

## V. KẾT LUẬN

VLĐTT là một bệnh mãn tính và bệnh nhân cần sử dụng thuốc trong thời gian dài. Tỷ lệ TDSĐT chỉ đạt 57.5%. Hiệu quả của việc điều trị phụ thuộc vào cả tác dụng của thuốc và sự tuân thủ chế độ điều trị của bệnh nhân. Do vậy, việc kiểm soát mức độ tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân là rất cần thiết.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al.** Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
2. **Osterberg L, Blaschke T.** Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497. doi:10.1056/NEJMr050100
3. **Burkhart PV, Sabaté E.** Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*

- Off Publ Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs. 2003;35(3):207.
4. **Brown MT, Bussell JK.** Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304-314. doi:10.4065/mcp.2010.0575
  5. **Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al.** Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-784. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx009
  6. **Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ.** Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens*. 2008;10(5): 348-354. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
  7. **Tan X, Patel I, Chang J.** Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm*. 2014;5(3). doi:10.24926/iip.v5i3.347
  8. **Ridd MJ, Lewis G, Peters TJ, Salisbury C.** Patient-Doctor Depth-of-Relationship Scale: Development and Validation. *Ann Fam Med*. 2011; 9(6):538-545. doi:10.1370/afm.1322

## ÁP DỤNG KỸ THUẬT SNP ARRAY ĐỂ PHÁT HIỆN BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN CỦA THAI CÓ BẤT THƯỜNG TIM MẠCH TRÊN SIÊU ÂM

Hoàng Thị Ngọc Lan<sup>1,2</sup>, Trần Danh Cường<sup>1,2</sup>, Đoàn Thị Kim Phượng<sup>1,2</sup>,  
Lê Phương Thảo<sup>1</sup>, Phan Thị Thu Giang<sup>1</sup>, Đặng Anh Linh<sup>1</sup>,  
Ngô Thị Tuyết Nhung<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>1</sup>, Lê Thị Giang<sup>1</sup>,  
Bùi Đức Thắng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Huyền Linh<sup>1</sup>, Phạm Minh Đức<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích các bất thường di truyền của thai có siêu âm bất thường tim mạch bằng kỹ thuật SNP array. Với phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, 62 thai có siêu âm bất thường tim mạch trong thời gian từ 10/2022- 6/2023 được chẩn đoán trước sinh tại Trung tâm chẩn đoán trước sinh bệnh viện Phụ sản Trung ương. Trong đó có 13 thai chỉ có bất thường tim, 3 thai chỉ có bất thường mạch, 27 thai có bất thường cả tim và mạch, 19 thai có bất thường tim mạch và một số các bất thường khác. Tất cả các thai đều có kết quả karyotype và kết quả SNP array. **Kết quả:** Karyotype phát hiện 4/62 (6,5%) thai có bất thường nhiễm sắc thể, SNP array phát hiện 13/62 (21,0%) CNV bệnh lý (sự khác biệt với  $p < 0,05$ ), 2/62 (3,2%) CNV chưa rõ ý nghĩa lâm sàng (VOUS) và 4/62 CNV lành tính và có khả năng lành tính (B, LB). Tỷ lệ

CNV bệnh lý tìm thấy ở nhóm chỉ có dị tật tim đơn độc là 1/13 (7,6%) thấp hơn nhóm có dị tật cả tim, mạch là 18,5% (5/27) và thấp hơn nhiều so với nhóm có cả các bất thường khác ngoài bất thường tim mạch 31,6% (6/19). **Kết luận:** SNP array đã phát hiện thêm so với karyotype 14,5% các CNV bệnh lý liên quan với bất thường tim mạch. SNP array là một kỹ thuật chẩn đoán trước sinh các thai có bất thường tim mạch hiệu quả và cung cấp những hiểu biết có giá trị để tiên lượng thai, giúp tư vấn trước sinh có hiệu quả hơn.

**Từ khóa:** SNP array, bệnh tim bẩm sinh, chẩn đoán trước sinh, siêu âm thai.

### SUMMARY

#### APPLYING SNP ARRAY TECHNIQUE TO DETECT GENETIC ABNORMALITIES OF FETUS WITH CARDIOVASCULAR ABNORMALITIES ON ULTRASOUND

**Objectives:** analysis of the genetic abnormalities of fetuses with echo-cardiographic abnormalities by SNP array. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study on 62 fetuses with cardiovascular malformations on ultrasound underwent amniocentesis, during the period from 10/2022 to 6/2023, performed at the Center for Prenatal Diagnosis of the National Hospital of Obstetrics and

<sup>1</sup>Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Lan

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 8.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.10.2023

Ngày duyệt bài: 13.11.2023

Gynecology. **Results:** SNP array detected 13/62 (21.0%) fetus with pathogenic copy number variations (CNVs), 2/62 (3.2%) fetus with variants of unknown significance (VOUS) and 4/62 (6.5%) fetus with benign CNVs. Pathogenic CNVs was detected with the highest rate in the group of multiple malformations with cardiovascular abnormalities (31.6%), the rate in the group cardiovascular abnormalities (18.5%), the lowest rate was in the group of isolated heart defects (7.6%). The detection rate of chromosomal abnormalities of SNP array is higher than that of karyotyping (21.0% compare to 6.5%) with statistical significance ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** SNP array increases the overall detection of pathogenic CNVs by 14.5% compare to karyotyping, which improves the detections associated with congenital heart disease (CHD). SNP array is an effective prenatal diagnosis technique for fetuses with cardiovascular abnormalities and provides valuable insights for fetal prognosis, making prenatal counseling more effective.

**Keywords:** SNP array, congenital heart disease, copy number variation (CNV), chromosomal abnormalities, karyotyping.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Bệnh tim bẩm sinh (CHD) bao gồm những bất thường liên quan tới cấu trúc và chức năng của tim, hay hệ mạch lớn xuất hiện trong quá trình phát triển của thai trong tử cung biểu hiện ngay thời điểm trẻ sinh ra. Bệnh tim bẩm sinh cũng là một bệnh gặp phổ biến gặp ở thai, nó ảnh hưởng khoảng 1% trẻ sinh ra sống [1]. Trên toàn cầu, ước tính có khoảng 1,35 triệu trẻ em mắc bệnh CHD mỗi năm, tuy nhiên tỷ lệ này vẫn tiếp tục gia tăng trên toàn thế giới [2]. Quan trọng là nhóm bệnh nhân bị CHD ở người trưởng thành xuất hiện, gây ra một thách thức lớn đối với sức khỏe cộng đồng. Nhờ những tiến bộ lớn chẩn đoán hình ảnh và trong phẫu thuật tim mạch nên việc sửa chữa cơ học trở nên khả thi đối với những dị tật tim thông thường, cũng như dị tật tim mạch phức tạp nên tỷ lệ sống sau phẫu thuật đã được cải thiện, tuy nhiên nếu CHD là một trong những kiểu hình liên quan với các hội chứng di truyền thì sự thành công của phẫu thuật không phải là sự đảm bảo cho chất lượng cuộc sống bình thường [3], do đó việc xác định nguyên nhân bất thường di truyền được ưu tiên hàng đầu trong chẩn đoán trước sinh các thai có CHD [4,5]. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy cơ chế bệnh sinh của CHD có liên quan với bất thường nhiễm sắc thể (NST) và các bất thường CNV (copy number variation). Với kỹ thuật truyền thống cho chẩn đoán trước sinh bằng lập karyotype chỉ có thể phát hiện các bất thường số lượng NST, hoặc bất thường cấu trúc NST có kích thước từ 5-10Mb trở lên. Kỹ thuật SNP array đã khắc phục được những hạn chế của

kỹ thuật karyotyping. Nghiên cứu của Huang và cộng sự (2021) cho thấy SNP array có khả năng phát hiện thêm 9,3% biến thể di truyền gây bệnh tim mạch trong nhóm karyotype bình thường [6]. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Phân tích các bất thường di truyền của thai có siêu âm tim mạch bất thường bằng kỹ thuật SNP array.*

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

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** 62 thai nhi phát hiện dị tật tim mạch trên siêu âm có chỉ định chọc hút ối để chẩn đoán trước sinh tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 10/2022 – 6/2023.

**2.2. Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang**

**2.3. Cách tiến hành:** Mỗi mẫu ối đủ tiêu chuẩn được tiến hành phân tích đồng thời theo 2 phương pháp: lập Karyotyping từ tế bào ối nuôi cấy dựa theo tiêu chuẩn ISCN 2020 và phân tích kết quả SNP array từ tế bào ối tươi (không qua nuôi cấy tế bào) theo quy trình của hãng Affymetrix, quét tín hiệu huỳnh quang nhờ hệ thống GeneChip™ System 3000 Dx v2 với loại chip 750K (gồm 200.000 SNPs và 550.000 CNVs), phủ toàn bộ bộ gen bao gồm 80% các gen, CNV được xác định với ngưỡng phân tích tối thiểu 25 markers và kích thước khoảng hơn 50kb đối với mất đoạn và 200kb đối với nhân đoạn), phân tích kết quả bằng phần mềm ChAS 4.2 dựa trên các cơ sở dữ liệu nguồn mở Decipher, Clinvar, Clingen, OMIM.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Phân loại bất thường tim, mạch của thai trên siêu âm.**

**Bảng 1. Các nhóm bất thường tim mạch trên siêu âm thai**

Các nhóm bất thường siêu âm của thai	Số lượng	%
Bất thường chỉ ở tim	13	20,96
Bất thường chỉ ở mạch	3	4,84
Bất thường cả tim và mạch	27	43,55
Bất thường tim mạch kết hợp bất thường cơ quan khác	19	30,65
<b>Tổng</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**3.2. Kết quả phân tích SNP array**

**3.2.1. Kết quả phân tích SNP array**

**Bảng 2. Phân loại biến thể bản sao (CNV)**

Loại CNV	P	LPVOUS	LB	B	Tổng	
Số lượng	13	0	2	1	3	19
%	68,42	0	10,53	5,26	15,79	100%
Gain	4 (3 trisomy 18)	0	2	1	2	9
Loss	9	0	0	0	1	10

P: bị bệnh, LB: có khả năng bị bệnh, VOUS: chưa rõ ý nghĩa lâm sàng; B: lành tính; LB: có khả năng lành tính

Có 13/62 (21,0%) thai có CNVs bệnh lý, trong đó có 4 tăng đoạn NST (có 3 thai trisomy và 1 thai có tăng đoạn 22q11.1q11.21 lên 4 lần), 9 CNVs bệnh lý có mất đoạn dị hợp tử NST. 2 thai có CNV VOUS (3,2%), 4 thai có CNV lành tính/ có khả năng lành tính. Nếu tính CNVs bệnh

và CNV VOUS thì SNP array đã phát hiện 15/62 thai chiếm tỷ lệ 24,19%. Kích thước thêm đoạn lớn nhất > 80Mb, nhỏ nhất gần 1,8Mb; còn kích thước đoạn mất lớn nhất là gần 16Mb và nhỏ nhất gần 0,8Mb.

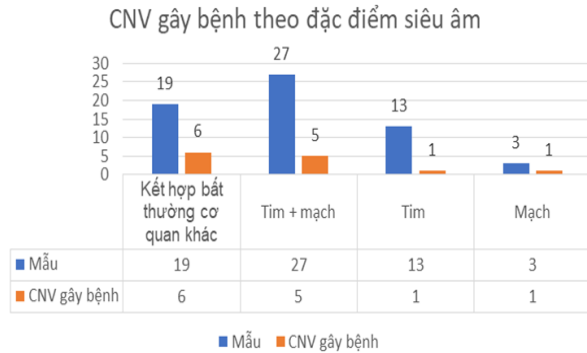
**3.2.2. Kết quả CNVs với kết quả siêu âm thai.** Có 19/62 thai có CNV, có 43 thai không phát hiện CNV.

**Bảng 3: Đối chiếu kết quả CNVs với kết quả siêu âm thai**

STT	Công thức quốc tế	Phân loại CNV	Đặc điểm siêu âm
<b>Kết hợp dị tật cơ quan khác - 7</b>			
1	arr[GRCh38] 18p11.32q23(136227_80255845)x3	P	Thông liên thất. Không thấy dấu hiệu bàn tay mở. Thai nhỏ hơn tuổi thai ( <b>liên quan HC Edwards</b> )
2	arr[GRCh38] 18p11.32q23(136227_80255845)x3	P	Thông liên thất. Bất thường tư thế chi trên ( <b>liên quan HC Edwards</b> )
3	arr[GRCh38] 18p11.32q23(136227_80255845)x3	P	Thông liên thất, nang đám rối mạch mạc ( <b>liên quan HC Edwards</b> )
4	arr[GRCh38] 4p16.3p15.32(68454_15939113)x1	P	Tứ chứng Fallot, thai nhỏ hơn tuổi thai (Liên quan đến hội chứng wolf-hirschhorn)
5	arr[GRCh38] 4p16.3p16.1(68454_8719854)x1	P	Thông liên thất, hẹp van động mạch phổi, tồn tại TMC trên bên trái, thận phải lạc chỗ (Liên quan đến hội chứng Wolf-Hirschhorn.)
6	arr[GRCh38] 15q11.2(22582283_23370622)x1	P	Nốt tăng âm buồng thất trái, KSSG 6.5mm, nang bạch huyết vùng cổ; ( <b>Hội chứng liên quan: Chromosome 15q11.2 deletion syndrome (OMIM 615656)</b> ).
7	arr[GRCh38] 2q21.1(130176581_130457942)x3	B	Thông liên thất. Bàn chân vẹo. Dư ối
<b>Tim + mạch - 6</b>			
8	arr[GRCh38] 22q11.21(18153983_21110475)x1	P	Thông liên thất, động mạch chủ nhỏ. Hẹp đường ra thất trái. ( <b>liên quan HC DiGeorge</b> )
9	arr[GRCh38] 22q11.21(18929330_21110475)x1	P	Hẹp van ĐMC, phình giãn xuất phát ĐMP ( <b>HC DiGeorge</b> )
10	arr[GRCh38] 22q11.21(18929330_21110475)x1	P	Tứ chứng Fallot ( <b>liên quan HC DiGeorge</b> )
11	arr[GRCh38] 22q11.21(18147152_21110475)x1	P	Thông liên thất nhỏ. ĐM chủ lệch phải ( <b>HC DiGeorge</b> )
12	arr[GRCh38] 22q11.21(18147152_21110475)x1	P	Tứ chứng Fallot ( <b>liên quan HC DiGeorge</b> )
13	arr[GRCh38] 17p11.2(21346933_22164048)x3	LB	Thiếu sản thất phải, teo chít van ba lá. hẹp ĐMP
<b>Tim - 4</b>			
14	arr[GRCh38] 22q11.1q11.21(16408174_18166423)x4	P	Thiếu sản thất trái. (Liên quan đến Hội chứng 22q11.2 microduplication)
15	arr[GRCh38] 9q34.3(136792773_137257249)x3	VUS	Bệnh ống nhĩ thất hoàn toàn. (Chưa đủ cơ sở dữ liệu)
16	arr[GRCh38] 1q21.1(144355397_145470346)x3	VUS	Thông liên thất (Chưa đủ cơ sở dữ liệu)
17	arr[GRCh38] 17q12(37883432_38269360)x1	B	Bệnh ống nhĩ thất hoàn toàn

Mạch -2			
18	arr[GRCh38] 22q11.21(18166089_21562851)x1	P	Quai ĐMC quay phải (liên quan HC DiGeorge)
19	arr[GRCh38] 16p11.2(32513444_33982391)x3	B	Theo dõi trở về bất thường tĩnh mạch phổi

**Nhận xét:** Các CNVs gây bệnh và có khả năng gây bệnh đều có sự phù hợp với kết quả siêu âm thai. Tỷ lệ CNVs gây bệnh ở các nhóm thai có bất thường tim mạch trên siêu âm



**Biểu đồ 1: CNVs gây bệnh theo phân nhóm siêu âm thai bất thường**

Ở biểu đồ 1 cho thấy, CNVs gây bệnh ở nhóm thai có kết hợp bất thường cơ quan khác, chiếm tỷ lệ cao nhất 6/19 (31,6%), tiếp là nhóm có bất thường cả tim và mạch chiếm tỷ lệ 18,5% (5/27) và thấp nhất là nhóm chỉ có bất thường tim đơn độc 1/13 (7,6%).

**3.2.3. Kết quả CNVs và tuổi mẹ.** Có 52/62 thai phụ ở nhóm tuổi từ 18-35, ở nhóm này phát hiện 15 thai có CNV trong đó có 10 thai có CNVs gây bệnh chiếm 19,2% (trong đó có 2 trisomy18), 2 thai có CNV VOUS, 2 thai có CNV lành tính/ khả năng lành tính. Có 10/62 thai phụ >35 tuổi, phát hiện 5 thai có CNV, trong đó 3 thai phụ có CNV bệnh lý chiếm 30% (trong đó có 1 trisomy18) và 2 thai phụ có thai CNV lành tính.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong 62 thai CHD được siêu âm phát hiện, tỷ lệ thai có bất thường NST là 21,0%. Trong đó karyotype chỉ phát hiện được 4 thai (3 thai trisomy 18, 1 thai 47, XY,+mar) chiếm tỷ lệ 6,5%, còn SNP array phát hiện được toàn bộ 13 thai có CNV bệnh lý (bao gồm cả 4 thai mà karyotype phát hiện được). Như vậy SNP array đã phát hiện thêm 14,5% so với phương pháp lập karyotype. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 19 CNV, với các kích thước khác nhau từ mất đoạn nhỏ nhất (gần 800 Kb) đến nhân đoạn có kích thước lớn nhất lên đến trên 80.000 Kb, xuất hiện ở các NST khác nhau, ở các vị trí khác nhau như vùng đầu mút, hay vùng gần tâm động, hay ở vùng gen quan trọng (critical region). Nghiên cứu của Duc-Quang Nguyen và cs cho thấy tỷ lệ CNV lành tính bắt gặp cao hơn ở

vùng tâm động hay vùng đầu mút của NST, thường ít chứa gen quy định protein [7]. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, cả 4 trường hợp CNV lành tính/có khả năng lành tính thì đều nằm ở vị trí đầu mút, tâm động hay gần tâm động của NST. Điều này cho thấy kích thước CNV chưa thực sự đóng vai trò quyết định ý nghĩa lâm sàng của CNV mà phụ thuộc vào vị trí và chức năng của các gen chứa trong vùng đó. Tuy nhiên kích thước của CNV càng lớn thì càng có nhiều cơ hội chứa những gen quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thường kích thước của các biến thể có ý nghĩa lâm sàng thuộc nhóm tăng đoạn thường lớn hơn kích thước biến thể có ý nghĩa lâm sàng của mất đoạn. Điều này chứng tỏ việc mất các gen chức năng gây hậu quả nghiêm trọng hơn so với tăng liều gen. Ở bảng 3 cũng cho chúng ta thấy, bất thường hình thái trên siêu âm khá phù hợp với kiểu hình tương ứng của các biến thể gây bệnh được SNP array phát hiện. Các bất thường này được siêu âm phát hiện vì vậy có thể không phát hiện được hết các bất thường do các CNV gây bệnh sinh ra. Nhưng nhờ những dữ liệu khổng lồ của Clinvar, Clingen, Decipher, OMIM hay VarSome cho chúng ta thêm thông tin về kiểu hình, hỗ trợ hiệu quả các bác sĩ di truyền khi tư vấn cho thai phụ và gia đình, giúp họ có những thông tin đáng tin cậy để dự đoán, có kế hoạch cho việc chăm sóc và điều trị cho các bé nếu họ vẫn tiếp tục thai kỳ.

Theo nghiên cứu của Yan Wang và cộng sự thực hiện trên 602 thai phụ, tỷ lệ CNV gây bệnh phát hiện nhờ microarray là 20,8% trong số đó có 52% các bất thường số lượng NST; tỷ lệ phát hiện CNV LP và VOUS lần lượt 1,3% và 6% [8]. Còn với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ CNV gây bệnh được SNP array phát hiện là 21,0% trong đó có 4,8% bất thường về số lượng NST (3 trisomy18), và 1 trường hợp karyotype là 47,XY,+mar, trường hợp này karyotype không xác định được nguồn gốc của NST thêm vào, nhưng kết quả SNP array lại có nhân 4 lần vùng 22q11.1q11.21 có kích thước 1.758.249 bp, như vậy SNP array đã cho chúng ta thấy rõ nguồn gốc của vùng tăng thêm và thuộc CNV gây bệnh, kết quả siêu âm thai phù hợp với vùng này. Theo nghiên cứu của chúng tôi, SNP array đã phát

hiện thêm 14,5% CNV gây bệnh và 3,2% VOUS mà karyotype không phát hiện, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , độ tinh cậy 95%. Nghiên cứu của Mademont-Soler I và cs thực hiện năm 2013 chỉ ra SNP array giúp tăng thêm 8,4% bất thường di truyền gây bệnh tim mạch trong nhóm có karyotyping bình thường [9]. Còn theo thống kê của Jansen và cộng sự trên 1131 trường hợp thai có dị tật tim mạch trên siêu âm từ 13 nghiên cứu, cho thấy microarray tăng khả năng phát hiện biến thể gây bệnh lên 7% trong các trường hợp có karyotyping bình thường [10]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ CNV bệnh lý ở nhóm thai chỉ có dị tật tim đơn độc thấp nhất (7,6%) và nhóm kết hợp với các bất thường khác ngoài CHD là cao nhất (31,6%), tương tự với kết quả của Hailong Huang và cs (2021), tỷ lệ bất thường NST ở nhóm thai CHD có các bất thường khác là 18,5% so với nhóm thai chỉ có dị tật tim đơn độc là 5,6% [6].

Nghiên cứu đã chia các nhóm bất thường siêu âm thai. Có 19 thai có kết hợp với các bất thường khác ngoài bất thường tim mạch thì phát hiện 6/19 thai có CNV gây bệnh, trong đó có 3 trường hợp trisomy 18, kết quả NST, kết quả CNV và siêu âm thai đều phù hợp, những hình ảnh siêu âm thai đều thể hiện những bất thường được gặp trong hội chứng trisomy 18. Trisomy 18 là một dạng bất thường số lượng NST hay gặp trong những thai có bất thường CHD [6]. Ngoài ra ở nhóm này còn có 3 CNV bệnh liên quan với mất đoạn, trong đó 2 trường hợp mất đoạn lớn với kích thước là 8,65 Mb và 15,87 Mb và 1 trường hợp mất 0,788Mb. Như vậy mất đoạn có thể kích thước không lớn nhưng cũng ảnh hưởng đến kiểu hình rất nhiều, gây ra nhiều bất thường hình thái. Ở bảng 3 với 19 CNV được phát hiện từ 62 thai CHD, có 9 CNV nhân đoạn và 10 CNV mất đoạn. Trong số nhân đoạn thì có 3 thai trisomy 18. Trong 10 CNV mất đoạn dị hợp tử thì có 6 CNV vùng mất thuộc vùng 22q11.2 với những kích thước khác nhau thấp nhất là 2.181.146 kb và cao nhất là 3.396.763 kb nhưng nhìn chung đều thuộc vùng chi phối hội chứng DiGeorge. Với kích thước này thì không thể phát hiện bằng karyotype. Theo thống kê thì 90% HC DiGeorge liên quan tới mất vùng 22q11.2 gây ra các triệu chứng lâm sàng phổ biến là bất thường tim mạch, hạ canxi máu và giảm sản tuyến ức. Như vậy với 62 thai CHD đã có 6 thai hội chứng DiGeorge, điều này cũng cho thấy thai hội chứng DiGeorge thì bất thường tim mạch gặp phổ biến. Không giống như các trường hợp lệch bội, đặc biệt là thai hội chứng Down thì ở nhóm thai phụ

> 35 tuổi tỷ lệ thai Down nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ < 35 tuổi. Còn với các thai CVN gây bệnh (loại trừ các CNV liên quan với các lệch bội NST) thì chúng tôi cũng không thấy rõ mối liên quan giữa tuổi mẹ với các CNVs gây bệnh. Sự thêm, mất NST ở kích thước mà karyotype không phát hiện được xuất hiện ở tất cả các nhóm tuổi thai phụ, không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi thai phụ.

## V. KẾT LUẬN

SNP array đã phát hiện 21,0% các CNV gây bệnh ở thai nhi có dị tật tim mạch trên siêu âm. CNV gây bệnh được phát hiện với tỉ lệ cao nhất ở nhóm đa dị tật, thấp nhất ở nhóm dị tật tim đơn độc. SNP array đã phát hiện thêm 14,5% CNV gây bệnh và 3,2% CNV VOUS mà karyotyping không phát hiện được. Như vậy SNP array là một công cụ chẩn đoán trước sinh của thai CHD có hiệu quả trong phát hiện các nguyên nhân di truyền của CHD và cung cấp những hiểu biết có giá trị để đánh giá chính xác tiên lượng cho thai trong quá trình tư vấn trước sinh.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám đốc Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, Quý đồng nghiệp tại Trung tâm Chẩn đoán Trước sinh, Phòng nghiên cứu khoa học thuộc bệnh viện Phụ sản Trung ương đã giúp đỡ để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này. Nhóm nghiên cứu cam kết không có xung đột lợi ích với bất kỳ tổ chức, cá nhân nào từ kết quả nghiên cứu. Nghiên cứu này thuộc đề tài cấp bộ "ỨNG DỤNG KỸ THUẬT SNP MICROARRAY TRONG CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH CÁC BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN CỦA THAI" do PGS. TS. Trần Danh Cường làm chủ nhiệm đề tài.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tanner K, Sabrine N, Wren C.** Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics*. 2005; 116(6):e833–e838. doi:10.1542/peds.2005-0397
2. **Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al.** Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):455–463. doi:10.1093/ije/dyz009
3. **Oster ME, Knight JH, Suthar D, Amin O, Kochilas LK.** Long-term outcomes in single-ventricle congenital heart disease. *Circulation*. 2018;138(23):2718–2720. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036821
4. **Kovacevic A, Simmelbauer A, Starystach S, et al.** Counseling for prenatal congenital heart disease-recommendations based on empirical assessment of counseling success. *Front Pediatr*. 2020;8:26. doi:10.3389/fped.2020.00026
5. **Hopkins MK, Dugoff L, Kuller JA.** Congenital heart disease: prenatal diagnosis and genetic

- associations. *Obstet Gynecol Surv.* 2019; 74 (8): 497–503. doi: 10.1097/OGX.0000000000000702
6. **Huang H, Cai M, Wang Y, Liang B, Lin N, Xu L.** SNP Array as a Tool for Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease Screened by Echocardiography: Implications for Precision Assessment of Fetal Prognosis. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021 Jan 27;14:345–55.
  7. **Nguyen D-Q, Webber C, Ponting CP.** Bias of selection on human copy-number variants. *PLoS Genet.* 2006 Feb;2(2):e20.
  8. **Wang Y, Cao L, Liang D, Meng L, Wu Y, Qiao F, et al.** Prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart disease: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2):244.e1-244.e17.
  9. **Mademont-Soler I, Morales C, Soler A, Martínez-Crespo JM, Shen Y, Margarit E, et al.** Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(4):375–82.
  10. **Jansen F a. R, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, et al.** Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):27–35.

## VAI TRÒ CỦA CÁC CHỈ SỐ SỐC TRONG TIÊN LƯỢNG BỆNH NHÂN BỎNG NẶNG

Nguyễn Như Lâm<sup>1,2</sup>, Trần Đình Hùng<sup>1,2</sup>

**Từ khóa:** Chỉ số sốc, chỉ số sốc sửa đổi, chỉ số sốc theo tuổi, bỏng.

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá vai trò của các chỉ số sốc trong tiên lượng bệnh nhân người lớn bỏng nặng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu trên 173 bệnh nhân (BN) bỏng người lớn nhập viện trong vòng 6 giờ sau bỏng tại Khoa hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Bỏng Quốc gia từ 1/1/2021 - 31/10/2022, có diện tích bỏng từ 30% diện tích cơ thể (DTCT) trở lên. BN được chia làm hai nhóm sống sót và tử vong, được so sánh về đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm tổn thương bỏng và các chỉ số sốc. Dùng ROC test phân tích giá trị tiên lượng tử vong của các yếu tố. **Kết quả:** Tỷ lệ tử vong là 29,48%. Các bệnh nhân có SI tăng chiếm đa số (72,83%). So với nhóm sống sót, nhóm tử vong có chỉ số sốc, chỉ số sốc sửa đổi và chỉ số sốc theo tuổi lớn hơn có ý nghĩa ( $p < 0=0,0001$ ). Ngược lại, chỉ số sốc đảo ngược ở nhóm tử vong thấp hơn nhóm sống sót, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,0001$ ). Khi phân tích đa biến cho tử vong, chỉ số sốc theo tuổi cùng với diện tích bỏng sâu và bỏng hô hấp có mối liên quan độc lập với tử vong. Phối hợp 3 chỉ số diện tích bỏng sâu, bỏng hô hấp và chỉ số sốc theo tuổi thì giá trị tiên lượng tử vong rất tốt (AUC = 0,95; độ nhạy: 88,16%; độ đặc hiệu: 90,15%), cao hơn có ý nghĩa so với đơn lẻ từng yếu tố ( $p < 0,001$ ). **Kết luận:** Chỉ số sốc theo tuổi cùng với diện tích bỏng sâu và bỏng hô hấp là những yếu tố tiên lượng độc lập tử vong ở bệnh nhân bỏng. Giá trị tiên lượng tử vong của chỉ số sốc theo tuổi kết hợp với diện tích bỏng sâu và bỏng hô hấp là rất tốt (AUC = 0,95).

<sup>1</sup>Bệnh viện bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

<sup>2</sup>Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Như Lâm

Email: lamnguyenau@yahoo.com

Ngày nhận bài: 11.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 27.10.2023

Ngày duyệt bài: 14.11.2023

### SUMMARY

#### ROLE OF SHOCK INDEX IN PREDICT MORTALITY IN BURN SEVERE PATIENTS

**Objectives:** To evaluate the role of Shock Index in predict mortality in burn severe patients. **Subjects and methods:** A retrospective study was conducted on 273 adult burn patients (16 – 65) with burn extent  $\geq 30\%$  total body surface area (TBSA) hospitalized within 6 hours postburn in the ICU, National Burn Hospital from 01/01/ 2021 - 31/10/2022. Patients were divided into two groups of survival and death, compared in terms of patient characteristics, burn features and shock index. Using ROC test to analyze the mortality prognostic value of factors. **Results:** The mortality rate was 29.48%. The majority of patients with increased SI (72.83%). Compared with the surviving group, the mortality group had significantly greater shock index, modified shock index and age shock index ( $p < 0=0.0001$ ). In contrast, the reverse shock index was lower in the mortality group than in the surviving group, the difference was statistically significant ( $p = 0.0001$ ). Multivariate analysis showed that the age shock index with thickness of burn area and inhalation injury was independently associated with mortality. Combining the age shock index with thickness of burn area and inhalation injury has a very good predictive value of mortality (AUC = 0.95; sensitivity 88.16%; specificity 90.15%), significantly higher than for each factor alone ( $p = 0.0001$ ). **Conclusion:** The age shock index with thickness of burn area and inhalation injury are independent predictors of mortality in burn patients. The predictive value of mortality of age shock index with thickness of burn area and inhalation injury is very good.

**Keywords:** shock index, modified shock index, age shock index, burns.