

malignancies. *J Oral Maxillofac Surg.* 52(6): 559–562; discussion 563–564.

5. **Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S (1992).** Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition.* 8(1): 13–18.
6. **Baldwin C, Kimber KL, Gibbs M, et al (2016).** Supportive interventions for enhancing dietary intake in malnourished or nutritionally at-risk

adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 12: CD009840.

7. **Nguyễn Thuỳ Linh và cộng sự (2016).** Hiệu quả can thiệp dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. .
8. **Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al (2005).** Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol.* 23(7): 1431–1438.

## NGHIÊN CỨU GEN KIR2DL5 VÀ KIR2DS4 Ở THAI PHỤ TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Thanh Thúy<sup>1</sup>, Lê Ngọc Anh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Tiền sản giật (TSG) được cho là thiếu máu cục bộ rau thai ảnh hưởng đến cấp máu cho thai và sẽ làm thai kém nuôi dưỡng dẫn đến đẻ non hay nhẹ cân khi sinh... ảnh hưởng đến một số chức năng khác của mẹ vai trò của 2 gen KIR2DS4 và KIR2DL5 trong cơ chế bệnh sinh tiền sản giật đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu khác nhau. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu các gen này bằng kỹ thuật PCR trên 100 thai phụ TSG và 100 thai phụ bình thường. **Mục tiêu:** Xác định tần suất gen KIR2DL5, KIR2DS4 ở thai phụ tiền sản giật và thai phụ bình thường. Tìm hiểu mối liên quan của chúng đối với TSG, cân nặng thai nhi và xét nghiệm huyết học. Kết quả cho thấy tần suất gen KIR2DL5, kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4+ ở thai phụ TSG (22% và 19%) thấp hơn so với thai phụ bình thường (35% và 34%) với  $p < 0,05$ . Sự xuất hiện gen KIR2DL5 và kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4+ có xu hướng bảo vệ thai phụ khỏi TSG với  $p < 0,05$ . Ở thai phụ TSG có mặt gen KIR2DS4 làm tăng nguy cơ xuất hiện nhẹ cân ở trẻ sơ sinh ( $p < 0,05$ ). Số lượng hồng cầu trung bình ở các thai phụ TSG có kiểu gen KIR2DL5+ KIR2DS4+ cao hơn kiểu gen KIR2DL5-KIR2DS4+ với  $p < 0,05$ .

**Từ khóa:** Tiền sản giật, KIR, gen KIR2DL5 và KIR2DS4.

### SUMMARY

#### RELATIONSHIP BETWEEN MATERNAL KIR2DL5 AND KIR2DS4 GENES WITH PREECLAMPSIA

The pathogenesis of preeclampsia may involve inadequate trophoblast invasion caused by excessive inhibition of decidual natural killer cells (dNK) by extravillous trophoblast cells. Fetomaternal immune tolerance induced by dNK is a necessary phenomenon associated with maternal killer-cell immunoglobulin-

like receptors (KIRs) and fetal human leukocyte antigens (HLAs). **Objectives:** To determine the frequency of two maternal KIR genes KIR2DL5, KIR2DS4 and investigate whether certain combinations with some preeclampsia symptoms. **Subjects and methods:** A case-control study was conducted in 100 pregnant women with preeclampsia and 100 normal pregnant women. DNA samples were assayed through polymerase chain reaction with sequence-specific primers (PCR - SSP). **Results and conclusion:** The frequency of the KIR2DL5 gene and KIR2DL5+ KIR2DS4+ genotype was decreased in the preeclampsia group compared with controls ( $p < 0.05$ ). In the preeclampsia group, the presence of the KIR2DS4 gene made the weight of new-borns decrease ( $p < 0.05$ ), and the quantity of erythrocyte was higher in the KIR2DL5+ KIR2DS4+ group than in the KIR2DL5-KIR2DS4+ group ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** Preeclampsia, KIR, KIR2DL5 gene, KIR2DS4 gene

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật (TSG) là một bệnh lý nguy hiểm của thai kỳ. Bệnh lý này xuất hiện ở sau tuần thứ 20 của thai kỳ với đặc trưng là tăng huyết áp và protein niệu, tình trạng bệnh lý của mẹ sẽ hết khi thai rời khỏi buồng tử cung. Trên thế giới, tỷ lệ mắc bệnh là 2-8%. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc tiền sản giật khoảng 5-6%. Bệnh gây ra tình trạng tổn thương đa cơ quan và được xếp vào một trong những bệnh lý sản khoa nặng nề nhất.

Tế bào dNK (decidual nature killer) đóng vai trò quan trọng trong hỗ trợ các nguyên bào nuôi trong quá trình xâm lấn, tái cấu trúc động mạch xoắn thông qua sự tương tác giữa thụ thể KIR (Killer cell immunoglobulin like receptors) của tế bào dNK và phân tử HLA lớp I trên nguyên bào nuôi. Năm 2014, Nakimuli công bố KIR2DL5 có xu hướng bảo vệ thai phụ châu Phi ở Uganda khỏi TSG. Trong khi đó trên nhóm thai phụ khu vực Nam Á, gen KIR2DL5 lại có nguy cơ làm tăng tỷ lệ TSG ở thai phụ [1]. Năm 2014, Hong

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Thúy

Email: nguyenthanhthuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 4.3.2021

Ngày duyệt bài: 15.3.2021

Yu và cộng sự cho thấy gen KIR2DS4 có xu hướng bảo vệ thai phụ khỏi TSG [2]. Trong khi đó, nghiên cứu của Nakimuli và cộng sự năm 2014 trên quần thể người châu Phi cận Sahara và quần thể người Anh cho thấy gen KIR2DS4 có xu hướng tăng tỷ lệ TSG ở thai phụ [1]. Theo nghiên cứu bệnh-chứng của tác giả Soheila Akbari năm 2018 tại Iran, gen KIR2DS4 cũng có xu hướng làm tăng tỷ lệ TSG ở thai phụ [3]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng, cả kiểu gen của mẹ KIR và con đều góp phần làm tăng nguy cơ phát triển TSG, tuy nhiên kết quả thiếu thống nhất, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

1. Xác định tần suất xuất hiện gen KIR2DL5, KIR2DS4 ở thai phụ tiền sản giật và thai phụ bình thường

2. Nhận xét mối liên quan giữa gen KIR2DL5, KIR2DS4 với TSG, cân nặng thai nhi và xét nghiệm huyết học trên thai phụ TSG

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

Đối tượng là các thai phụ mang thai đơn tuần thứ 20 trở đi, theo dõi và quản lý thai nghén tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội, được lựa chọn vào 2 nhóm:

- Nhóm TSG (n = 100): các thai phụ được chẩn đoán xác định mắc TSG.

- Nhóm chứng (n=100): các thai phụ bình thường.

**Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm TSG:** Thai phụ mang thai đơn tuần thứ 20 trở đi, được chẩn đoán TSG theo "Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản" - Bộ Y tế (2016).

**Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng:** Thai phụ khỏe mạnh, mang thai tuần thứ 20 trở đi và không bị các bệnh mãn tính khác. Chọn đối tượng nghiên cứu và lấy mẫu máu được thực hiện tại bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Xác định kiểu gen KIR2DL3 và KIR2DS2 được thực hiện tại Labo bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch trường Đại học Y Hà Nội.

Thời gian nghiên cứu: 4/2019 đến 8/2020.

Sử dụng cặp mồi theo quy trình được tác giả

Kulkarni (2010), chứng nội kiểm là gen X1X3 (gen trên nhiễm sắc thể X).

**Các cặp mồi sử dụng trong nghiên cứu.[4]**

Gene	Môi	Trình tự mồi	Kích cỡ (bp)
2DL5	2DL5 A	F1 GCGCTGTGGTGCCTCG	214
		R1 GACCACTCAATGGGGGAGC	
	2DL5 B	F2 TGCAGCTCCAGGAGCTCA	191
		R2 GGGTCTGACCACTCATAGGGT	
2DS4	2DS4 A	F1 CTGGCCCTCCCAGGTCA	204
		R1 TCTGTAGGTTCTCTGAAAGGACAG	
	2DS4 B	F2 GTTTCAGGCAGGAGAGAAT	197
		R2 GTTTGACCACTCGTAGGGGAC	
X1	F	5'CCCTGATGAAGAACTTGTATCTC3'	301
X3	R	5'GAAATTACACACATAGGTGGCACT3'	



**Hình 1. Hình ảnh điện di sản phẩm PCR gen KIR2DL5 và KIR2DS4**

**Chú thích:** Giếng 1: ladder 100; giếng 2: X1X3; giếng 3: Mẫu single KIR2DS4A (+); giếng 4: Mẫu single KIR2DS4B (+); giếng 5: Mẫu single KIR2L5A (+); giếng 6: Mẫu single KIR2DL5B (+); giếng 7: H2O

Số liệu sẽ được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 1. Đặc điểm một số xét nghiệm huyết học của 2 nhóm thai phụ**

Xét nghiệm	Nhóm	Thai phụ TSG (n = 100)		Thai phụ bình thường (n = 100)		p
		N	%	N	%	
Tiểu cầu (G/L)	<150	8	8	3	3	>0,05
	≥150	92	92	97	97	
	X± SD	212,11 ± 61,65		225,5 ± 61,7		
Hemoglobin (g/L)	<110	13	13	13	13	>0,05
	≥110	87	87	87	87	
	X± SD	128,16 ± 16,05		122,11 ± 10,096		
Số lượng hồng cầu trung bình (X± SD)		4,45 ± 0,58 (T/L)		4,20±0,40 (T/L)		<0,05

**Bảng 2. Đặc điểm cân nặng con sơ sinh của 2 nhóm thai phụ**

Nhóm Cân nặng (g)	Thai phụ tiền sản giật (n = 100)		Thai phụ bình thường (n = 100)		p
	N	%	n	%	
≥2500	40	40	93	93	<b>&lt;0,01</b>
<2500	60	60	7	7	

**Bảng 3. Tần suất xuất hiện gen và kiểu gen KIR2DL5, KIR2DS4 của 2 nhóm thai phụ**

Gen và kiểu gen	Nhóm	Thai phụ TSG (n =100)		Thai phụ bình thường (n =100)		p	OR (95% CI)
		n	%	N	%		
KIR2DL5	(+)	22	22	35	35	<0,05	0,52 (0,28-0,98)
	(-)	78	78	65	65		
KIR2DS4	(+)	94	94	98	98	>0,05	
	(-)	6	6	2	2		
KIR2DL5+KIR2DS4-	(+)	4	4	1	1	>0,05	
	(-)	96	96	99	99		
KIR2DL5-KIR2DS4+	(+)	76	76	64	64	>0,05	
	(-)	24	24	36	36		
KIR2DL5+KIR2DS4+	(+)	19	19	34	34	<0,05	0,42 (0,22-0,82)
	(-)	81	81	66	66		
KIR2DL5-KIR2DS4-	(+)	2	2	1	1	>0,05	
	(-)	98	98	99	99		

**Chú thích:** (+) có mặt gen KIR; (-) vắng mặt gen KIR

**Bảng 4. Mối liên quan giữa kiểu gen KIR2DL5, KIR2DS4 với đặc điểm cân nặng sơ sinh ở nhóm thai phụ TSG**

Gen và kiểu gen	Đặc điểm (X±SD)	Cân nặng sơ sinh (g) n=100	p
KIR2DL5	(+) n=22	2291,67±859,42	>0,05
	(-) n=78	2279,61±696,57	
KIR2DS4	(+) n=94	2256,59±732,08	<0,05
	(-) n=06	3050,00±180,27	
KIR2DL5+KIR2DS4-	(+) n=04	3000,00	>0,05
	(-) n=96	2274,19±725,52	
KIR2DL5-KIR2DS4+	(+) n=76	2258,11 ± 692,72	>0,05
	(-) n=24	2370,00±849,83	
KIR2DL5+KIR2DS4+	(+) n=18	2213,89 ± 854,88	>0,05
	(-) n=82	2298,03±696,87	
KIR2DL5-KIR2DS4-	(+) n=02	3075,00 ± 247,48	>0,05
	(-) n=98	2264,67±723,26	

**Bảng 5. Mối liên quan giữa kiểu gen KIR2DL5, KIR2DS4 với đặc điểm huyết học ở nhóm thai phụ TSG**

Kiểu gen	KIR2DL5+ KIR2DS4- (n=4)	KIR2DL5- KIR2DS4+ (n =76)	KIR2DL5+ KIR2DS4+ (n= 18)	KIR2DL5- KIR2DS4- (n=2)	p
Chỉ số					
Tiểu cầu (G/L)	218,2±34,2	207,1±65,4	221±39,3	309,5±51,6	> 0,05
Hemoglobin (g/L)	113,5±14	128,6±17,0	129,4±10,4	128±9,8	> 0,05
Hồng cầu (T/L)	3,7±0,4	4,4±0,52	4,8±0,6	4,3±0,7	<0,05*(p <sub>1-3</sub> <0,05)

**Bảng 6. Mối liên quan giữa gen KIR2DL5 với đặc điểm huyết học ở nhóm thai phụ TSG**

Chỉ số	Gen	KIR2DL5		p
		Có mặt (n=22)	Vắng mặt (n=78)	
Tiểu cầu (G/L)		220,5±37,7	209,7±66,8	>0,05
Hemoglobin (g/L)		126,5±12,8	128,6±16,8	>0,05
Hồng cầu (T/L)		4,6±0,7	4,4±0,52	>0,05

**Bảng 7. Mối liên quan giữa gen KIR2DS4 với đặc điểm huyết học ở nhóm thai phụ TSG**

Chi số	Gen	KIR2DS4		P
		Có mặt (n=94)	Vắng mặt (n=6)	
Tiểu cầu (G/L)		209,7±61,3	246,8±58,8	>0,05
Hemoglobin (g/L)		128,7±16	118±13	>0,05
Hồng cầu (T/L)		<b>4,4±0,57</b>	<b>3,9±0,57</b>	<b>&lt;0,05</b>

#### IV. BÀN LUẬN

Theo kết quả Bảng 1, tỷ lệ thai phụ có số lượng tiểu cầu <150G/L theo nghiên cứu của tôi trong là 8% mà theo nghiên cứu năm 2015 tác giả Nguyễn Thị Phượng là 24,4% [5]. Hiện nay, tình trạng giảm tiểu cầu ở thai phụ TSG đã được kiểm soát tốt hơn, nhưng đây vẫn là dấu hiệu cảnh báo TSG nặng đi kèm với các biến chứng như chảy máu hay hội chứng HELLP. Tiểu cầu giảm chủ yếu có nguyên nhân từ việc tăng hoạt hóa tiểu cầu, tăng tiêu thụ do tăng hoạt hóa đông máu và hình thành các huyết khối nhỏ trong lòng mạch. Tuy nhiên, số lượng hồng cầu lại tăng ở thai phụ TSG so với thai phụ bình thường  $p < 0,05$  có thể được giải thích là thai phụ TSG có thất mạch máu thiếu oxy bánh rau làm thai tiết erythropoietin làm tăng sinh hồng cầu.

Kết quả ở Bảng 2 chỉ ra tỷ lệ sơ sinh nhẹ cân ở nhóm thai phụ TSG cao hơn rất nhiều so với nhóm thai phụ bình thường (60% so với 7,0%). Trong nghiên cứu năm 2004 của tác giả Lê Thị Mai khi thống kê các biến chứng của nhiễm độc thai nghén đối với con cũng nhận xét biến chứng sơ sinh nhẹ cân chiếm tỷ lệ cao nhất 52,5%, còn tỷ lệ đẻ non chiếm 49,8% [6]. Theo Lê Thiện Thái (2010), tỷ lệ đẻ non ở thai phụ TSG là 42,2% và tỷ lệ trẻ đủ tháng nhẹ cân là 30,8% [7]. Về sự khác biệt này, chúng tôi lý giải rằng các nghiên cứu của Lê Thị Mai hay Lê Thiện Thái ngoài thống kê tỷ lệ đẻ non và sơ sinh nhẹ cân còn thống kê thêm các biến chứng khác trên thai nhi như thai chết lưu hay chết sau đẻ, làm cho tỷ lệ sơ sinh nhẹ cân và đẻ non thấp hơn.

Theo kết quả Bảng 3, chúng tôi xác định được gen KIR2DL5 xuất hiện ở 22 thai phụ TSG và 35 thai phụ bình thường, tương ứng với tỷ lệ là 22% và 35%. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa đối với gen KIR2DL5 ( $p < 0,05$ ), OR=0,52 và 95% CI trong khoảng 0,28-0,98. Nghiên cứu của Hiby và cộng sự (2004) về sự kết hợp của gen KIR mẹ và HLA-C thai đều cho kết quả tần số gen KIR2DL5 ở nhóm tiền sản giật thấp hơn so với nhóm đối chứng [4]. Trên nhóm thai phụ châu Phi ở Uganda, Nakimuli (2014) phân tích tính đa hình di truyền của gen KIR mẹ và gen HLA-C thai nhi trong 483 thai phụ bình thường và 251 thai phụ

TSG cũng phát hiện ra tần số gen KIR2DL5 ở nhóm bệnh là 55%, thấp hơn tần số này nhóm chứng là 65,4%, với  $p = 0,0061$  và OR (95%CI) = 0,65 (0,48-0,88) nhóm thai phụ khu vực Nam Á, gen KIR2DL5 được tìm thấy ở 41% thai phụ TSG, trong khi 39% thai phụ bình thường mang gen này [1]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi là sự có mặt của gen KIR2DL5 làm tăng nguy cơ TSG. Đối với gen KIR2DS4, cũng đã có một số nghiên cứu đánh giá nhưng kết quả không đồng nhất. Bảng 3 cũng chỉ ra tỷ lệ thai phụ TSG mang gen KIR2DS4 là 94% thấp hơn so với thai phụ bình thường 97%. Kết quả này giống với nghiên cứu trên nhóm thai phụ người Hán năm 2014 của tác giả Hong Yu và cộng sự cũng cho thấy tần số gen KIR2DS4 thấp hơn ở nhóm thai phụ tiền sản giật so với nhóm thai phụ bình thường. Nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [2]. Trong khi đó, nghiên cứu của Nakimuli và cộng sự (2014) lại có kết quả ngược lại cho thấy cụm gen KIR chứa gen KIR2DS4 trên thai phụ TSG là 97,2% cao hơn so với thai phụ thường là 95,7% trên quần thể người châu Phi cận Sahara, trong quần thể người Anh, gen KIR2DS4 ở thai phụ TSG và thai phụ thường cũng là (96,4% và 94,6%) [1]. Theo nghiên cứu bệnh - chứng của Soheila Akbari năm 2018 tại Iran, tỷ lệ thai phụ mang gen KIR2DS4 ở nhóm tiền sản giật 95% cao hơn ở nhóm thai phụ bình thường 94%. Khi so sánh với những nghiên cứu khác trên thế giới chúng tôi nhận thấy rằng tần suất gen KIR2DS4 trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tần suất tại Trung Quốc theo Hong Yu, nhưng khác biệt trong nghiên cứu tại Iran của Akbalivà tại Uganda, UK của Nakimuli [1,2,4]. Điều này có thể do đặc điểm chủng tộc dẫn đến tần suất gen KIR2DL5, KIR2DS4 ở các quần thể khác nhau là khác nhau. Kết quả của chúng tôi cho thấy tần suất gen KIR2DL5 nhóm TSG thấp hơn nhóm chứng với OR=0,52 (tỷ lệ TSG ở những thai phụ mang gen KIR2DL5 là 22% bằng 2/3 so với thai phụ không mang gen này là 35%). Điều này phải chăng là vì gen KIR2DL5 có tác dụng bảo vệ thai phụ khỏi TSG, hay nói cách khác là làm giảm nguy cơ TSG? Kết quả này tương đồng với kết quả của tác giả Nakimuni (2014).

Để xác định được kiểu haplotype KIR, việc đầu tiên là cần phải khảo sát sự xuất hiện hay vắng mặt của từng gen KIR riêng lẻ trong gia đình gen KIR trên mỗi haplotype. Tuy nhiên trong phạm vi nghiên cứu này, chúng tôi chọn lựa gen KIR2DL5 xuất hiện trên haplotype KIR B và gen KIR2DS4 xuất hiện trên haplotype KIR A. Khi phân tích sự kết hợp đồng thời gen KIR2DL5 và gen KIR2DS4 trên thai phụ, chúng tôi phát hiện thấy tỷ lệ thai phụ TSG có kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4+ (KIRAB) là 19% thấp hơn so với nhóm thai phụ bình thường tương ứng là 34% khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Bảng 3). Từ đây, chúng tôi đặt ra câu hỏi: phải chăng kiểu gen +KIR2DL5+KIR2DS4 (KIR-AB) là yếu tố bảo vệ với thai phụ? Kết quả này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Hiby SE và cộng sự năm 2010 khi thấy rằng haplotype B (KIRBB và KIRAB) có khả năng bảo vệ thai phụ khỏi TSG.

Kết quả ở Bảng 4 thấy mối liên quan giữa gen KIR2DS4 với trung bình cân nặng sơ sinh với  $p < 0,05$  trong đó: nhóm thai phụ TSG mang gen KIR2DS4 thì có cân nặng sơ sinh con là  $2256,59 \pm 732,08$  g (có nhẹ cân sơ sinh), thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ TSG không có gen KIR2DS4 khi trung bình cân nặng sơ sinh con là  $3050 \pm 180,27$ g (không có nhẹ cân sơ sinh). Vậy có khả năng sản phụ TSG mang gen KIR2DS4 làm tăng cân nguy cơ nhẹ cân và thấy rằng không có sự khác biệt về cân nặng sơ sinh ở những đứa trẻ của những thai phụ có hay không có mang gen KIR2DL5 hay kiểu gen kiểu gen KIR2DL5-KIR2DS4+, kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4+. Trong TSG, máu nuôi thai hạn chế do vôi hóa bánh rau sớm có thể dẫn đến giảm trọng lượng thai nhi. Bên cạnh đó trong TSG cũng là giảm albumin máu của thai phụ và làm giảm lượng máu nuôi thai nhi dẫn đến giảm dinh dưỡng thai nhi. Thai nhi của những thai phụ bị THA từ trước hoặc những thai phụ TSG đều đứng trước nguy cơ chậm phát triển trong tử cung do giảm dòng máu nuôi dưỡng qua rau thai.

Trong TSG, có đặc điểm cơ thắt mạch và tiêu thụ tiểu cầu tăng, rối loạn này do thiếu hụt prostacyclin. Prostacyclin có tác dụng giãn mạch và ức chế kết tập tiểu cầu. Thai phụ có tiểu cầu giảm  $< 150$ G/L kết hợp với huyết áp tâm trương  $\geq 90$  mmHg thì có nguy cơ chảy máu gấp 2,06 lần so với thai phụ không có các biểu hiện này. Trong Bảng 5 cho thấy số lượng trung bình tiểu cầu ở nhóm sản phụ TSG có kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4- cao hơn so với nhóm sản phụ TSG có kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4+, sự

khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Ngược lại lượng trung bình hemoglobin, hồng cầu ở nhóm thai phụ TSG có kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4- lại thấp hơn so với nhóm sản phụ TSG có kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4+, trong đó chỉ thấy sự khác biệt về số lượng hồng cầu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Theo kết quả các Bảng 6 và 7, thấy lượng hemoglobin trung bình và hồng cầu trung bình ở thai phụ TSG có gen KIRDL5 thấp hơn so với thai phụ TSG không mang gen này, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Kết quả Bảng 5 và 6 thấy số lượng hồng cầu trung bình ở thai phụ TSG có gen KIRDS4 cao hơn so với thai phụ TSG không mang gen này, với  $p < 0,05$ .

## V. KẾT LUẬN

1. Tần suất xuất hiện gen KIR2DL5 ở thai phụ TSG (22%) thấp hơn so với thai phụ bình thường (35%) với  $p < 0,05$ . Tần suất xuất hiện kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4+ ở thai phụ TSG (19%) thấp hơn so với thai phụ bình thường (34%) với  $p < 0,05$ .

2. Tỷ lệ xuất hiện gen KIR2DL5 ở thai phụ TSG (22%) thấp hơn so với sản phụ bình thường (35%), sự xuất hiện gen này có xu hướng bảo vệ thai phụ khỏi TSG với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ xuất hiện kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4+ ở thai phụ TSG (19%) thấp hơn so với thai phụ bình thường (34%) với  $p < 0,05$ , kiểu gen này có xu hướng bảo vệ thai phụ khỏi TSG.

Thai phụ TSG có mặt gen KIR2DS4 làm tăng nguy cơ xuất hiện nhẹ cân ở trẻ sơ sinh ( $p < 0,05$ ). Số lượng hồng cầu trung bình ở các thai phụ TSG có kiểu gen KIR2DL5+KIR2DS4+ là  $4,8 \pm 0,6$  T/L cao hơn kiểu gen KIR2DL5-KIR2DS4+ là  $3,7 \pm 0,4$  T/L, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## LỜI CẢM ƠN

Đề tài được thực hiện bởi kinh phí đề tài cấp thành phố Hà nội 2017-2019. Xin cảm ơn sự tham gia của KTV Đỗ Thị Hương - Đại học Y Hà nội, BS Vương thị Duyên - Đại học KTYT Hải dương, Đ.D Phạm thị Tuyết Chinh và Đ.D Hoàng thị Liên - Bệnh viện Phụ sản Hà nội.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nakimuli A., Chazara O., Hiby S. E. et al. (2015)** A KIR B centromeric region present in Africans but not Europeans protects pregnant women from pre-eclampsia. Proc Natl Acad Sci USA. 112: 845-850.
2. **Hong Yu, Pan N, Shen Y (2014)**. Interaction of parental KIR and fetal HLA-C genotypes with the risk of preeclampsia. Hypertension in Pregnancy, 33(4), 402-411.

3. Akbari S, Ahmadi S.A.Y, Shahsavari F (2018). Correlation of maternal KIR and parental HLA-C genes diversity with risk of preeclampsia in Lorestan Province of Iran. International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences, 6, 452-45.
4. Hiby SE, Walker J.J, O'shaughnessy K.M et al (2004). Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. Journal of Experimental Medicine, 200 (8), 957-965.
5. Nguyễn Thị Phương (2015). Nghiên cứu một số đặc điểm huyết học ở thai phụ tiền sản giật tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Luận văn Thạc sỹ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội.
6. Lê Thị Mai (2004). Nghiên cứu tình hình sản phụ nhiễm độc thai nghén đẻ tại bệnh viện Phụ sản Trung ương trong năm 2003. Luận văn Bác sỹ Chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Lê Thiện Thái (2010). Nghiên cứu ảnh hưởng của bệnh lý tiền sản giật lên thai phụ và thai nhi và đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị. Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM RỐI LOẠN NHỊP TIM Ở BỆNH NHÂN TRƯỚC VÀ SAU PHẪU THUẬT CẦU NỐI CHỦ VÀNH

Ngô Văn Thanh<sup>1</sup>, Phạm Trường Sơn<sup>2</sup>,  
Nguyễn Quang Tuấn<sup>3</sup> và cs.

### TÓM TẮT

Sau phẫu thuật cầu nối chủ vành, rối loạn nhịp tim có tỉ lệ khá cao. Đây là một trong những dấu hiệu của rối loạn chức năng tim, yếu tố tiên lượng biến chứng và tử vong sau phẫu thuật. Chúng tôi đánh giá đặc điểm các rối loạn nhịp tim trước và sau phẫu thuật cầu nối chủ vành bằng Holter điện tim 24 giờ để đưa ra các biện pháp dự phòng và điều trị phù hợp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** tiến cứu mô tả theo dõi dọc 119 bệnh nhân phẫu thuật cầu nối chủ vành tại Bệnh viện Tim Hà Nội từ 6/2016 đến 8/2018. Theo dõi rối loạn nhịp tim bằng Holter điện tim 24 giờ tại các thời điểm trước phẫu thuật, sau phẫu thuật 7 ngày, sau 3 tháng và sau 6 tháng. **Kết quả:** Trước phẫu thuật, rối loạn nhịp trên thất 89,9%, rối loạn nhịp thất 60,5%. Sau phẫu thuật rối loạn nhịp thất 82,9% (sau 7 ngày), sau 3 tháng 67,2% và sau 6 tháng 62,1%. Rối loạn nhịp thất nặng (Lown  $\geq$  3) có tỉ lệ cao nhất (35,9%) sau 7 ngày phẫu thuật, tỉ lệ này giảm dần theo thời gian, giảm thấp sau phẫu thuật 6 tháng. Tỉ lệ rung nhĩ mới xuất hiện và tăng dần sau phẫu thuật, lần lượt sau phẫu thuật 7 ngày là 13,7%, sau 3 tháng là 13,8% và sau 6 tháng là 17,2%. **Kết luận:** Rối loạn nhịp tim thường gặp trước và sau phẫu thuật cầu nối chủ vành, sau phẫu thuật số lượng và mức độ rối loạn nhịp thất tăng do ảnh hưởng cấp tính của cuộc phẫu thuật. Rối loạn nhịp trên thất ít bị ảnh hưởng của cuộc phẫu thuật, rung nhĩ mới xuất hiện sau phẫu thuật tăng theo thời gian.

**Từ khóa:** rối loạn nhịp tim, phẫu thuật cầu nối chủ vành.

### SUMMARY

<sup>1</sup>Bệnh viện Tim Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

<sup>3</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Văn Thanh

Email: ngogiahung@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 5.3.2021

Ngày duyệt bài: 15.3.2021

### ARRHYTHMIAS IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY PATIENTS

**Introduction and objectives:** The types of cardiac arrhythmia in the patients pre and postoperative coronary artery bypass grafting measured by Holter ECG 24 hours are marker of ventricular dysfunction and indicates a poor prognosis. Its value in patients undergoing coronary revascularization surgery has not been established. **Methods:** we studied 119 consecutive patients who underwent isolated coronary artery bypass grafting operations at Hanoi Heart Hospital from 6/2016 to 8/2018. Median follow-up was 6 months. **Main results:** The incidence of preoperative atrial arrhythmias had a high rate of 89.9%, ventricular arrhythmias had a rate of 60.5%. The incidence of postoperative ventricular arrhythmias had 82.9% after 7 days, 67.2% after 3 months and 62.1% after 6 months. Severe ventricular arrhythmia (Lown  $\geq$  3) had the highest rate after 7 days of surgery, decreasing after 3 and 6 months. New-onset postoperative atrial fibrillation 7 days it was 13.7%, 3 months 13.8% and 6 months was 17.2%. **Conclusions:** Cardiac arrhythmias were common pre and postoperative coronary artery bypass graft surgery, after surgery the number and degree of ventricular arrhythmias increased due to the acute effects of the surgery. Supraventricular arrhythmias were less affected by surgery, new onset atrial fibrillation increased with time.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật cầu nối chủ vành (CNCV) là phương pháp điều trị thường quy đối với các trung tâm tim mạch. Các nghiên cứu chủ yếu ghi nhận tình trạng rối loạn nhịp (RLN) tim sau phẫu thuật CNCV, đối với RLN trên thất như rung nhĩ (RN) 5 – 40%, đối với RLN thất như tim nhanh thất 26,6%, rung thất 2,7%. Đây là một trong những nguyên nhân gây biến cố tim mạch chính sau phẫu thuật CNCV. Holter điện tim đồ (ĐTĐ) 24 giờ có vai trò có thể phát hiện các RLN tim trong 24 giờ, điều mà điện tim thường quy 12