,38 \pm 5,74$
T - test			T = 2,42 P = 0,022

Điểm trung bình trên CT mũi xoang theo thang điểm Lund - Mackay ở bệnh nhân có biofilm là  $16,78 \pm 5,2$ . Còn bệnh nhân không có biofilm là  $11,38 \pm 5,74$ . So sánh trung bình giữa 2 nhóm ta có  $T = 2,42$  với  $P = 0,022 < 0,05$ . Như vậy, điểm Lund - Mackay trên CT mũi xoang của nhóm có biofilm cao hơn nhóm không có biofilm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương tự tác giả Lâm Mộng Thu có điểm trung bình là  $18,72 \pm 7,09$  với  $13,13 \pm 7,26$  [4] và tác giả Joo Hyun Jung là  $18,07 \pm 3,24$  với  $10,18 \pm 2,48$  [5], theo tác giả điểm Lund - Mackay trước và sau phẫu thuật có sự khác biệt rõ rệt, như vậy phẫu thuật có hiệu quả trong điều trị viêm mũi xoang mạn tính có biofilm. Cũng như tác giả Darrell H. Hunsaker [8], Phan Vũ Thanh Hải [9], Abhilasha [10]...đều nhận định phẫu thuật là một phương pháp điều trị viêm mũi xoang mạn tính có hiệu quả đối với bệnh nhân có biofilm sau khi đánh giá điểm Lund - Mackay trước và sau điều trị. Tuy nhiên theo mức độ tổn thương nhẹ vừa và nặng thì không có sự khác biệt giữa các nhóm có biofilm và không có biofilm.

#### KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính được xác định biofilm bằng phương pháp HE với niêm mạc mũi xoang tại phức hợp lỗ ngách được lấy trong quá trình phẫu thuật chúng tôi có kết luận sau:

- Phương pháp nhuộm HE có thể xác định được có hay không có biofilm dưới kính hiển.

- Tỷ lệ biofilm trong viêm mũi xoang mạn tính trong nghiên cứu qua nhuộm HE là 30%.

- Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất của viêm mũi xoang mạn tính là ngạt tắc mũi và chảy dịch mũi.

- Điểm tổn thương trên nội soi mũi xoang theo Lund - Kennedy và tổn thương trên CT theo Lund - Mackay cao hơn ở bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính có biofilm.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **EPOS 2012:** European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*.2012 Mar; 2012, 50 (1):1-12.

2. **Huỳnh Khắc Cường, Nguyễn Đình Bằng, Nguyễn Ngọc Minh, Trần Cao Khoát,** Cập nhật chẩn đoán và điều trị bệnh lý mũi-xoang, NXB Y học, 2006.

3. **E.D Worniczek,** et. "Bacterial biofilm in patients with chronic rhinosinusitis". *Folia microbial*. 2009, 54 (6), 559 - 562.

4. **Lâm Mộng Thu, Võ Hiếu Bình.** Biofilm trong VMXMT, Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh tập 16 phụ bản số 01, 2012.

5. **Joo Hyun Jung,** et. "Clinical characteristic of biofilm in patients with chronic rhinosinusitis: A prospective case control study". *Indian J otolaryngol Head neck surg*, Springer 2014.

6. **La'szlo' To' th,** et. Biofilm detection in chronic rhinosinusitis by combined application of hematoxylin-eosin and gram staining. *Eur Arch Otorhinolaryngology*, 2011, 1455 – 1462.

7. **Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG** (2005). Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* (2005) 132 (3): 414-7.

8. **Hunsaker DH, Leid JG.** The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jun; 2008, 16 (3):237-41.

9. **Phan Vũ Thanh Hải,** et. " The effect of endoscopic sinus surgery on bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis". *Otolaryngology – head and Neck surgery*, 2010, 142, s27- s32.

10. **Abhilasha Karunasagar,** et. Bacterial Biofilms in Chronic Rhinosinusitis and Their Implications for Clinical Management. *Indian J otolaryngol Head neck surg*, Springer, 2017.

## XÁC ĐỊNH TỶ LỆ ĐỘT BIẾN GEN BRAF V600E QUA PHƯƠNG PHÁP CHỌC HÚT TẾ BÀO DƯỚI SIÊU ÂM

**LÊ ANH ĐỨC,  
NGUYỄN QUANG TRUNG**  
*Trường Đại học Y Hà Nội*

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ đột biến gen BRAF V600E trên bệnh nhân (BN) ung thư tuyến giáp (UTTG) thể biệt hóa tại Khoa Tai Mũi Họng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

**Đối tượng và phương pháp:** 36 BN gồm 9 nam và 27 nữ, tuổi trung bình  $44,9 \pm 11,85$  có kết quả siêu âm tuyến giáp là TIRADS 4. BN được chọc hút tế bào dưới siêu âm làm tế bào học. BN được xét nghiệm đột biến gen BRAF V600E bằng phương pháp Real - time PCR từ mẫu bệnh phẩm chọc hút tế bào, xét nghiệm thực hiện tại Trung tâm Tư vấn Di truyền, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

**Kết quả:** 9/36 BN (25%) có đột biến BRAF V600E dương tính, trong đó tỷ lệ đột biến ở BN có di căn hạch là 71,4% và ở BN không có di căn là 33,3%.

**Kết luận:** Tỷ lệ đột biến gen BRAF V600 ở nhóm BN UTTG thể biệt hóa là 25%; có mối liên quan giữa đột biến gen BRAF V600E với tình trạng di căn hạch cổ với  $p = 0,003$ .

**Từ khóa:** Ung thư tuyến giáp thể nhú, đột biến gen BRAF V600E.

---

Chịu trách nhiệm: Lê Anh Đức  
Email: anhduc.le83@gmail.com  
Ngày nhận: 24/9/2020