

MỐI LIÊN QUAN GIỮA MỘT SỐ CHỈ SỐ BIẾN THIÊN HUYẾT ÁP LƯU ĐỘNG 24 GIỜ VÀ MICROALBUMIN NIỆU Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT

LƯƠNG CÔNG THỨC, LƯU QUANG MINH

Khoa Tim mạch, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát mối liên quan giữa các chỉ số độ lệch chuẩn (SD), hệ số biến thiên (CV) và biến thiên thực trung bình (ARV) với nồng độ microalbumin niệu (MAU) ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát.

Đối tượng và phương pháp: 119 bệnh nhân THA nguyên phát điều trị tại khoa Tim mạch – Bệnh viện 103 được đo HA 24 giờ và tính các chỉ số SD, CV, ARV, định lượng MAU.

Kết quả: Độ lệch chuẩn của huyết áp trung bình 24 giờ của bệnh nhân THA có microalbumin niệu và không có microalbumin niệu lần lượt là $10,68 \pm 2,46$ mmHg và $9,49 \pm 2,18$ mmHg. Hệ số biến thiên của huyết áp trung bình 24 giờ của bệnh nhân THA có microalbumin niệu là $10,68 \pm 2,87\%$, hệ số biến thiên của huyết áp trung bình 24 giờ của bệnh nhân không có microalbumin niệu là $10,08 \pm 2,45\%$. Biến thiên thực trung bình của huyết áp trung bình 24 giờ của bệnh nhân THA có microalbumin niệu và không có microalbumin niệu lần lượt là $8,62 \pm 2,09$ mmHg và $7,81 \pm 1,82$ mmHg. Tất cả các chỉ số biến thiên của HATT và HATT_r, HATB ban ngày, ban đêm và 24 giờ của nhóm bệnh nhân có microalbumin niệu đều cao hơn nhóm bệnh nhân không có microalbumin niệu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với SD của HATT_r 24 giờ, HATT_r ban ngày và HATB 24 giờ ($p < 0,01$); ARV của HATT_r 24 giờ và HATB 24 giờ ($p < 0,05$). Các chỉ số ARV của huyết áp tâm thu 24 giờ và ban ngày có mối tương quan thuận mức độ vừa có ý nghĩa thống kê với MAU ($r = 0,217$ và $0,210$ tương ứng).

Kết luận: Các chỉ số biến thiên huyết áp ở nhóm bệnh nhân THA có microalbumin niệu cao hơn nhóm bệnh nhân không có microalbumin niệu. Các chỉ số ARV của ARV của HATT 24 giờ và ban ngày cũng tương quan thuận mức độ vừa có ý nghĩa thống kê với MAU.

Từ khóa: Biến thiên huyết áp, huyết áp 24 giờ, microalbumin niệu, tăng huyết áp.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN 24 HOUR BLOOD PRESSURE VARIABILITY AND MICROALBUMINURIA IN ESSENTIAL HYPERTENSIVE PATIENTS

Chịu trách nhiệm: Lương Công Thức

Email: lcthuc@gmail.com

Ngày nhận: 14/3/2017

Ngày phản biện: 13/4/2017

Ngày duyệt bài: 25/4/2017

Ngày xuất bản: 20/5/2017

Objectives: To investigate the relationship between 24h BPV indexes (SD, CV and ARV) and MAU in essential hypertensive patients.

Subjects and methods: 119 primary hypertensive participants were enrolled. BPV indexes were assessed by the SD, CV, ARV of the 24-hour, daytime and nighttime blood pressure.

Results: The SD of 24h MAP in patients with microalbuminuria and without microalbuminuria were 10.68 ± 2.46 mmHg and 9.49 ± 2.18 mmHg, respectively. The CV 24h MAP in patients with microalbuminuria and without microalbuminuria were $10.68 \pm 2.87\%$ and $10.08 \pm 2.45\%$, respectively. The ARV 24h MAP in patients with microalbuminuria and without microalbuminuria were 8.62 ± 2.09 mmHg and 7.81 ± 1.82 mmHg, respectively. All the BPV indexes in patients with MAU were significantly higher than those of patients without MAU. The ARV of 24h SBP and daytime SBP had a significantly moderate positive correlation with MAU ($r = 0.217$ and 0.210 , respectively).

Conclusions: Short-term BPV indexes were associated with MAU in patients with essential hypertension.

Keywords: Blood pressure variability, 24h blood pressure, microalbuminuria, hypertension.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp (THA) là bệnh lý thường gặp và có tỷ lệ tử vong cao, đây cũng là bệnh có tỷ lệ mắc cao nhất trong các bệnh tim mạch [3]. Bệnh nhân THA khi vào viện thường đã có biến chứng của tổn thương cơ quan đích do bệnh được phát hiện muộn. Một trong những cơ quan đích dễ bị tổn thương là thận. Về phương diện lâm sàng xuất hiện một vòng xoắn bệnh lý. THA gây tổn thương thận và khi thận bị tổn thương lại làm THA nặng lên. Định lượng microalbumin niệu giúp phát hiện sớm tổn thương thận dưới lâm sàng góp phần điều trị tổn thương thận sớm và đúng phương pháp để phá vỡ vòng xoắn bệnh lý này. Việc đo huyết áp lưu động 24 giờ cho thấy nhiều ưu điểm trong việc thu thập dữ liệu huyết áp trong ngày cũng như giúp các nhà nghiên cứu tìm hiểu xem có hay không sự liên quan giữa các giá trị thu được với tổn thương thận. Biến thiên huyết áp (BTHA) được chứng minh có vai trò quan trọng trong theo dõi và điều trị bệnh nhân trong các nghiên cứu gần đây. Các chỉ số khác nhau của BTHA như độ lệch chuẩn (SD), hệ số biến thiên (CV) và biến thiên thực trung bình (ARV) của huyết áp 24 giờ đã được sử dụng trong lâm sàng và chứng tỏ có vai trò trong tiên lượng.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh BTHA là yếu tố dự báo độc lập nguy cơ tiến triển tổn thương cơ quan đích dưới lâm sàng trong đó có microalbumin niệu (MAU), độc lập với mức huyết áp trung bình của bệnh nhân THA, tuy nhiên kết quả còn chưa thống nhất [1], [6]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu khảo sát mối liên quan giữa một số chỉ số biến thiên huyết áp bằng phương pháp đo huyết áp 24 giờ với microalbumin niệu ở bệnh nhân THA nguyên phát.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 119 bệnh nhân được chẩn đoán THA nguyên phát điều trị tại khoa Tim mạch - Bệnh viện 103 từ tháng 3/2015 đến tháng 10/2016.

2. Phương pháp

- *Thiết kế nghiên cứu*: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- *Cách tiến hành*: Các đối tượng đều được định lượng nồng độ microalbumin niệu và đo huyết áp 24 giờ bằng máy đo huyết áp lưu động (ABPM) SpaceLabs 90207 (Hoa Kỳ) với thời gian đo ban ngày (từ 6 giờ - 21 giờ 59 phút) 30 phút/lần và ban đêm (từ 22 giờ - 5 giờ 59 phút) 60 phút/lần.

- *Chẩn đoán microalbumin niệu*: Microalbumin niệu được xác định khi giá trị albumin niệu trong khoảng 20 – 200 mg/L (ở mẫu nước tiểu sáng sớm).

- *Cách tính các chỉ số biến thiên huyết áp*: Các chỉ số đánh giá biến thiên huyết áp bao gồm: độ lệch chuẩn (SD - standard deviation), hệ số biến thiên (CV - coefficient of variation) và trung bình biến thiên thực (ARV - average real variability) của huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ban ngày, ban đêm và 24 giờ được tính theo các công thức sau.

Công thức tính độ lệch chuẩn (SD):

$$SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{k=N} (BP_k - BP_{mean})^2}$$

(mmHg)

N là số lần đo huyết áp.

BP: Các giá trị huyết áp ở các lần đo.

Công thức tính hệ số biến thiên (CV): (%).

$$CV = \frac{SD}{mean} \times 100\%$$

Công thức tính biến thiên thực trung bình (ARV):

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

(mmHg)

- *Xử lý số liệu*: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. So sánh các giá trị trung bình giữa các nhóm bằng test t-Student (nếu số liệu tuân theo quy luật phân phối chuẩn) hoặc Mann-Whitney (nếu số liệu không tuân theo quy luật phân phối chuẩn). Khảo sát tương quan giữa các biến bằng phương trình hồi quy và tính hệ số tương quan. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 119 đối tượng được trình bày trong các bảng sau.

Bảng 1. Các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$ hoặc n%
Tuổi (năm)	60,98 ± 13,93
Nam/nữ	59/60
SD HATB 24h (mmHg)	9,85 ± 2,32
CV HATB 24h (%)	10,27 ± 2,59
ARV HATB 24h (mmHg)	8,06 ± 1,93
Nồng độ microalbumin niệu trung bình (mg/L)	21,84 ± 26,75
MAU (+)	36 (30,3%)
Ure (mmol/L)	5,49 ± 1,70
Creatinin (μmol/L)	85,22 ± 26,14

Tỷ lệ nam/nữ ở bệnh nhân THA tương đương nhau. Nồng độ microalbumin niệu của bệnh nhân là 21,84 ± 26,75 mg/L, có 36 bệnh nhân có MAU (+) chiếm tỷ lệ 30,3%.

Bảng 2. Liên quan của độ lệch chuẩn (SD) huyết áp 24 giờ với MAU của bệnh nhân THA

Đặc điểm	MAU (n=36)	MAU (+) (n=36)	MAU (-) (n=83)	p
SD (mmHg)	HATT 24h	13,38 ± 2,99	12,36 ± 3,04	>0,05
	HATTr 24h	10,27 ± 2,48	9,00 ± 2,33	<0,01
	HATB 24h	10,68 ± 2,46	9,49 ± 2,18	<0,01
	HATT ngày	12,65 ± 3,32	11,75 ± 3,15	>0,05
	HATTr ngày	9,88 ± 2,42	8,46 ± 2,14	<0,01
	HATT đêm	10,55 ± 3,75	9,85 ± 3,56	>0,05
	HATTr đêm	8,82 ± 3,19	8,07 ± 3,28	>0,05

Độ lệch chuẩn của huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ngày, đêm và 24 giờ của bệnh nhân có MAU(+) đều cao hơn ở nhóm MAU(-). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với SD của HATTr 24 giờ HATTr ban ngày và HATB 24 giờ.

Bảng 3. Liên quan của hệ số biến thiên (CV) huyết áp 24 giờ với MAU của bệnh nhân THA

Đặc điểm	Tăng MAU (n=36)	MAU (+) (n=36)	MAU (-) (n=83)	p
CV (%)	HATT 24h	9,96 ± 2,47	9,76 ± 2,41	>0,05
	HATTr 24h	12,39 ± 3,44	11,56 ± 3,08	>0,05
	HATB 24h	10,68 ± 2,87	10,08 ± 2,45	>0,05
	HATT ngày	9,30 ± 2,69	9,18 ± 2,48	>0,05
	HATTr ngày	11,79 ± 3,56	10,81 ± 2,93	>0,05
	HATT đêm	8,30 ± 2,88	8,15 ± 2,91	>0,05
	HATTr đêm	11,25 ± 4,16	10,82 ± 4,89	>0,05

Hệ số biến thiên của huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ngày, đêm và 24 giờ của bệnh nhân có MAU(+) đều cao hơn ở nhóm MAU (-). Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Liên quan của biến thiên thực trung bình (ARV) huyết áp 24 giờ với MAU của bệnh nhân THA

Đặc điểm	Tăng MAU (n=36)	MAU (+) (n=36)	MAU (-) (n=83)	p
ARV (mmHg)	HATT 24h	10,94 ± 2,17	10,07 ± 2,18	>0,05
	HATTr 24h	8,68 ± 2,19	7,73 ± 1,89	<0,05
	HATB 24h	8,62 ± 2,09	7,81 ± 1,82	<0,05
	HATT ngày	10,77 ± 2,61	10,03 ± 2,35	>0,05
	HATTr ngày	8,27 ± 2,07	7,54 ± 1,83	>0,05
	HATT đêm	11,62 ± 4,39	10,25 ± 3,59	>0,05
	HATTr đêm	10,33 ± 4,92	8,50 ± 3,84	>0,05

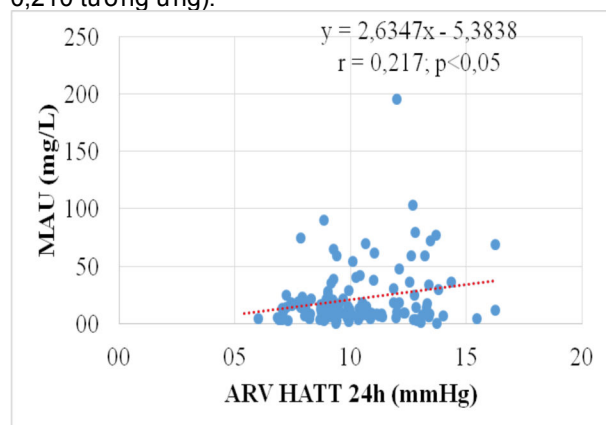
Biến thiên thực trung bình của huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ngày, đêm và 24 giờ của bệnh nhân có MAU (+) đều cao hơn ở nhóm MAU (-). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ARV của HATT 24 giờ và HATT ban ngày.

24 giờ và HATB 24 giờ.

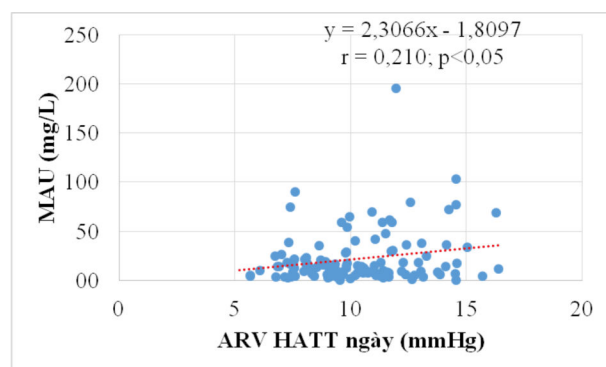
Bảng 5. Tương quan giữa biến thiên huyết áp và MAU của bệnh nhân THA

Chỉ số đánh giá tương quan	MAU		Phương trình tương quan
	r	p	
SD HATB24 giờ	0,099	>0,05	MAU = 1,1457 xSD + 10,56
CV HATB24 giờ	0,048	>0,05	MAU = 0,4988 xCV + 16,725
ARV HATB24 giờ	0,147	>0,05	MAU = 2,0419 xARV + 5,3955
ARV HATT24 giờ	0,217	<0,05	MAU = 2,6347 xARV - 5,3838
ARV HATT ban ngày	0,210	<0,05	MAU = 2,3066 xARV - 1,8097

Có sự tương quan thuận mức độ yếu không có ý nghĩa thống kê giữa microalbumin niệu với các chỉ số SD và CV. Tuy nhiên microalbumin niệu có sự tương quan thuận mức độ vừa có ý nghĩa thống kê với ARV của HATT 24 giờ và HATT ban ngày ($r=0,217$ và $0,210$ tương ứng).



Đồ thị 1: Tương quan giữa ARV HATT 24h với microalbumin niệu



Đồ thị 2: Tương quan giữa ARV HATT ban ngày với microalbumin niệu

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, 119 bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát có tuổi trung bình là $60,98 \pm 13,93$. Có 59 bệnh nhân nam giới chiếm tỷ lệ 49,6%. Số bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm đa số 58,8%. Nồng độ microalbumin niệu của bệnh nhân là $21,84 \pm 26,75$

mg/L, có 36 bệnh nhân có MAU (+) chiếm tỷ lệ 30,3%. Kết quả của chúng tôi tương đồng với tác giả Hsu (2016), Ciobanu (2013), Mule (2016) [1], [2], [6].

Một vài nghiên cứu đã chỉ ra ảnh hưởng của tăng biến thiên huyết áp lên thận ở những con chuột khỏe mạnh đã cắt xoang động mạch chủ (sinoaortic denervation-SAD) vốn có vai trò quan trọng trong điều hòa biến thiên huyết áp. Miao và Su thấy rằng có sự tăng mạn tính biến thiên huyết áp sau 2 tuần từ khi thực hiện phẫu thuật này trên chuột. Tuy nhiên tổn thương thận cũng được xác định sau 16 tuần sau đó. Cơ chế tổn thương thận được cho là có sự tăng chất nền màng đáy liên quan với tăng sinh dạng ổ, đánh dấu sự thoái hóa cầu thận và xơ hóa hyaline, và sự dày màng nền của bao Bowman được xác định ở những con chuột được cắt thần kinh xoang động mạch chủ.

Độ lệch chuẩn của huyết áp (SD) phản ánh biến thiên huyết áp ngắn hạn quanh giá trị trung bình. Nhiều nghiên cứu cho thấy tăng SD huyết áp tâm thu liên quan với sự tăng tỷ lệ tử vong. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ lệch chuẩn của huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ngày, đêm và 24 giờ của bệnh nhân có MAU (+) đều cao hơn ở nhóm MAU (-). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với SD của HATT 24 giờ HATT ban ngày và HATB 24 giờ (bảng 2). Tương tự, Tatasciore A và cộng sự (2007) nghiên cứu 180 bệnh nhân THA không điều trị cho kết quả SD của HATT ban ngày tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với microalbumin niệu ($p=0,01$).

Hệ số biến thiên phản ánh mức độ dao động huyết áp quanh huyết áp trung bình dưới dạng tỷ lệ phần trăm. Nghiên cứu của Lau K.K. và cộng sự (2014) cho thấy CV tăng có liên quan đến tăng tỷ lệ đột quỵ và tử vong [4]. Trong nghiên cứu này, hệ số biến thiên của huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ngày, đêm và 24 giờ của bệnh nhân có MAU (+) đều cao hơn ở nhóm MAU (-). Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (bảng 3). Ciobanu (2013) nghiên cứu 56 bệnh nhân THA và ĐTĐ type 2 thấy không có sự tương quan trực tiếp giữa CV HATT và HATT với microalbumin niệu [1].

Biến thiên thực trung bình (ARV) được nhiều tác giả đề xuất như là một chỉ số mới của biến thiên huyết áp. Chỉ số này phản ánh sự khác biệt tuyệt đối giữa các lần đo huyết áp liên tiếp, do đó không phụ thuộc vào huyết áp trung bình như SD và CV. Nhiều

nghiên cứu cho thấy ARV mỗi tương quan rõ hơn với nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tăng huyết áp so với chỉ số SD, CV truyền thống [5], [7]. Mule G và CS (2016) nghiên cứu 315 bệnh nhân THA không điều trị với mức lọc cầu thận bình thường. Tác giả thấy ARV của HATT và HATTr 24 giờ ở bệnh nhân MAU (+) (trung bình 9,8 mmHg và 8,3mmHg) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân MAU (-) (trung bình 9,1 mmHg và 7,8 mmHg) trong khi không có sự khác biệt về SD giữa 2 nhóm bệnh nhân. Điều này cho thấy ARV có giá trị dự báo sớm tổn thương thận tốt hơn so với SD [6]. Phù hợp với kết quả trên, trong nghiên cứu của chúng tôi biến thiên thực trung bình của huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ngày, đêm và 24 giờ của bệnh nhân có MAU (+) đều cao hơn ở nhóm MAU (-). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ARV của HATTr 24 giờ và HATB 24 giờ.

Khi khảo sát mối tương quan giữa biến thiên huyết áp với microalbumin niệu, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mặc dù các chỉ số SD và CV của huyết áp tâm thu lẫn tâm trương không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với microalbumin niệu, chỉ số ARV của HATT 24 giờ và HATT ban ngày vẫn có mối tương quan thuận mức độ vừa với microalbumin niệu ($r=0,217$ và $0,210$ tương ứng, $p<0,05$). Tương tự, Mule (2016) nhận thấy biến thiên huyết áp ngắn hạn, chỉ khi được đánh giá bằng ARV mới có sự tương quan mức độ yếu với microalbumin niệu [6].

KẾT LUẬN

SD của HATTr 24 giờ, HATTr ban ngày và HATB 24 giờ của bệnh nhân THA có microalbumin niệu lần lượt là $10,27 \pm 2,48$ mmHg, $9,88 \pm 2,42$ mmHg và $10,68 \pm 2,46$ mmHg; ARV của HATTr 24 giờ và HATB 24 giờ của nhóm bệnh nhân THA có microalbumin niệu lần lượt là $8,68 \pm 2,19$ mmHg và $8,62 \pm 2,09$ mmHg. Các chỉ số SD của HATTr 24 giờ, HATTr ban

ngày và HATB 24 giờ; ARV của HATTr 24 giờ và HATB 24 giờ của nhóm bệnh nhân THA có microalbumin niệu đều cao hơn nhóm bệnh nhân không có microalbumin niệu có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số ARV của huyết áp tâm thu 24 giờ và ban ngày có mối tương quan thuận mức độ vừa có ý nghĩa thống kê với nồng độ microalbumin niệu ($r=0,217$ và $0,210$ tương ứng, $p<0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ciobanu A. O., Gherghinescu C. L., Dulgheru R., et al. (2013), "The impact of blood pressure variability on subclinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes", *Maedica (Buchar)*, 8(2), 129-36.
2. Hsu P. F., Cheng H. M., Wu C. H., et al. (2016), "High Short-Term Blood Pressure Variability Predicts Long-Term Cardiovascular Mortality in Untreated Hypertensives But Not in Normotensives", *Am J Hypertens*, 29(7), 806-13.
3. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K., et al. (2005), "Global burden of hypertension: analysis of worldwide data", *Lancet*, 365(9455), 217-23.
4. Lau K. K., Wong Y. K., Chang R. S., et al. (2014), "Visit-to-visit systolic blood pressure variability predicts all-cause and cardiovascular mortality after lacunar infarct", *Eur J Neurol*, 21(2), 319-25.
5. Mena L., Pintos S., Queipo N. V., et al. (2005), "A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability", *J Hypertens*, 23(3), 505-11.
6. Mule G., Calcaterra I., Costanzo M., et al. (2016), "Average real variability of 24-h systolic blood pressure is associated with microalbuminuria in patients with primary hypertension", *J Hum Hypertens*, 30(3), 164-70.
7. Pierdomenico S. D., Di Nicola M., Esposito A. L., et al. (2009), "Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients", *Am J Hypertens*, 22(8), 842-7.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC PHÂN TỬ CỦA VI-RÚT VIÊM GAN B

PHẠM THỊ THU THỦY – Trung tâm Xét nghiệm y khoa Medic
ĐẠU XUÂN CẢNH – Học viện Y Dược Cổ truyền Việt Nam
NGUYỄN THỊ BẠCH TUYẾT – Đại học Đại Nam

TÓM TẮT

Nghiên cứu về những đặc điểm sinh học phân tử các kiểu gen của vi-rút viêm gan B đang là một trong những hướng nghiên cứu chủ yếu của các nhà lâm sàng và virus học trên thế giới. Nhiều công trình

nghiên cứu bước đầu đã cho thấy rằng các kiểu gen của vi-rút viêm gan B có thể có liên quan đến diễn tiến và tiên lượng của bệnh.

Mục tiêu nghiên cứu: Phát hiện và xác định tỷ lệ các kiểu gen của vi-rút viêm gan B ở các bệnh nhân viêm gan vi-rút B cấp.

Phương pháp: Có 79 bệnh nhân VGVRB -cấp được đưa vào nghiên cứu. Tất cả các đối tượng đều được khảo sát các kiểu gen.

Kết quả: Kiểu gen B và C chiếm đa số ở trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Có 54 bệnh nhân có kiểu gen B (chiếm 68,35%) và 22 bệnh nhân có kiểu

Chịu trách nhiệm: Phạm Thị Thu Thủy
Email: drthuthuy@gmail.com
Ngày nhận: 20/3/2017
Ngày phản biện: 17/4/2017
Ngày duyệt bài: 26/4/2017
Ngày xuất bản: 20/5/2017