

TẦN SUẤT, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA CƠN CẤP MẤT BÙ BETA-KETOTHIOLASE TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Thu¹, Nguyễn Ngọc Khánh², Vũ Chí Dũng²

TÓM TẮT

Mục tiêu 1. Xác định tần suất, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của cơn cấp mất bù bệnh thiếu beta-ketothiolase. **Đối tượng nghiên cứu:** 23 đối tượng được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2015 đến 6/2021. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả. **Kết quả:** 95,3% bệnh nhân xuất hiện cơn cấp mất bù, tuổi xuất hiện cơn cấp chủ yếu dưới 12 tháng, trung bình một bệnh nhân xuất hiện $1,5 \pm 0,78$ cơn cấp. Đặc điểm lâm sàng thường gặp là biểu hiện của viêm đường hô hấp như sốt (80,6%), ho (72,2%), nôn (69,4%) sau đó đi vào rối loạn tri giác (72,2%). Đặc điểm cận lâm sàng: 91,6% bệnh nhân đều có ceton niệu trong các cơn cấp mất bù, hầu hết bệnh nhân đều có hiện tượng tăng toan chuyển hóa chiếm 86,1%. Xét nghiệm định lượng acyl-carnitin tăng 2-methyl-3-hydroxybutyrylcarnitine (C5:1) chiếm 82,6%, tăng tiglylcarnitine (C5:OH) chiếm 86,9%. Xét nghiệm định lượng acid hữu cơ chủ yếu tăng 2-methyl-3-hydroxybutyryl (2M3HB) chiếm 95%. **Kết luận:** Tần suất xuất hiện cơn cấp mất bù tương đối cao chiếm 95,3%. Đa số các bệnh nhân có triệu chứng của viêm nhiễm đường hô hấp như sốt, ho, rồi đi vào li bì, hôn mê, xét nghiệm tăng C5:1 và C5:OH và 2M3HB là chủ yếu.

Từ khóa: Bệnh thiếu beta-ketothiolase, C5: OH (tiglylcarnitine), C5: 1(2-methyl-3-hydroxybutyrylcarnitine), 2MAA (2-methylacetoacetyl), 2M3HB (2-methyl-3-hydroxybutyryl), TIG (tiglylcarnitine), định lượng acid hữu cơ niệu, định lượng acyl-carnitin.

SUMMARY

FREQUENCY, THE CLINICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF ACUTE DECOMPENSATED EPISODE WITH BETAKETOTHIOLASE DEFICIENCY IN VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Objective: Frequency, the clinical and biochemical features acute decompensated episode with betaketothiolase deficiency. **Subject:** A total of 23 children betaketothiolase deficiency were diagnosed, treated and monitored in the Vietnam National Children's Hospital from January 2015 to June 2021.

Method: Descriptive study. **Results:** 95.3% of patients had acute decompensated episode, the age of onset was mainly less than 12 months, on average, one patient had 1.5 ± 0.78 acute attacks. Common

clinical features are respiratory tract inflammation such as fever (80.6%), cough (72.2%), vomiting (69.4%) and then go into mental disorder (72.5%). Biochemical characteristics: 91.6% of patients had ketonuria during acute decompensation episodes, the majority of patients with metabolic acidosis accounted for 86.1%. Plasma acyl-carnitin profile revealed increased C5: 1 accounted for 82.6%, increased C5: OH accounted for 86.9%. Urinary organic acids profile revealed mainly increased by 2M3HB, accounting for 95%. **Conclusion:** The frequency of acute decompensation accounted for 95.3%. Most patients had symptoms of respiratory infection such as fever, cough, then coma, plasma acyl-carnitin profile revealed increased C5: 1 and C5: OH. Urinary organic acids profile revealed mainly increased by 2M3HB.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thiếu beta-ketothiolase (BKT) là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen T2 (ACAT1) nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể số 11(11q22.3-q23.1) mã hóa gen tạo ra Acetoacetyl Coa thiolase hay còn gọi là BKT. BKT là enzym xúc tác quá trình chuyển hóa isoleucine và ceton trong cơ thể [1].

Bệnh thiếu BKT hay gặp các cơn cấp mất bù đặc trưng bởi những đợt nhiễm toan ceton không triệu chứng lâm sàng giữa các cơn. Tần suất cơn cấp mất bù theo nghiên cứu của tác giả Fukao trên 24 bệnh nhân tương đối cao khoảng 88% [1]. Các cơn cấp mất bù bệnh thiếu BKT thường xuất hiện sau khi trẻ bị nhiễm trùng hô hấp, viêm ruột ...hoặc ăn quá nhiều protein. Triệu chứng trong cơn cấp mất bù thường thấy: li bì, bỏ bú, nôn co giật hôn mê, hoặc tình trạng sốc nặng...Bệnh cảnh cơn cấp mất bù dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh khác như xuất huyết não, viêm não màng não, sốc nhiễm trùng ...[2][3].

Các cơn cấp mất bù của bệnh thiếu BKT nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, bệnh nhân có thể tử vong hoặc để lại di chứng nặng về phát triển tâm thần vận động.

Việc nghiên cứu cơn cấp mất bù là cơ sở khoa học giúp đánh giá một cách toàn diện về tình trạng sức khỏe từ đó đưa ra các biện pháp phòng tránh cơn cấp mất bù và điều chỉnh phù hợp với bệnh nhân vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: "*Xác định tần suất, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của cơn cấp mất bù bệnh thiếu beta-ketothiolase tại bệnh viện Nhi Trung ương.*"

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Khánh

Email: bsthunhitb@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.5.2021

Ngày phản biện khoa học: 30.6.2021

Ngày duyệt bài: 13.7.2021

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 23 bệnh nhân được chẩn đoán thiếu BKT tại bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2005 đến 6/2021

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh bằng xét nghiệm thấy tăng 2MAA, 2M3HB, TIG niệu bằng phương pháp định lượng acid hữu cơ niệu và/hoặc có đột biến gen T2 gây bệnh.

Tiêu chuẩn bệnh nhân cơn cấp mất bù: Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thiếu BKT, bệnh nhân vào viện trong tình trạng mệt mỏi, kích thích, li bì, xét nghiệm có tình trạng toan

chuyển hóa hoặc có ceton trong nước tiểu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Gia đình trẻ và trẻ không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả một loạt ca bệnh

Thời gian nghiên cứu: tháng 2005 đến tháng 06/2021 tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Các biến số nghiên cứu: tuổi, giới, tiền sử gia đình, nghề nghiệp bố mẹ, tần suất cơn cấp mất bù, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng.

Xử lý số liệu: theo thuật toán thống kê Y học trung vị, trung bình, độ lệch chuẩn, tỷ lệ theo phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trung vị (Min-Max) (tháng)	Tuổi		Giới				Nghề nghiệp của bố mẹ			Bố mẹ cùng huyết thống
	Nam	Nữ	Nông dân	Công nhân	Trí thức	Khác				
43 (7-177)	39,1 (9)	60,9 (14)	30,4% (7)	30,4% (7)	21,7% (5)	17,5% (4)	0/23			

Nhận xét: Tuổi bệnh nhân từ 7 tháng đến 177 tháng trung vị 43 tháng, đa số là nữ chiếm 60,9%, nghề nghiệp của bố hoặc mẹ bệnh nhân phần lớn là công nhân và nông dân chiếm 30,4%.

3.2. Tần suất cơn cấp mất bù

Bảng 3.2. Tần suất cơn cấp mất bù

Tần suất cơn cấp mất bù		Tuổi xuất hiện cơn cấp mất bù			Số cơn cấp mất bù/ bệnh nhân
Không xuất hiện	Có xuất hiện	<12 tháng	12-36 tháng	>36 tháng	
95,3% (22)	4,3% (1)	55,5% (20)	36,1% (13)	8,4% (3)	1,5±0,78 (1-3)

Nhận xét: Tần suất cơn cấp mất bù bệnh thiếu BKT là 95,3%. Tuổi xuất hiện cơn cấp mất bù đa số < 12 tháng. Số cơn cấp mất bù 1,5±0,78.

3.3. Đặc điểm cơn cấp mất bù

Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng cơn cấp mất bù

Đặc điểm	N	Tỷ lệ %
Sốt	29/36	80,6
Ho	26/36	72,2
Nôn	25/36	69,4
Tiêu chảy	15/36	41,6
Thay đổi tri giác	26/36	72,2

Nhận xét: Trong các triệu chứng lâm sàng thường gặp trong cơn cấp mất bù bệnh thiếu BKT, triệu chứng phổ biến nhất là sốt chiếm 80,6%. Sau đó đến ho và thay đổi tri giác chiếm 72,2%.

Bảng 3.4. Đặc điểm cận lâm sàng cơn cấp mất bù

Xét nghiệm		N	Tỷ lệ %
Xét nghiệm lâm sàng thường quy	Toan chuyển hóa	31/36	86,1
	Ceton niệu	33/36	91,6
	Hạ glucose	3/36	8,3
	Tăng amoniac	2/36	5,5
	Tăng bạch cầu	14/36	38,8
Định lượng	Tăng C5:OH	20/23	86,9

acyl-carnitin	Tăng C5:1	19/23	82,6
Định lượng axit hữu cơ niệu	Tăng 2MAA	7/23	30,4
	Tăng 2M3HB	22/23	95,6
	Tăng TIG	16/23	69,5

Nhận xét: Trong các triệu chứng cận lâm sàng thường quy (toan chuyển hóa, ceton niệu, hạ glucose, tăng ammoniac, tăng bạch cầu) triệu chứng hay gặp nhất là ceton niệu chiếm 91,6%, sau đó đến toan chuyển hóa chiếm 86,1%. Trong các xét nghiệm sinh hóa đặc hiệu đa số các bệnh nhân đều có tăng 2M3HB (định lượng acid hữu cơ niệu), sau đó đến tăng C5:1 và C5:OH (định lượng acyl-carnitin).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu. Trong 23 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thiếu BKT có tuổi của bệnh nhân trung vị 43 tháng, trong đó bệnh nhân bé tuổi nhất là 7 tháng, bệnh nhân lớn tuổi nhất lớn tuổi nhất là 177 tháng.

Theo nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bị bệnh 2

giới nam và nữ lần lượt là 39,1 % và 60,9%. Trong khi các nghiên cứu khác chỉ ra rằng tỉ lệ bị bệnh ở 2 giới tương đương nhau [4]. Sự khác nhau này có lẽ là do cách lấy mẫu.

Nghề nghiệp của bố mẹ chủ yếu là là công nhân và nông dân điều này là hoàn toàn hợp lý vì nông dân và công nhân là nghề nghiệp chiếm đa số trong dân số Việt Nam.

4.2. Tần suất xuất hiện cơn cấp tái phát.

Tần suất xuất hiện cơn cấp mất bù chiếm 95,3%, không xuất hiện cơn cấp chiếm 4,3%. Một bệnh nhân không xuất hiện cơn cấp được chẩn đoán chương trình qua sàng lọc sơ sinh và được theo dõi điều trị thường xuyên. Nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Khánh, tỷ lệ xảy ra cơn cấp mất bù là 93%, không xảy ra cơn cấp khoảng 7% [4], khác với nghiên cứu của Fukao [1] tần suất không xảy ra cơn cấp là 11%, sự khác nhau này là do 2 nghiên cứu này diễn ra ở 2 địa điểm khác nhau và thời gian nghiên cứu cũng khác nhau.

Tuổi xuất hiện cơn cấp mất bù: Đa số bệnh nhân xuất hiện cơn cấp mất bù thuộc nhóm tuổi dưới 12 tháng chiếm 55,5%, tần suất xuất hiện cơn cấp giảm dần khi tuổi trẻ càng cao. Điều này có thể giải thích trẻ nhỏ tuổi nhu cầu năng lượng so với cân nặng là nhiều hơn so với trẻ lớn, sự phân bố lớp mỡ dưới da nhiều, năng lượng dự trữ chủ yếu từ lớp mỡ dự trữ trong khi đối với trẻ lớn thì lớp mỡ dưới da ít thay vào đó là lớp cơ nên năng lượng dự trữ được lấy từ protein dự trữ, tần suất các bữa ăn ngắn hơn nên trẻ nhỏ dễ xảy ra các cơn cấp hơn trẻ lớn. Nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của tác giả FuKao tuổi xuất hiện cơn cấp mất bù thường 6-18 tháng [5].

Cơn cấp mất bù: Theo nghiên cứu của chúng tôi số cơn cấp mất bù trên một bệnh nhân $1,5 \pm 0,78$ (1-3). Đặc điểm này giống với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự đa số bệnh nhân đều số cơn cấp mất bù là 1 và 2 [4].

4.3. Đặc điểm lâm sàng của cơn cấp mất bù. Bệnh thiếu BKT hay gặp các cơn cấp mất bù đặc trưng bởi những đợt nhiễm toan ceton không triệu chứng lâm sàng giữa các cơn. Trong 22 bệnh nhân có biểu hiện cơn cấp mất bù hầu hết bệnh nhân có biểu hiện của đường hô hấp như sốt (80,6%), ho (72,2%), nôn (69,4%) sau đó đi vào rối loạn tri giác (72,2%), chính vì vậy bệnh nhân khi được vào viện thường được chẩn đoán sơ bộ là viêm phổi nặng, tiêu chảy cấp, viêm màng não...kết quả nghiên cứu này giống của tác giả Fukao[1],[6].

4.4. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh

nhân betaketo-thiolase. Trong nghiên cứu của chúng tôi 91,6% bệnh nhân đều có ceton niệu trong các cơn cấp mất bù, hầu hết bệnh nhân đều có hiện tượng toan chuyển hóa chiếm 86,1% lý do là thiếu BKT làm gián đoạn quá trình giáng hóa isoleucine dẫn tới ứ đọng 2 methylacetoacetyl-CoA, 2 methyl-3-hydrobutyryl-CoA, tiglyl-CoA do không giáng hóa được thành Acetyl-CoA và Propionyl-CoA. Đồng thời làm tăng các thể ceton 3hydroxybutyrat, AcAc do không giáng hóa gây nhiễm toan ceton. Tỉ lệ bệnh nhân có tăng bạch cầu là 38,8% phản ánh tình trạng nhiễm trùng. Đây chính là nguyên nhân gây khởi phát cơn cấp mất bù. Nghiên cứu này giống với nghiên cứu của tác giả FuKao và cộng sự [7], Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự [6].

Xét nghiệm hoá sinh đặc hiệu của bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh thiếu enzym BKT là phân tích acid hữu cơ niệu và phân tích acylcarnitine máu. Trong đó, phân tích acid hữu cơ niệu có giá trị đặc hiệu hơn trong chẩn đoán bệnh thiếu enzym BKT và phân tích acylcarnitine máu có giá trị trong sàng lọc sơ sinh. Ba dấu ấn trong nước tiểu đặc hiệu cho bệnh thiếu enzym BKT là 2MAA, 2M3HB, TIG. Hai dấu ấn điển hình cho bệnh thiếu enzym BKT trong máu là C5:1 và C5:OH.

Đa số các bệnh nhân đều có tăng C5:1 và C5:OH, tuy nhiên vẫn có 3 bệnh nhân xét nghiệm C5:1 và C5:OH bình thường ngay cả trong cơn cấp. Điều này ủng hộ việc đưa phân tích acylcarnitin máu bằng phương pháp Tandem Mass vào sàng lọc sơ sinh bệnh thiếu BKT.

Trong xét nghiệm phân tích acid hữu cơ niệu tỷ lệ phát hiện 2 MAA là ít nhất lý do Bởi vì 2MAA là chất không ổn định trên giấy thấm và giáng hoá tự nhiên thành 2-butanon sau 1 tuần ở nhiệt độ phòng nên 2MAA sẽ không phát hiện được trên các mẫu bệnh phẩm giấy thấm nước tiểu. Trong khi đó đa số bệnh nhân phát hiện tăng 2M3HB (95%). Kết quả của nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của FuKao và cộng sự [5].

V. KẾT LUẬN

Bệnh thiếu BKT là bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh thường gặp, có tần suất xuất hiện cơn cấp mất bù cao chiếm 95,3%. Đa số các bệnh nhân có triệu chứng của viêm nhiễm đường hô hấp như sốt, ho, rồi đi vào li bì, hôn mê, định lượng acyl- carnitin tăng C5:1 và C5:OH, định lượng acid hữu cơ niệu tăng 2M3HB là chủ yếu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **FuKao T (2001).** Beta- keto deficiency. Ophanet encyclopedia, 1-11.

2. **Nguyễn Thu Nhạn (2020)**. Bệnh thiếu beta-ketothiolase. Bệnh nội tiết chuyển hóa di truyền trẻ em. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 307-313.
3. **Hampe M.H, Panaskar S.N, Yadav A.A et al (2017)**. Gas chromatography/mass spectrometry-based urine metabolome study in children for inborn errors of metabolism: An Indian experience. *Clinical Biochemistry*, 50(3), 121-126.
4. **Nguyễn Ngọc Khánh (2017)**. Nghiên cứu kiểu gen kiểu hình và kết quả điều trị bệnh thiếu enzym beta-ketothiolase ở Việt Nam, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
5. **Fukao T, Sasai H, Aoyama Y et al (2019)**. Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *Journal of Human Genetics*, 64(2), 99-111.
6. **Nguyễn Ngọc Khánh, Vũ Chí Dũng, Bùi Phương Thảo và cộng sự (2015)**. Phát triển thể chất và tinh thần của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase tại bệnh viện Nhi Trung ương trong 10 năm. *Tạp chí Nhi khoa*, 8(2), 54-57.
7. **Fukao T, Scriver C.R, Kondo N et al (2001)**. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 72(2), 109-114.

NGHIÊN CỨU DIỄN BIẾN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NGUY CƠ THẤP Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC

Dương Văn Quân¹, Phùng Thuỳ Dương¹, Ngô Mạnh Hùng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá diễn biến và kết quả điều trị của chấn thương sọ não nguy cơ thấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả, tiến cứu tất cả các bệnh nhân trên 18 tuổi, chẩn đoán chấn thương sọ não nguy cơ thấp được điều trị nội khoa tại bệnh viện Việt Đức từ tháng 5.2020 đến 12.2020. Thang điểm Glasgow outcome scale được dùng để đánh giá kết quả điều trị. **Kết quả:** 306 bệnh nhân đủ điều kiện nghiên cứu. Độ tuổi trung bình: 42,07±18; tỉ lệ nam (77,78%), nữ (22,22%). Tai nạn giao thông là nguyên nhân chính (81,37%). Số phim chụp trung bình cho mỗi bệnh nhân là 1,93±0,4. 1,96% có triệu chứng lâm sàng xấu đi. 87,21% bệnh nhân không có di chứng sau 3 tháng xuất viện. Tỉ lệ tử vong là 0,65%. **Kết luận:** Điều trị nội khoa mang lại kết quả tốt. Tùy vào tình trạng bệnh nhân và hoàn cảnh cụ thể sẽ có chỉ định cận lâm sàng và phương án điều trị khác nhau.

SUMMARY

PROGRESSION AND SHORT TERM OUTCOMES OF MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY IN ADULTS IN VIET-DUC HOSPITAL

Object: progression and short-term outcomes of mild traumatic brain injury in adults were studied. **Patients and methods:** prospective, descriptive study on nonoperative mild traumatic brain injury in adults in Viet-Duc hospital from May 2020 to December 2020. Glasgow outcome scale was used to

evaluate treatment outcomes. **Results:** 306 cases met inclusion criteria. Mean age: 42.07±18; male (77.78%), female (22.22%). Traffic accident was seen in most patients. The mean number of CT scan was 1.93±0.4. There were 6 cases (1.96%) witnessed clinical deterioration. Good recovery with no disability accounted for 87.21% of all patients during the 3-month follow up. Mortality rate was 0.65%. **Conclusion:** Nonoperative treatment has yielded positive results. Depending on patients's condition and specific circumstances, there will be different indications and treatment options.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não là một trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới cũng như ở Việt nam [1-3]. Chấn thương sọ não được chia thành các nhóm nặng (GCS 3-8); trung bình (GCS 9-13) và nhẹ hay còn gọi là nguy cơ thấp (GCS 14-15)[4]. Trong đó CTSN nguy cơ thấp là nhóm có tình trạng lâm sàng tốt nhất, tiên lượng tốt nhất song lại ít được quan tâm hơn so với các nhóm còn lại. Mặc dù chủ đề này đã được nghiên cứu từ rất sớm ở Việt nam [2, 3, 5], tuy nhiên điều trị và tiên lượng CTSN nguy cơ thấp vẫn còn là một trong những thách thức trên thực hành lâm sàng. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích đánh giá kết quả điều trị nội khoa CTSN nguy cơ thấp tại bệnh viện Việt Đức.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc được tiến hành trong thời gian từ tháng 5.2020 đến tháng 12.2020 tại khoa Phẫu thuật Thần kinh II, bệnh viện Việt Đức.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

¹Đại học Y Hà nội

²Bệnh viện Việt Đức.

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Mạnh Hùng

Email: ngomanhhung2000@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.5.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.6.2021

Ngày duyệt bài: 12.7.2021