

Tỉ lệ bệnh nhân có chỉ định sử dụng thuốc chống đông đường uống theo khuyến cáo của ESC còn thấp 50,4%.

Trong nhóm bệnh nhân được sử dụng thuốc chống đông đường uống, nhóm NOAC chiếm 72,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Camm, A.J., et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association.** Eur Heart J, 2012. 33(21): p. 2719-47.

2. **Katritsis, D.G., B.J. Gersh, and A.J. Camm, Anticoagulation in Atrial Fibrillation - Current Concepts.** Arrhythm Electrophysiol Rev, 2015. 4(2): p. 100-7.

3. **Nguyễn Chí Thành, Khảo sát thực trạng sử dụng thuốc chống huyết khối trong điều trị rung nhĩ tại Viện Tim TP Hồ Chí Minh.** 2017.

4. **Nguyễn Đức Công, Đột quỵ trên bệnh nhân rung nhĩ và tình hình dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ tại các khu vực trên thế giới.** Tài liệu Hội nghị Khoa học Nội khoa Toàn quốc lần thứ IX.

5. **Đặng Thị Thùy Quyên, N.V.T., Nguyễn Đức Công, Tỷ lệ điều trị thuốc chống huyết khối theo thang điểm CHADS₂ và CHA₂DS₂-VASc trên người cao tuổi rung nhĩ không do bệnh lý van tim.** Tạp chí Nghiên cứu Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 19(1), tr 3742, 2015.

6. **Nguyễn Thế Quyên, N.V.T., Thực trạng sử dụng thuốc chống huyết khối trong dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ tại Bệnh viện Chợ Rẫy.** Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh, 19(1), tr 42-48, 2015.

VAI TRÒ CỦA CÁC LOẠI HCG HUYẾT THANH TRONG TIỀN LƯỢNG BIẾN CHỨNG U NGUYÊN BÀO NUÔI TỪ CHỮA TRỨNG

MAI TRỌNG DŨNG¹, PHẠM HUY HIỀN HÀO²

¹Bệnh viện Phụ sản Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: khảo sát giá trị của các loại hCG huyết thanh trong chữa trứng; xác định vai trò của các loại hCG huyết thanh trong tiên lượng biến chứng u nguyên bào nuôi từ chữa trứng.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu: 191 trường hợp chữa trứng được điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Kết quả nghiên cứu: Nồng độ trung bình của β hCG tự do, hCG nguyên vẹn, hCG toàn phần và tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh ở hai nhóm chữa trứng có biến chứng và nhóm

chữa trứng không có biến chứng lần lượt là $716,3 \pm 543,4$ ng/ml và $371,2 \pm 393,9$ ng/ml; $295,662 \pm 245,479$ IU/L và $208,714 \pm 214,415$ IU/L; $881,1 \pm 727,5$ nmol/l và $615,4 \pm 630,6$ nmol/l; $3,76 \pm 1,00$ (%) và $2,53 \pm 0,96$ (%). Sử dụng tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần có thể tiên lượng biến chứng UNBN từ chữa trứng giá trị tốt, sử dụng β hCG tự do huyết thanh có giá trị ở mức vừa phải, sử dụng hCG nguyên vẹn và hCG toàn phần huyết thanh có giá trị thấp.

Từ khóa: β hCG tự do, hCG nguyên vẹn, hCG toàn phần, hCG huyết thanh, chữa trứng, u nguyên bào nuôi.

SUMMARY

THE ROLE OF MULTIPLES HCG IN SERUM FOR PROGNOSIS GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA FROM HYDATIDIFORM MOLE"

Research objectives: Investigate the value of multiples hCG in hydatidiform mole; determine the role of multiples hCG for prognosis gestational trophoblastic neoplasia from

Chịu trách nhiệm: Mai Trọng Dũng

Email: maitrongdung@yahoo.com

Ngày nhận: 07/9/2020

Ngày phản biện: 16/10/2020

Ngày duyệt bài: 03/11/2020

hydatidiform mole. Research method: cross-descriptive study. Research object: 191 cases hydatidiform moles were treated at the National Obstetrics and Gynecology Hospital. Research results: the value of free β hCG, intact hCG, total hCG, ratio of free β hCG/total hCG in group hydatidiform mole had became gestational trophoblastic neoplasia and group had not became gestational trophoblastic neoplasia were 716.3 ± 543.4 ng/ml vs 371.2 ± 393.9 ng/ml; 295.662 ± 245.479 IU/L vs 208.714 ± 214.415 IU/L; 881.1 ± 727.5 nmol/l vs 615.4 ± 630.6 nmol/l; 3.76 ± 1.00 (%) vs 2.53 ± 0.96 (%). Using ratio of free β hCG/total hCG is good for prognosis gestational trophoblastic neoplasia (GTN) from hydatidiform mole; using free β hCG is in normal degree for prognosis GTN; using intact hCG and total hCG are low degree for prognosis GTN.

Keywords: Free β hCG, intact hCG, total hCG, hCG, hydatidiform mole, gestational trophoblastic neoplasia.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa trứng là thai nghén bất thường do bệnh lý của gai rau và có nhiều biến chứng nguy hiểm ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe và tính mạng người bệnh.

U nguyên bào nuôi (UNBN) là bệnh lý ác tính của nguyên bào nuôi, thường xuất hiện sau chửa trứng với tỷ lệ khoảng 15 - 30%. Dự báo UNBN từ chửa trứng là rất khó và vì thế sẽ dẫn tới khó khăn trong tư vấn cho người bệnh. Theo một số nghiên cứu trên thế giới thì nồng độ β hCG tự do, hCG nguyên vẹn, hCG toàn phần và tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần có thể sử dụng để tiên lượng biến chứng UNBN từ chửa trứng. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

1. Khảo sát giá trị của β hCG tự do, hCG

nguyên vẹn, hCG toàn phần và tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh trong bệnh chửa trứng.

2. Xác định vai trò của β hCG tự do, hCG nguyên vẹn, hCG toàn phần và tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh trong tiên lượng biến chứng UNBN từ chửa trứng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

191 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian từ 2016 - 2019

2. Phương pháp nghiên cứu

Là nghiên cứu mô tả cắt ngang. Các bệnh nhân chửa trứng được lấy máu đo nồng độ β hCG tự do, hCG nguyên vẹn huyết thanh sau đó tính toán các giá trị hCG toàn phần, tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh và so sánh kết quả giữa hai nhóm.

Xét nghiệm β hCG tự do, hCG nguyên vẹn huyết thanh được thực hiện trên máy xét nghiệm AutoDELFIA® immunoassay system 1235-5220. Kit xét nghiệm để định lượng β hCG tự do huyết thanh có mã B097-101, kit xét nghiệm để định lượng hCG nguyên vẹn huyết thanh có mã B082-101 do Hãng PerkinElmer sản xuất.

Chuyển đổi kết quả xét nghiệm: Đối với β hCG tự do: $1 \text{ ng/ml} = 0,0426 \text{ nmol/l} = 1 \text{ IU/l}$; đối với hCG nguyên vẹn: $1 \text{ ng/ml} = 0,0267 \text{ nmol/l} = 9,29 \text{ IU/l}$. HCG toàn phần = β hCG tự do + hCG nguyên vẹn; đơn vị tính: nmol/l; tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần chỉ tính sau khi chuyển đổi thành cùng đơn vị nmol/l.

Kết quả nghiên cứu được thống kê tính toán trên phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Giá trị của các loại hCG huyết thanh trong chửa trứng

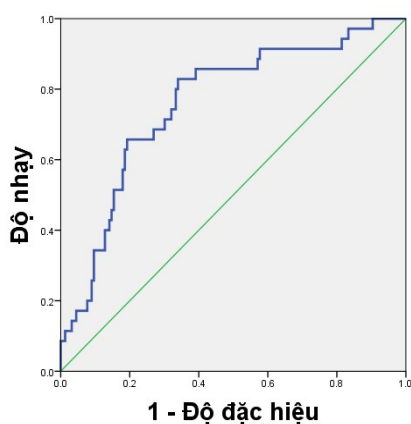
Bảng 1. Liên quan giữa các chỉ số hCG với biến chứng u nguyên bào nuôi

Loại chửa trứng hCG huyết thanh		Có biến chứng UNBN (n = 35)	Không có biến chứng UNBN (n = 156)	p
Beta hCG tự do (ng/ml)	X $\pm$ SD (Min - Max)	735,6 $\pm$ 547,4 (41,1 – 1991,1)	364,7 $\pm$ 386,5 (2,6 – 1925,3)	T test p < 0,001
	Trung vị (Tứ phân vị)	620,7 (68,9 – 1987,0)	238,3 (22,4 – 1358,0)	Mann-Whitney U p < 0,001
HCG nguyên vẹn (IU/L)	X $\pm$ SD (Min - Max)	295.662 $\pm$ 245.479 (14.970 $\pm$ 996.269)	208.714 $\pm$ 214.415 (1393 - 1.430.298)	T test p = 0,036
	Trung vị (Tứ phân vị)	270.302 (20.583 – 831.289)	141.634 (18.512 – 661.937)	Mann-Whitney U p = 0,027

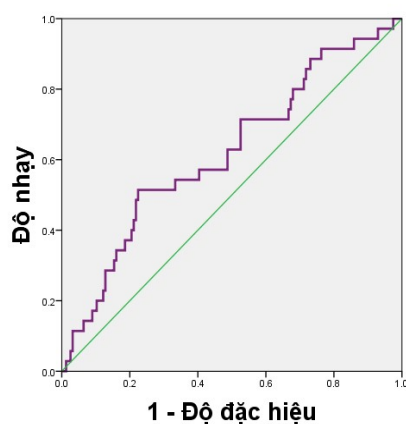
HCG toàn phần (nmol/l)	X $\pm$ SD (Min - Max)	881,1 $\pm$ 727,5 (44,8 – 2947,8)	615,4 $\pm$ 630,6 (4,1 – 4163,8)	T test p = 0,03
	Trung vị (Tỷ phân vị)	806,6 (62,1 – 2473,9)	422,5 (54,3 – 1979,9)	Mann-Whitney U p = 0,023
BhCG tự do/hCG toàn phần (%)	X $\pm$ SD (Min - Max)	3,96 $\pm$ 1,00 (2,02 – 5,99)	2,53 $\pm$ 0,96 (0,72 – 5,44)	T test < 0,001
	Trung vị (Tỷ phân vị)	3,76 (2,12 – 5,76)	2,42 (1,23 – 4,32)	Mann-Whitney U p < 0,001

Nhận xét: Giá trị trung bình và trung vị của β hCG tự do, hCG nguyên vẹn, hCG toàn phần và tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh trong nhóm chữa trứng có biến chứng UNBN đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chữa trứng không có biến chứng UNBN (p < 0,01).

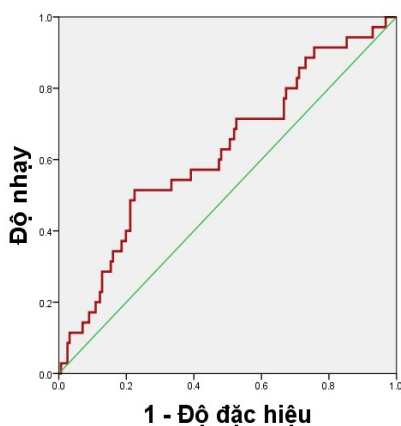
2. Các giá trị hCG huyết thanh trên biểu đồ đường cong ROC



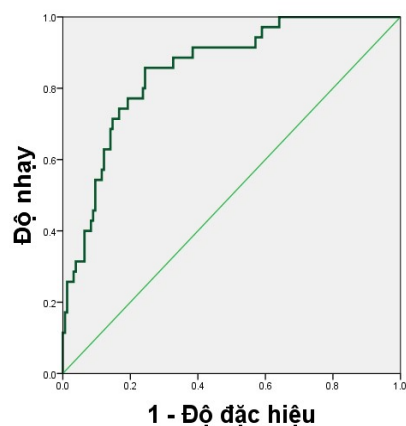
AUC = 0,76; 95% CI: 0,67 – 0,85; p < 0,001
Điểm cắt: 337,65 ng/ml
Beta hCG tự do



AUC = 0,62; 95% CI: 0,51 – 0,73; p = 0,027
Điểm cắt: 269.730 IU/L
HCG nguyên vẹn



AUC = 0,62; 95% CI: 0,52 – 0,73; p = 0,023
Điểm cắt: 798,59 nmol/l
HCG toàn phần



AUC = 0,85; 95% CI: 0,79 – 0,92; p < 0,001
Điểm cắt: 3,18%
Tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần

Biểu đồ 1. Biểu diễn đường cong ROC các giá trị hCG huyết thanh giữa chữa trứng có biến chứng và không có biến chứng

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong của tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần có giá trị cao nhất trong các giá trị hCG huyết thanh (AUC = 0,85; 95% CI: 0,79 – 0,92; $p < 0,001$). Giá trị tiên lượng sớm chữa chứng có biến chứng của tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh ở mức tốt.

Tại điểm cắt là 3,18% có độ nhạy và độ đặc hiệu lớn nhất. Độ nhạy bằng 86% và độ đặc hiệu là 76%.

- Beta hCG tự do có giá trị trong tiên lượng các trường hợp chữa chứng có biến chứng mức trung bình (AUC = 0,76; 95% CI: 0,67 – 0,85; $p < 0,001$).

- HCG nguyên vẹn và hCG toàn phần có giá trị trong tiên lượng các trường hợp chữa chứng có biến chứng ở mức thấp.

BÀN LUẬN

1. Nồng độ của các loại hCG huyết thanh trong chữa trứng

* Nồng độ β hCG tự do huyết thanh trong chữa trứng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị trung bình của nồng độ β hCG tự do huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng là $716,3 \pm 543,4$ ng/ml; cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chữa trứng không có biến chứng là $371,2 \pm 393,9$ ng/ml với $p < 0,001$; giá trị trung vị của β hCG tự do huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng là 620,7 ng/ml; cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chữa trứng không biến chứng là 238,3 ng/ml với $p < 0,001$.

So với các nghiên cứu khác chúng tôi thấy rằng có sự khác nhau về kết quả của các nghiên cứu và chúng tôi cho rằng kết quả nghiên cứu của chúng tôi là hợp lý. Trong nghiên cứu của Khazaeli, nồng độ β hCG tự do huyết thanh của nhóm chữa trứng có biến chứng UNBN là 461 ± 1294 ng/ml, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chữa trứng không có biến chứng là $49,6 \pm 57,3$ ng/ml với $p = 0,002$ và tác giả cũng nhận định rằng các trường hợp chữa trứng có biến chứng UNBN luôn có sự sản xuất quá mức β hCG tự do và có thể đo nồng độ của phân tử này để tiên lượng biến chứng [1]. Trong nghiên cứu của Berkowitz, nồng độ β hCG tự do huyết thanh trong nhóm chữa trứng có biến chứng UNBN là 971 ± 517 ng/ml, cũng cao so với kết quả của nhóm chữa trứng không có biến chứng là 762 ± 861 ng/ml mặc dù sự khác biệt hơn không có ý nghĩa thống kê có lẽ là do số lượng bệnh nhân ít hơn so với chúng tôi [2].

* Nồng độ hCG nguyên vẹn, hCG toàn phần huyết thanh trong chữa trứng

Giá trị trung bình của hCG nguyên vẹn huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng trong nghiên cứu của chúng tôi là 295.662 ± 245.479 IU/L; cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chữa trứng không có biến chứng là 208.714 ± 214.415 IU/L với $p = 0,036$. Giá trị trung bình của hCG toàn phần huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng là $881,1 \pm 727,5$ nmol/l; cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chữa trứng không có biến chứng là $615,4 \pm 630,6$ nmol/l với $p = 0,03$.

Giá trị trung vị của hCG nguyên vẹn huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng là 270.302 IU/L; cao hơn so với nhóm chữa trứng không có biến chứng là 141.634 IU/L với $p = 0,027$. Trung vị của hCG toàn phần huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng là 806,6 nmol/l, cao hơn so với nhóm chữa trứng không có biến chứng là 422,5 nmol/l với $p = 0,023$.

So sánh với các nghiên cứu khác chúng tôi thấy kết quả của các nghiên cứu cũng không giống nhau và phần lớn các tác đều có chung nhận định với chúng tôi là nồng độ hCG huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng cao hơn nhóm không có biến chứng. Nghiên cứu của Usui cho thấy trung vị của hCG huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng là 233.749 mIU/ml; ở nhóm chữa trứng không có biến chứng là 121.467 mIU/ml; trung vị của hCG huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng cao hơn nhóm không có biến chứng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ [3]. Kết quả nghiên cứu của Khazaeli cũng cho thấy nồng độ hCG toàn phần huyết thanh trong nhóm chữa trứng không có biến chứng là 81.355 ± 152.009 mIU/ml; trong nhóm chữa trứng có biến chứng UNBN là $80,388 \pm 169.322$ mIU/ml; không có sự khác biệt về nồng độ hCG toàn phần giữa hai nhóm [1]. Nghiên cứu của Berkowitz cho thấy nồng độ hCG nguyên vẹn nhóm chữa trứng nhóm có biến chứng là 79.467 ± 58.655 ng/ml; nhóm chữa trứng không có biến chứng là 46.145 ± 29.314 ng/ml; nồng độ trong nhóm chữa trứng có biến chứng cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chữa trứng không có biến chứng [2].

* Tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh trong chữa trứng

Tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng trong nghiên cứu của chúng tôi có giá trị trung bình là $3,76 \pm 1,00$ (%), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chữa trứng không có biến chứng là $2,53 \pm 0,96$ (%) với $p < 0,001$. Giá trị trung vị

của hCG nguyên vẹn huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng là 3,76%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chữa trứng không có biến chứng là 2,42% với $p < 0,001$.

So sánh với kết quả của các nghiên cứu khác chúng tôi nhận thấy vai trò trong tiên lượng biến chứng của tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh cũng khác nhau. Trong nghiên cứu đầu tiên của Khazaeli, tác giả đo β hCG tự do và hCG toàn phần huyết thanh ở các người bệnh chữa trứng và nhận thấy nhận thấy có 8 trên 9 các trường hợp người bệnh chữa trứng không có biến chứng đều có tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh dưới 4%; có 10 trên 12 người bệnh chữa trứng xuất hiện biến chứng về sau đều có tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh trên 4%. Có sự khác biệt về tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh giữa các nhóm với $p = 0,0009$ [4]. Nghiên cứu sau đó cũng của Khazaeli cho thấy tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh đối với các trường hợp thai trứng không có biến chứng là $1,8 \pm 1,7$ (%), đối với các trường hợp thai trứng có biến chứng là $6,8 \pm 3,4$ (%); có sự khác biệt về tỷ lệ giữa hai nhóm với độ tin cậy $p = 0,002$.

2. Vai trò của hCG huyết thanh trong tiên lượng biến chứng u nguyên bào nuôi

** Vai trò của β hCG tự do huyết thanh*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị AUC của β hCG tự do huyết thanh trên biểu đồ đường cong ROC, đạt mức trung bình khá (AUC = 0,76; 95% CI: 0,67 – 0,85; $p < 0,001$). Giá trị này cho thấy β hCG tự do huyết thanh có thể sử dụng để tiên lượng biến chứng UNBN từ chữa trứng. Cũng qua biểu đồ ROC, chúng tôi xác định điểm cắt β hCG tự do huyết thanh để tiên lượng biến chứng UNBN từ chữa trứng là 337,65 ng/ml trong đó các trường hợp có nguy cơ biến chứng có giá trị cao hơn.

So với các nghiên cứu trước đây về vai trò của β hCG tự do trong dự báo biến chứng UNBN chúng tôi thấy đây là vấn đề còn tranh luận và kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả còn khác nhau.

Các nghiên cứu của Khazaeli hay Van Trommel có nhận định về vai trò của β hCG tự do huyết thanh trong tiên lượng biến chứng UNBN từ chữa trứng tương tự như kết quả của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Van Trommel và cộng sự, tác giả cũng nhận thấy nồng độ β hCG tự do huyết thanh ở nhóm chữa trứng có biến chứng UNBN cao hơn nhóm không có biến chứng UNBN: chỉ số mMoM của β hCG tự do huyết thanh đối với nhóm chữa trứng có biến chứng là 8,349, cao hơn so với chỉ số mMoM đối với nhóm chữa trứng không có biến chứng

là 5,807 với $p = 0,001$; giá trị AUC của β hCG tự do huyết thanh trên biểu đồ ROC đạt mức 0,698 là mức gần tương đương với kết quả của chúng tôi [5]. Nghiên cứu của Lybol sau loại bỏ thai trứng cho thấy giá trị β hCG tự do huyết thanh có tính chất dự báo UNBN tốt hơn so với giá trị của hCG, các trường hợp ác tính luôn có sự tăng cao đặc biệt của β hCG tự do. Trên biểu đồ theo dõi sau nạo trứng trong nghiên cứu của Lybol cho thấy β hCG tự do huyết thanh có khả năng dự báo UNBN sớm hơn so với theo dõi bằng hCG thông thường với độ nhạy là 69%, độ đặc hiệu 97,5%. Sử dụng giá trị β hCG tự do có thể dự báo sớm tới 38% số người bệnh UNBN so với sử dụng giá trị của hCG theo các tiêu chuẩn của FIGO [6]. Một số báo cáo khác cũng ghi nhận sử dụng nồng độ β hCG tự do huyết thanh có thể dùng để dự báo nguy cơ biến chứng UNBN của chữa trứng [7], [8].

** Vai trò của hCG huyết thanh*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị AUC của hCG nguyên vẹn huyết thanh trên biểu đồ đường cong ROC đạt mức trung bình thấp (AUC: 0,62; 95% CI: 0,51 – 0,73; $p = 0,027$). giá trị AUC của hCG toàn phần huyết thanh cũng đạt mức trung bình thấp (AUC: 0,62; 95% CI: 0,52 – 0,73; $p = 0,023$). Điểm cắt β hCG tự do huyết thanh được chúng tôi xác định để tiên lượng biến chứng UNBN từ chữa trứng là 269.730 IU/L đối với hCG nguyên vẹn và 798,59 nmol/l đối với hCG toàn phần. Với các giá trị này cho thấy sử dụng hCG nguyên vẹn, hCG toàn phần huyết thanh ít có giá trị tiên lượng biến chứng UNBN từ chữa trứng.

Nghiên cứu của Van Trommel và cộng sự cho kết quả tương tự như của chúng tôi và nhận định vai trò trong tiên lượng biến chứng của hCG huyết thanh có giá trị thấp, chỉ số mMoM của hCG toàn phần huyết thanh đối với nhóm chữa trứng có biến chứng là 2,977, cao hơn so với nhóm chữa trứng không có biến chứng là 2,284 với $p < 0,001$; tuy nhiên giá trị AUC trên biểu đồ ROC của hCG toàn phần huyết thanh chỉ đạt mức trung bình thấp như của chúng tôi (AUC = 0,688) và cũng ít có giá trị trong tiên lượng biến chứng UNBN [5]. Nghiên cứu của Ngo Duc cũng nhận định vai trò tiên đoán UNBN của hCG toàn phần huyết thanh là ít có giá trị, chỉ số AUC trên biểu đồ ROC cũng chỉ đạt mức trung bình thấp (AUC = 0,622) [9].

** Vai trò của tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị AUC của tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh trên biểu đồ đường cong ROC đạt mức tốt (AUC:

0,85; 95% CI: 0,79 – 0,92; $p < 0,001$). Điểm cắt tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh được chúng tôi xác định là 3,18%. Giá trị này cho thấy β hCG tự do huyết thanh có thể sử dụng để tiên lượng biến chứng UNBN từ chữa trứng.

So sánh với các nghiên cứu khác cho thấy sử dụng tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh trong tiên lượng biến chứng UNBN từ chữa trứng còn tranh luận và cho các kết quả khác nhau. Nghiên cứu của Khazaeli cho thấy tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh có thể sử dụng để tiên lượng chữa trứng [4]. Nghiên cứu sau đó của Khazaeli cũng đưa ra khuyến cáo nên sử dụng tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần trong chữa trứng như là một tiêu chí để sớm đưa ra liệu trình điều trị phù hợp [1]. Các báo cáo của các tác giả Bagshawe, Ozturk cũng cho rằng trong chữa trứng có biến chứng, sự xuất hiện của các tế bào ác tính làm tăng tiết β hCG tự do nên tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần sẽ cao hơn các trường hợp không biến chứng và theo các tác giả này cần có nghiên cứu nhiều hơn nữa để xác định điểm cắt để tiên lượng [7], [10]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại cho kết luận về tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh ít hoặc không có ý nghĩa trong dự báo nguy cơ biến chứng nghiên cứu của Van Trommel cho thấy có sự khác biệt về nồng độ β hCG tự do, hCG toàn phần huyết thanh nhưng tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần lại không có sự khác biệt giữa hai nhóm chữa trứng không có biến chứng và chữa trứng có biến chứng [5]. Nghiên cứu của Berkowitz cũng cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh giữa hai nhóm chữa trứng không có biến chứng và nhóm chữa trứng có biến chứng với các giá trị tương ứng là $2,4 \pm 1,4$ (%) và $2,4 \pm 1,2$ (%) [2].

Chúng tôi không tìm được lý do về sự khác biệt của tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh ở nhóm có biến chứng cao hơn nhóm không có biến chứng có lẽ là do một số trường hợp xuất hiện UNBN từ rất sớm. Một số trường hợp được xác định UNBN sau khi có kết quả mô bệnh học từ bệnh phẩm cắt tử cung, các trường hợp này về bản chất là chữa trứng đã có biến chứng và có tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần rất cao nên tỷ lệ chung của nhóm chữa trứng có biến chứng cao hơn.

KẾT LUẬN

1. Nồng độ trung bình của β hCG tự do huyết thanh trong chữa trứng có biến chứng là $716,3 \pm 543,4$ ng/ml, trong chữa trứng không có biến

chứng là $371,2 \pm 393,9$ ng/ml; nồng độ hCG nguyên vẹn huyết thanh trong chữa trứng có biến chứng là 295.662 ± 245.479 IU/L, trong chữa trứng không có biến chứng là 208.714 ± 214.415 IU/L; nồng độ trung bình của hCG toàn phần huyết thanh trong chữa trứng có biến chứng là $881,1 \pm 727,5$ nmol/l, trong chữa trứng không có biến chứng là $615,4 \pm 630,6$ nmol/l; tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh trong chữa trứng có biến chứng là $3,76 \pm 1,00$ (%), trong chữa trứng không có biến chứng là $2,53 \pm 0,96$ (%).

2. Sử dụng β hCG tự do, hCG nguyên vẹn, hCG toàn phần và tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần huyết thanh đều có thể tiên lượng biến chứng UNBN từ chữa trứng trong đó sử dụng tỷ lệ β hCG tự do/hCG toàn phần có giá trị tốt, sử dụng β hCG tự do huyết thanh có giá trị ở mức vừa phải, sử dụng hCG nguyên vẹn và hCG toàn phần huyết thanh có giá trị thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. M.B. Khazaeli, E.S. Buchina, R.A. Pattillo et al (1989). Radioimmunoassay of free β -subunit of human chorionic gonadotropin in diagnosis of high-risk and low-risk gestational trophoblastic disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 160(2), 444-449.
2. R. Berkowitz, M. Ozturk, D. Goldstein et al (1989). Human Chorionic Gonadotropin and Free Subunits' Serum Levels in Patients With Partial and Complete Hydatidiform Moles. *Obstetrics & Gynecology*, 74(2), 212-216.
3. H. Usui, J. Qu, A. Sato et al (2018). Gestational Trophoblastic Neoplasia From Genetically Confirmed Hydatidiform Moles: Prospective Observational Cohort Study. *Int J Gynecol Cancer*, 28(9), 1772-1780.
4. M.B. Khazaeli, M.M. Hedayat, K.D. Hatch et al (1986). Radioimmunoassay of free beta-subunit of human chorionic gonadotropin as a prognostic test for persistent trophoblastic disease in molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 155(2), 320-324.
5. Van Trommel N.E, Sweep F.C, Schijf C.P et al (2005). Diagnosis of hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease: diagnostic accuracy of total human chorionic gonadotropin (hCG), free hCG {alpha}- and {beta}-subunits, and their ratios. *Eur J Endocrinol*, 153(4), 565-575.
6. C. Lybol, F.C. Sweep, P.B. Ottevanger et al (2013). Linear regression of postevacuation serum human chorionic gonadotropin concentrations predicts postmolar gestational

trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*, 23(6), 1150-1156.

7. **K.D. Bagshawe** (2009). Choriocarcinoma: A model for tumour markers. *Acta Oncologica*, 31(1), 99-106.

8. **L.A. Cole** (2010). Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol*, 8, 102.

9. **H.N. Duc, N.E. van Trommel, F.C. Sweep** et al (2006). Clinical utility of

hyperglycosylated hCG in serum taken before hydatidiform mole evacuation to predict persistent trophoblastic disease. *Int J Biol Markers*, 21(1), 45-49.

10. **M. Ozturk, R. Berkowitz, D. Goldstein** et al (1988). Differential production of human chorionic gonadotropin and free subunits in gestational trophoblastic disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158(1), 193-198.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG NHIỄM TÁC NHÂN ENCEPHALITOZOON CUNICULI TRÊN THỎ SPF SẢN XUẤT TẠI POLYVAC

**PHẠM THỊ THUỘC, NGUYỄN THỊ NGUYỆT,
PHẠM HỮU TIẾN, PHẠM ANH THƯ,
NGUYỄN ĐĂNG HIỀN, NGÔ THU HƯỜNG**

Trung tâm Nghiên cứu Sản xuất Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (POLYVAC), Hà Nội

TÓM TẮT

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tình trạng nhiễm tác nhân *Encephalitozoon cuniculi* trên thỏ SPF (Specific pathogen free) sản xuất tại Polyvac từ năm 2017 đến nay. Thỏ được kiểm tra tác nhân *E.cuniculi* trên 3 nhóm tuổi: thỏ con (< 11 tuần tuổi), thỏ trưởng thành trẻ (12-23 tuần tuổi) và thỏ trưởng thành (>6 tháng tuổi). Kiểm tra bệnh lý chi tiết được thực hiện trên não và thận. Kết quả cho thấy trên cả 3 nhóm tuổi ở tất cả các cá thể nghiên cứu đều không xuất hiện tổn thương bệnh lý điển hình (viêm não màng não u hạt không có mủ và viêm thận kẽ) của bệnh do *E.cuniculi* gây ra. Điều này góp phần chứng tỏ chất lượng của thỏ SPF sản xuất tại Polyvac.

Từ khóa: Thỏ SPF, *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoonosis*, POLYVAC.

SUMMARY

EVALUATION OF ENCEPHALITOZOON CUNICULI INFECTION IN SPF RABBITS PRODUCED AT POLYVAC

Chịu trách nhiệm: Phạm Thị Thuộc

Email: ptthuoc@gmail.com

Ngày nhận: 17/9/2020

Ngày phản biện: 19/10/2020

Ngày duyệt bài: 27/10/2020

This study was conducted to evaluate the status of *Encephalitozoon cuniculi* infection in SPF rabbits (Specific pathogen-free rabbits) produced at Polyvac from 2017 to the present. These rabbits were examined pathologically for *E.cuniculi* on 3 age groups: leveret (< 11 weeks of age), young adult rabbits (12 - 23 weeks of age), and adult rabbits (> 6 months of age). A detailed pathological examination was performed on the brain and kidneys. The results showed that all 3 age groups were not observed typical histopathological changes (nonsuppurative granulomatous meningoencephalitis and interstitial nephritis) due to *E.cuniculi*. The quality of the SPF rabbit produced at Polyvac is confirmed further.

Keywords: SPF rabbits, *Encephalitozoon cuniculi*, laboratory rabbits, POLYVAC.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng tác nhân *Encephalitozoon cuniculi* (*E. cuniculi*) gây bệnh *Encephalitozoonosis* được báo cáo lần đầu tiên trên thỏ nuôi vào năm 1922 [1]. Từ đó, có nhiều công trình nghiên cứu về bệnh này đã được công bố trên khắp thế giới. *E.cuniculi* là một vi bào tử ký sinh nội bào bắt buộc, thuộc họ Microsporida. Phạm vi vật chủ rất đa dạng bao