

ĐÁNH GIÁ BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN CỦA THAI NHI Ở THAI PHỤ CÓ NGUY CƠ CAO TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI BẮC NINH

Phạm Huy Cường¹, Nguyễn Cao Thắng¹, Nguyễn Minh Đức²,
Phạm Thị Thanh Bình², Đào Khắc Hùng¹, Vũ Thị Hà²

TÓM TẮT

Bất thường vật chất di truyền là một trong những nguyên nhân chính gây bất thường bẩm sinh ở thai nhi. **Mục tiêu:** Đánh giá bất thường di truyền của thai nhi ở thai phụ có nguy cơ cao tại Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 51 thai phụ có nguy cơ cao được thực hiện chọc ối và phân tích di truyền tại Đơn nguyên Sàng lọc, chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh. **Kết quả:** 12/51 trường hợp cho kết quả bất thường nhiễm sắc thể (23,5%), 13/45 trường hợp ghi nhận có bất thường trên CNV (Copy Number Variant) (28,9%). Các bất thường lệch bội nhiễm sắc thể gặp nhiều nhất là dạng Trisomy 21 với 4/9 trường hợp chiếm tỷ lệ 45%. CNV-Sequencing ghi nhận 8 CNV bất thường, bao gồm mất đoạn/ nhân đoạn < 5Mb với 5/8 trường hợp (62,5%), mất đoạn/ nhân đoạn ≥ 5Mb là 3 trường hợp (37,5%). **Kết luận:** Nghiên cứu đã bước đầu đánh giá kết quả bất thường di truyền của thai nhi ở thai phụ có nguy cơ cao tại Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh. Kết quả nghiên cứu góp phần vào nguồn dữ liệu chung trong dữ liệu di truyền tại Việt Nam.

Từ khóa: Sàng lọc trước sinh, bất thường di truyền, chẩn đoán trước sinh.

SUMMARY

EVALUATION OF ABNORMAL GENETIC IN FETUSES OF HIGH-RISK PREGNANT WOMEN AT BAC NINH PROVINCIAL OBSTETRICS AND PEDIATRICS HOSPITAL

Genetic abnormalities are one of the main causes of congenital abnormalities in fetuses. **Objective:** To evaluate abnormal genetic in high-risk pregnant women at Unit for Prenatal and Neonatal Screening and Diagnosis, Bac Ninh Obstetrics and Pediatrics Hospital. **Subjects and methods:** 51 high-risk pregnant women underwent amniocentesis and genetic analysis at the Prenatal Screening and Diagnosis Center, Bac Ninh Obstetrics and Pediatrics Hospital. **Results:** 12/51 cases showed abnormal karyotype results (23.5%), and 13/45 cases showed CNV (Copy Number Variant) abnormalities (28.9%). The most common chromosomal aneuploidy was Trisomy 21 with 4/9 cases, accounting for 45%. CNV-Sequencing revealed 8 abnormal CNVs (Copy Number Variants), including deletions/duplications <5Mb in 5/8 cases (62.5%) and deletions/duplications ≥ 5Mb in 3

cases (37.5%). **Conclusion:** The study successfully evaluated abnormal genetic results in fetuses of high-risk pregnant women at Bac Ninh Obstetrics and Pediatrics Hospital. The research findings contribute to the shared genetic data pool in Vietnam.

Keywords: prenatal screening, genetic disorders, prenatal diagnosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khuyết tật là tình trạng một người do khiếm khuyết hoặc do tình trạng sức khỏe mà bị giảm chức năng dẫn tới hạn chế sự tham gia trong các lĩnh vực sinh hoạt, lao động, học tập và đời sống xã hội.^{1,2} Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) trong các bất thường di truyền, hội chứng Down đứng hàng đầu và chiếm gần một nửa các bất thường nhiễm sắc thể. Hàng năm tỉ lệ sinh trẻ có hội chứng Down từ 120-160/100.000 trẻ đẻ sống (WHO).³ Chẩn đoán trước sinh là một phương pháp quan trọng nhằm xác định một cách chính xác các bất thường di truyền của thai nhi trước khi sinh. Khác với sàng lọc trước sinh, chẩn đoán trước sinh sẽ giúp đưa ra một câu trả lời chắc chắn về việc thai nhi có mắc bệnh lý di truyền hoặc dị tật bẩm sinh nào hay không. Ở nước ta, chẩn đoán trước sinh đã được tiến hành từ hơn 20 năm nay, với tỷ lệ phát hiện các bất thường di truyền ở thai nhi tương đối giao động. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trí Tọa và cộng sự (2023), tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể đồ là 16,8%.⁴ Tuy nhiên tỷ lệ bất thường này ghi nhận theo nghiên cứu của tác giả Lưu Vũ Dũng và cộng sự (2022) chỉ là 5,1%.⁵ Trên thực tế, các thai phụ có nguy cơ cao sinh con bất thường về di truyền thường bao gồm kết quả siêu âm thai phát hiện đa dị tật, có tiền sử sảy thai, thai lưu nhiều lần liên tiếp hay tiền sử mang bất thường nhiễm sắc thể. Việc tiến hành chẩn đoán trước sinh cho các thai phụ này là một phương pháp vô cùng cần thiết giúp định hướng và xác định chính xác tình trạng bệnh tật của thai nhi để tư vấn di truyền và giúp thai phụ và gia đình có quyết định phù hợp.

Hiện nay, với sự tiến bộ vượt bậc của y học, có nhiều phương pháp chẩn đoán trước sinh được sử dụng để phát hiện những bất thường thai nhi bao gồm: chọc ối, sinh thiết gai rau, chọc hút máu cuống rốn. Sau đó, mẫu bệnh phẩm sẽ được sử dụng để tiến hành thực hiện các xét nghiệm di truyền như làm nhiễm sắc thể

¹Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Hà

Email: vuthiha@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2025

Ngày duyệt bài: 25.3.2025

đồ, CNV-sequencing hay xét nghiệm gen. Trong các phương pháp chẩn đoán trước sinh kể trên, chọc hút dịch ối là phương pháp được lựa chọn nhiều nhất bởi vì nó giúp thu được lượng tế bào có nguồn gốc từ thai giúp cho chẩn đoán di truyền có kết quả chính xác và là một trong những thủ thuật ít gây tai biến cho thai cũng như cho mẹ. Tuy nhiên, việc phân tích đánh giá kết quả di truyền hiện nay còn gặp nhiều khó khăn và có nhiều yếu tố có liên quan tới các bất thường di truyền của thai nhi cần được quan tâm. Đồng thời dữ liệu về di truyền tại các bệnh viện, cơ sở y tế khác nhau ở Việt Nam chưa có hoặc chưa được báo cáo. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *"Đánh giá kết quả bất thường di truyền của thai nhi ở thai phụ có nguy cơ cao tại Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh."*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: 51 thai phụ thực hiện chọc ối tại Trung tâm Sàng lọc và Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Bắc Ninh.

Tiêu chuẩn lựa chọn: - Tuổi thai ≥ 16 tuần, có chỉ định chọc hút dịch ối.

- Kết quả siêu âm thai bất thường nghi ngờ bất thường di truyền với ít nhất một trong các dấu hiệu sau: Tăng khoảng sáng sau gáy, bất thường cơ quan: tim, thận, não, chi..., rối loạn phát triển: thiếu ối, đa ối, thai chậm phát triển...

- Kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ (Double test, Triple test) hoặc NIPT có nguy cơ cao.

- Thai phụ có tiền sử sản khoa hoặc gia đình bất thường: thai phụ trên 35 tuổi, có tiền sử sảy thai, thai chết lưu nhiều lần hoặc con tử vong chu sinh, có con bị dị tật hoặc con bất thường nhiễm sắc thể, tiền sử gia đình có người mang bất thường gen, nhiễm sắc thể.

Tiêu chuẩn loại trừ: - Thai phụ không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ: 6/2022 -6/2024

Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Lựa chọn đối tượng nghiên cứu, thu thập hồ sơ đối tượng tham gia nghiên cứu.

- Tiến hành chọc hút dịch ối khi tuổi thai ≥ 16 tuần, chia làm hai phần, một phần để nuôi cấy làm nhiễm sắc thể đồ, một phần để làm CNV-sequencing hoặc xét nghiệm gen.

- Phân tích và đánh giá kết quả xét nghiệm di truyền.

- Thu thập và tổng kết số liệu

Phân tích số liệu: Số liệu nghiên cứu thu thập theo hồ sơ lưu trữ và được nhập vào máy tính, xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành nhằm mục đích khoa học, bảo mật về các thông tin nghiên cứu theo đúng quy định đồng thời có sự đồng ý của bệnh nhân. Thông tin nghiên cứu và số liệu thu thập là trung thực và chính xác.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong quá trình nghiên cứu hồi cứu từ tại Bệnh viện Sản Nhi Bắc Ninh với tổng số 51 thai phụ thực hiện chọc ối và làm các xét nghiệm di truyền chẩn đoán trước sinh cho kết quả nghiên cứu như sau:

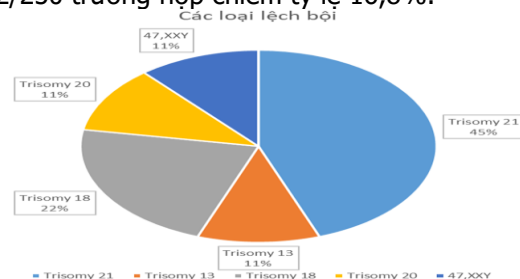
3.1. Kết quả phân tích di truyền

Bảng 1. Tương quan chung giữa kết quả chọc ối trên công thức nhiễm sắc thể và CNV-seq

Kết quả chọc ối	Karyotype		CNV- seq	
	n	%	n	%
Bình thường	39	76,5	32	71,1
Bất thường	12	23,5	13	28,9
Tổng số	51	100	45	100

Nhận xét: Trong tổng số 51 thai phụ được chỉ định chọc ối, tất cả các thai phụ đều được làm phân tích nhiễm sắc thể đồ, tuy nhiên chỉ có 45 thai phụ được làm xét nghiệm CNV-seq. 12/51 trường hợp cho kết quả bất thường trên Karyotype chiếm tỷ lệ 23,5% và 13/45 trường hợp ghi nhận có bất thường trên CNV chiếm tỷ lệ 28,9%.

So với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy kết quả bất thường nhiễm sắc thể trên Nhiễm sắc thể đồ từ tế bào ối của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Lưu Vũ Dũng và cộng sự với 6/118 trường hợp chiếm tỷ lệ 5,1%⁵ và tác giả Nguyễn Trí Tọa và cộng sự với 42/250 trường hợp chiếm tỷ lệ 16,8%.⁴



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các loại bất thường nhiễm sắc thể dạng lệch bội

Nhận xét: Trong số các bất thường lệch bội nhiễm sắc thể ghi nhận trên kết quả karyotype, gặp nhiều nhất là dạng Trisomy 21 với 4/9

trường hợp chiếm tỷ lệ 45%. Đúng thứ 2 trong các bất thường lệch bội là dạng bất thường Trisomy 18 với 2/9 trường hợp chiếm tỷ lệ 22%. Các dạng lệch bội còn lại chiếm tỷ lệ thấp nhất với số ca ngang nhau là 1 trường hợp chiếm tỷ lệ 11%. Trong đó có 1 trường hợp Trisomy 13, 1 trường hợp nghi ngờ Trisomy 20 và 1 trường hợp bất thường nhiễm sắc thể giới tính với kết quả công thức Karyotype là 47,XXY.

Khi so sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ Trisomy 21 gặp nhiều nhất, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lưu Vũ Dũng và cộng sự.⁵

Bảng 2. Phân loại bất thường CNV trong kết quả CNV-seq

Loại CNV	Gây bệnh	Có khả năng gây bệnh	Chưa rõ chức năng	Tổng
	n(%)	n(%)	n(%)	n (%)
Mất đoạn	4(100%)	0(0%)	0(0%)	4(50%)
Nhân đoạn	1(25%)	0(0%)	3(75%)	4(50%)
Tổng số	5(62,5%)	0(0%)	3(37,5%)	8(100%)

Nhận xét: Chúng tôi phát hiện có 8 CNV bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể, có một nửa số CNV là mất đoạn và một nửa CNV ghi nhận là nhân đoạn. Cả 4 CNV nhóm mất đoạn đều được phân loại là gây bệnh, không có CNV mất đoạn nào được phân loại là chưa rõ chức năng.

Trong số 4 CNV nhân đoạn/lặp đoạn chúng tôi nhận thấy có 1 CNV được phân loại là gây bệnh chiếm tỷ lệ 25% là lặp đoạn trên nhiễm sắc

thể số 5, còn lại 3 CNV được phân loại là VUS hay chưa rõ chức năng bao gồm: lặp đoạn trên nhiễm sắc thể số 10, lặp đoạn trên nhiễm sắc thể số 15, và lặp đoạn trên nhiễm sắc thể số 21.

Trong 8 CNV ghi nhận, đa số là dạng mất đoạn/ nhân đoạn < 5Mb với 5/8 CNV, chiếm tỷ lệ 62,5%. Bất thường CNV dạng mất đoạn/ nhân đoạn ≥ 5Mb là ít hơn với 3 CNV chiếm tỷ lệ 37,5%. Trên kết quả CNV-seq từ tế bào dịch ối không ghi nhận bất thường nhiễm sắc thể dạng chuyển đoạn và đảo đoạn.

Khi so sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ phát hiện CNV của chúng tôi là 6/45 trường hợp chiếm tỷ lệ 13,3% cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hào và cộng sự⁶ là 9/88 thai phụ chiếm tỷ lệ 10,2% và nghiên cứu của tác giả Hoàng Hải Yến và cộng sự là 25/303 trường hợp chiếm tỷ lệ 8,3%.⁷

Về tỷ lệ các loại CNV, trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy đa số các CNV của chúng tôi ghi nhận là dạng mất đoạn/ nhân đoạn < 5Mb với 5/8 trường hợp, chiếm tỷ lệ 62,5%, tương đương với nghiên cứu của tác giả Hoàng Hải Yến và cộng sự là 16/25, chiếm tỷ lệ 64%.⁷ Điều này cũng được báo cáo trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hào và cộng sự với 9 CNV (gặp ở 6 bệnh nhân) có 5 mất đoạn/nhân đoạn < 5 Mb và có 4 mất đoạn/nhân đoạn ≥ 5 Mb.⁶

3.2. Các yếu tố liên quan đến bất thường trên xét nghiệm di truyền của thai phụ chọc ối

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm di truyền với tiền sử của các thai phụ

Tiền sử		Kết quả Karyotype		Kết quả CNV-seq		Kết quả xét nghiệm gen	
Loại	Số lượng	Bình thường	Bất thường	Bình thường	Bất thường	Bình thường	Bất thường
Bình thường	41	32	9	31	8	0	0
Tiền sử sảy thai, thai lưu	9	6	3	4	3	0	0
Tiền sử sinh con mắc bệnh di truyền	0	0	0	0	0	0	0
Tiền sử vợ hoặc chồng mang bất thường nhiễm sắc thể	0	0	0	0	0	0	0
Tiền sử vợ hoặc chồng mang đột biến gen gây bệnh	1	1	0	0	0	0	1

Nhận xét: Khi xem xét mối liên quan giữa kết quả xét nghiệm di truyền với tiền sử của các thai phụ, chúng tôi nhận thấy trong tổng số 51 thai phụ được tiến hành chọc ối, có tới 41 thai phụ không có tiền sử bất thường trước đây. Tuy nhiên, có 31 trường hợp có kết quả nhiễm sắc thể bình thường, và vẫn có 9 trường hợp có kết quả bất thường trên Karyotype tế bào ối chiếm tỷ lệ 22%. Đồng thời có 8 bất thường ghi nhận trên kết quả CNV-Seq.

Có 9 thai phụ ghi nhận có tiền sử sảy thai, thai lưu, trong đó kết quả Karyotype ghi nhận 6 trường hợp bình thường chiếm tỷ lệ 66,7% và 3 trường hợp bất thường chiếm tỷ lệ 33,3%. Kết quả CNV-Seq cũng được làm trên tổng số 7/9 thai phụ này ghi nhận 4 trường hợp bình thường chiếm tỷ lệ 57,1% và 3 CNV bất thường chiếm tỷ lệ 42,9%.

Có 1 trường hợp bố mẹ có tiền sử mang đột biến mất đoạn gen --SEA chứa 2 gen HBA1 và

HBA2 gây bệnh thiếu máu Thalassemia. Thai nhi được chỉ định làm xét nghiệm gen và kết quả mang đồng hợp tử mất đoạn SEA chứa 2 gen này.

Bảng 4. Kết quả phân tích di truyền và các phương sàng lọc trước sinh

Bất thường nhiễm sắc thể	Số ca	Kết quả sàng lọc					
		Huyết thanh mẹ nguy cơ cao		Siêu âm bất thường		NIPT nguy cơ cao	
		n	%	n	%	n	%
Lệch bội nhiễm sắc thể	9	0	0	4	44,4	5	55,6
Dạng khảm nhiễm sắc thể	2	0	0	0	0	2	100
Đa bội 69,XXX	0	0	0	0	0	0	0
Cấu trúc	5	0	0	4	80	2	40

Nhận xét: Khi tiến hành so sánh kết quả phân tích di truyền và các phương sàng lọc trước sinh, chúng tôi nhận thấy có 16 trường hợp ghi nhận các bất thường về nhiễm sắc thể, trong đó có 9 trường hợp lệch bội, 2 trường hợp khảm, và 5 trường hợp bất thường về cấu trúc. Không ghi nhận ca nào có hiện tượng đa bội. Trong số 16 ca bất thường, không có ca nào xét nghiệm huyết thanh mẹ ghi nhận có nguy cơ cao.

Trong số 9 ca lệch bội nhiễm sắc thể, có 4 ca trên siêu âm có các dấu hiệu gợi ý, chiếm tỷ lệ 44,4% và trên kết quả xét nghiệm NIPT ghi nhận 5 ca bất thường chiếm tỷ lệ 55,6%.

Trong số 2 trường hợp khảm nhiễm sắc thể, kết quả sàng lọc trên huyết thanh mẹ và siêu âm đều không ghi nhận bất thường, trong khi đó xét nghiệm NIPT dương tính với cả 2 trường hợp này chiếm tỷ lệ 100%. Có 5 trường hợp kết quả xét nghiệm di truyền phát hiện bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể. Trong đó kết quả trên siêu âm phát hiện bất thường ở 4/5 trường hợp chiếm tỷ lệ 80% và xét nghiệm NIPT dương tính với 2 trường hợp, chiếm tỷ lệ 40%.

Bảng 5. Mối liên quan giữa các bất thường hình thái trên siêu âm thai và bất thường trên kết quả Karyotype

Bất thường trên siêu âm	Bất thường trên Karyotype		OR (Khoảng tin cậy 95%)	p
	Có	Không		
Có	5	12	1,61	p>0,05
Không	7	27	(0,42-6,1)	

Nhận xét: Khi xem xét mối liên quan giữa các bất thường hình thái trên siêu âm thai và bất thường trên kết quả Karyotype, chúng tôi nhận thấy, số thai có bất thường trên siêu âm và có kết quả bất thường ghi nhận trên nhiễm sắc thể đồ là 5 trường hợp chiếm tỷ lệ 29,4%. Tỷ lệ này

tương đối cao tuy nhiên vì giá trị p lớn hơn 0,05, cho nên không có đủ bằng chứng để kết luận có mối liên quan giữa bất thường trên siêu âm và bất thường trên nhiễm sắc thể.

Tuy nhiên với các nghiên cứu khác, tác giả Lưu Vũ Dũng nhận thấy nhóm siêu âm hình thái thai nhi bất thường có kết quả chọc ối bất thường cao gấp 6,0 lần so với nhóm siêu âm hình thái thai nhi bình thường ($p < 0,05$).⁵ Tác giả Nguyễn Thị Hoàng Trang và cộng sự cũng nhận thấy siêu âm bất thường làm tăng nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể cao hơn hẳn so với nhóm thai phụ có siêu âm bình thường với OR: 24,42, CI95(14,32 – 32,21).⁸

IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu bước đầu đánh giá thành công kết quả bất thường di truyền của thai nhi ở 51 thai phụ có nguy cơ cao tại Bệnh viện Sản Nhi Bắc. Tỷ lệ bất thường trên nhiễm sắc thể là 23,5% và CNV là 28,9%. Kết quả nghiên cứu góp phần ban đầu trong dữ liệu di truyền trong phân tích di truyền ở thai nhi tại Bắc Ninh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al.** National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. Birth Defects Res. 2019;111(18):1420-1435. doi:10.1002/bdr2.1589
2. **Anderka M, Mai CT, Romitti PA, et al.** Development and implementation of the first national data quality standards for population-based birth defects surveillance programs in the United States. BMC Public Health. 2015;15:925. doi:10.1186/s12889-015-2223-2
3. **Hughes-McCormack LA, McGowan R, Pell JP, et al.** Birth incidence, deaths and hospitalisations of children and young people with Down syndrome, 1990-2015: birth cohort study. BMJ Open. 2020;10(4):e033770. doi:10.1136/bmjopen-2019-033770
4. **Tọa NT, Hồng NT, Hà NTN, et al.** Yếu tố liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể đồ ở những thai phụ được chọc hút nước ối tại bệnh viện a thái nguyên. Tạp Chí Học Việt Nam. 2023;531(2). doi: 10.51298/vmj. v531i2.7195
5. **Lưu VD, Vũ VT.** tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kết quả chọc ối trong chẩn đoán trước sinh tại bệnh viện phụ sản hải phòng. Tạp Chí Học Việt Nam. 2021;498(1). doi:10.51298/vmj.v498i1.37
6. **Chẩn đoán trước sinh các bất thường nhiễm sắc thể bằng kỹ thuật CNV-seq tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An |** Tạp chí Phụ sản. Accessed January 12, 2025. <https://vjog.vn/journal/article/view/1432>
7. **Hoàng Hải Yến.** đánh giá kết quả chẩn đoán trước sinh phát hiện bất thường nhiễm sắc thể bằng kỹ thuật array-cgh tại bệnh viện phụ sản hà nội. Tạp chí Y học Việt Nam. 2021.
8. **Nguyễn Thị Hoàng Trang.** Đánh Giá Kết Quả Chọc ối Phân Tích Nhiễm Sắc Thể Thai Nhi Tại Bệnh Viện Phụ Sản Trung Ương Trong 5 Năm 2006-2011. Đại học Y Hà Nội; 2011.