

ĐẶC ĐIỂM HOÀ HỢP HLA Ở NHỮNG TRƯỜNG HỢP GHEP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI TỪ MÁU NGOẠI VI HUY ĐỘNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW (2014-2022)

Trần Ngọc Quế¹, Nguyễn Bá Khanh^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nguồn tế bào gốc từ người hiến đồng loài không hoà hợp hoàn toàn được dùng cho điều trị cho bệnh nhân không tìm được nguồn tế bào gốc hoà hợp hoàn toàn. **Mục tiêu:** Phân tích đặc điểm hoà hợp HLA ở những trường hợp ghép TBG đồng loài từ máu ngoại vi (MNV) điều trị một số bệnh máu và một số kết quả sau ghép tại Viện HHTMTW năm 2014-2022. **Đối tượng:** 176 ca ghép TBG đồng loài tại Viện Huyết học - Truyền máu TW (2014-2022). **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, nghiên cứu mô tả. **Kết quả:** Trong 176 ca ghép TBG đồng loài: bệnh nhân ghép từ nguồn MNV không hoà hợp hoàn toàn HLA chiếm 30,1% (giai đoạn 2020-2022 chiếm 39,1%); nhóm bệnh ác tính ghép TBG từ nguồn MNV không hoà hợp hoàn toàn HLA chiếm 37,6% trong đó ghép từ nguồn bất đồng 5 locus chiếm tỉ lệ cao nhất (14,8%); tỉ lệ tử vong sau ghép TBG không hoà hợp hoàn toàn HLA chiếm 35,8%, cao hơn so với nhóm hoà hợp hoàn toàn HLA chiếm 29,3%; Tỉ lệ sống sau ghép không bất đồng (70,7%) và bất đồng 5 locus (75,0%), không có sự khác biệt nhiều về tỉ lệ sống sau ghép bất đồng 1 locus và 2-4 locus (55,6% và 55,0%). **Kết luận:** Các kết quả bước đầu cho thấy hiệu quả của phương pháp ghép TBG đồng loài không hoà hợp hoàn toàn từ MNV trong hỗ trợ điều trị bệnh nhân. **Từ khoá:** ghép tế bào gốc đồng loài, không hoà hợp hoàn toàn HLA, ghép tế bào gốc tạo máu.

SUMMARY

HLA COMPATIBILITY CHARACTERISTICS OF CASES WITH ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION USING MOBILIZED PERIPHERAL BLOOD AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2014-2022)

Background: Stem cells from an HLA-mismatched donor are applied for patients who can not find an HLA-matched stem cell source. **Objective:** To analyze HLA compatibility characteristics in cases with allogeneic stem cell transplantation using peripheral blood stem cells to treat some hematological diseases and some post-transplant results at the National Institute of Hematology and

Blood Transfusion in 2014-2022. **Subjects:** 176 allogeneic stem cell transplant cases at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion in 2014-2022. **Method:** retrospective, longitudinal descriptive study. **Results:** Among 176 allogeneic stem cell transplants, patients transplanted from HLA-mismatched peripheral blood stem cells sources accounted for 30.1% (in 2020-2022, 39.1%); 37.6% of those cases are for malignant diseases, of which 5 loci mismatched cases accounted for the highest percentage (14.8%); the mortality rate after stem cell transplantation with HLA-mismatched sources accounted for 35.8%, higher than the HLA-matched group (29.3%); survival rate after transplantation were as followed: HLA-matched (70.7%) and 5 loci HLA-mismatched (75%), there was not much difference in survival rate after 1 locus mismatch and 2-to-4 loci mismatch transplantations (55.6% and 55%). **Conclusions:** Initial results showed the effectiveness of HLA-mismatched allogeneic stem cell transplantation from peripheral blood in supporting patient treatment.

Keywords: allogeneic stem cell transplant, HLA - mismatched, hematopoietic stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc (TBG) đồng loài là một phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh nhân mắc bệnh lành tính và ác tính. Trong thực tế lâm sàng, chỉ có khoảng 30% người bệnh có thể tìm được nguồn TBG người hiến cùng huyết thống có HLA hoà hợp hoàn toàn với người bệnh. Hướng ứng dụng ghép TBG đồng loài không hoà hợp hoàn toàn HLA từ MNV của người hiến cùng huyết thống mở ra nhiều cơ hội cho bệnh nhân tìm được nguồn TBG điều trị. Tuy nhiên, nguồn tế bào gốc này cũng có một số nhược điểm như tăng nguy cơ thải ghép, bệnh ghép chống chủ cấp và mạn. Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã sử dụng phổ biến nguồn tế bào gốc này trong điều trị nhiều nhóm bệnh nhân, đặc biệt là các nhóm bệnh ác tính và đạt một số kết quả khả quan. Việc đánh giá đặc điểm hoà hợp HLA ở các trường hợp đã ghép tại Viện có vai trò quan trọng giúp đem lại góc nhìn tổng hợp hơn về tình hình cũng như triển vọng ứng dụng các nguồn tế bào gốc.

Để nghiên cứu vấn đề trên, chúng tôi đã thực hiện đề tài nghiên cứu với mục tiêu: Phân tích đặc điểm hoà hợp HLA ở những trường hợp ghép tế bào gốc đồng loài từ máu ngoại vi trong

¹Viện Huyết học- Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Quế

Email: drque72@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.3.2024

Ngày duyệt bài: 23.4.2024

điều trị một số bệnh máu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW giai đoạn 2014-2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng. 176 bệnh nhân mắc bệnh máu đã được ghép TBG đồng loài từ MNV huy động tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương từ 01/2014 - 12/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: tất cả các trường hợp ghép TBG đồng loài từ MNV huy động điều trị các bệnh máu trong thời gian nghiên cứu; bệnh nhân và người hiến hòa hợp tối thiểu 5/10 locus HLA (A, B, C, DRB1, DQB1), người nhận TBG không có kháng thể chống lại HLA của người hiến. Liều tế bào gốc ghép hòa hợp hoàn toàn HLA tối thiểu là 3×10^6 tế bào CD34/kg cân nặng bệnh nhân, ghép haplotype: liều tối thiểu là 5×10^6 tế bào CD34/kg cân nặng bệnh nhân.

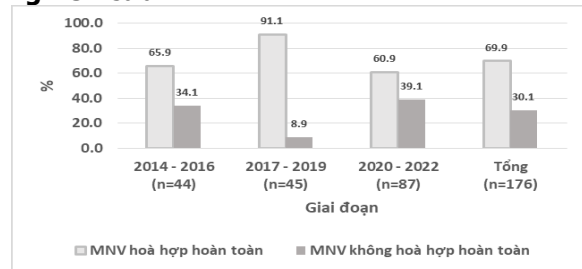
Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không thu thập đủ dữ liệu nghiên cứu; Bệnh nhân thất bại sau ghép lần 1 và ghép lại lần 2.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh, hồi cứu, nội dung nghiên cứu bao gồm đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, tỉ lệ các mức độ hòa hợp HLA với từng nhóm, một số kết quả ghép TBG đồng loài từ MNV không hòa hợp hoàn toàn HLA. Phương tiện, kỹ thuật: hồ sơ bệnh án, xét nghiệm định nhóm HLA bằng kỹ thuật PCR-SSO và định danh kháng thể Anti-HLA trên hệ thống Luminex theo quy trình tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương;

Xử lý số liệu: phần mềm thống kê SPSS 20.0, Excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1. Thống kê số ca ghép TBG đồng loài

Nhận xét: Trong giai đoạn 2014-2022, tổng số bệnh nhân ghép từ nguồn MNV không hòa hợp hoàn toàn HLA chiếm 30,1%; trong đó tỉ lệ ghép TBG từ MNV không hòa hợp hoàn toàn tăng nhanh ở giai đoạn 2020-2022.

Bảng 1. Phân bố kiểu ghép TBG đồng

loài theo nhóm bệnh lành tính và ác tính

Nhóm bệnh	Tổng	MNV hoà hợp hoàn toàn		MNV hoà hợp không hoàn toàn	
	n	n	%	n	%
Lành tính	51	45	88,2	6	11,8
Ác tính	125	78	62,4	47	37,6
Lơ xê mi cấp	89	53	59,6	36	40,4
Các bệnh ác tính khác	36	25	69,4	11	30,6

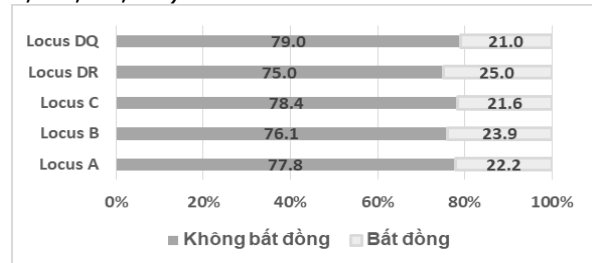
Nhận xét: Nhóm bệnh ác tính (Lơ xê mi cấp, U lympho, tăng sinh tủy ác tính CML/CMML/PMF, rối loạn sinh tủy) ghép TBG nguồn MNV hoà hợp không hoàn toàn chiếm tỉ lệ cao (47/125 ca, chiếm 37,6%), đặc biệt là ghép cho nhóm bệnh Lơ xê mi cấp.

3.2 Đặc điểm HLA trong ghép TBG đồng loài từ MNV

Bảng 2. Thống kê số locus bất đồng trong ghép TBG đồng loài (n=176)

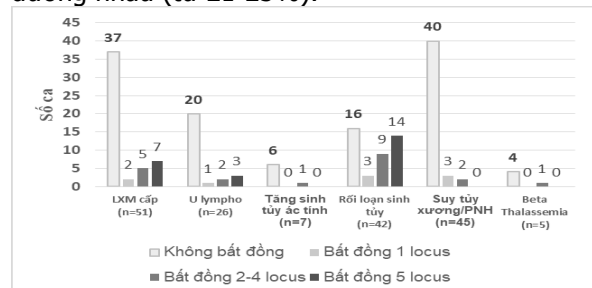
Hòa hợp hoàn toàn	Bất đồng 1 locus		Bất đồng 2-4 locus		Bất đồng 5 locus		Tổng n	
	n	%	n	%	n	%		
123	69,9	8	4,5	19	10,8	26	14,8	176

Nhận xét: Ghép TBG từ nguồn MNV bất đồng 5 locus chiếm tỉ lệ khá cao (14,8%) so với ghép bất đồng 1 locus và 2-4 locus (lần lượt là 4,5%; 10,8%).



Biểu đồ 2. Mức độ bất đồng của các locus trong ghép TBG đồng loài từ MNV

Nhận xét: Tỉ lệ có bất đồng của từng locus A, B, C, DR, DQ trong nhóm nghiên cứu là tương đương nhau (từ 21-25%).



Biểu đồ 3. Phân bố mức độ bất đồng HLA

trong ghép TBG đồng loài từ MNV giữa các nhóm bệnh lý (n=176)

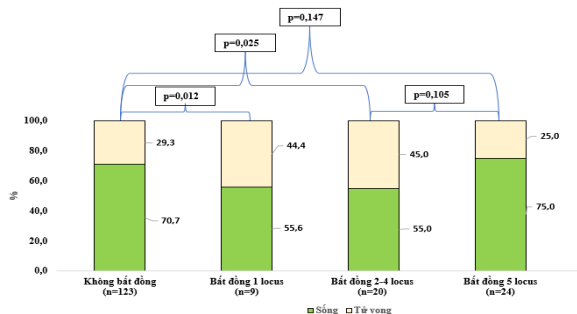
Nhận xét: Nhóm bệnh Lơ xê mi cấp và rối loạn sinh tủy có số lượng ghép TBG từ MNV bất đồng HLA cao nhất; trong đó nhóm ghép bất đồng 5 locus có số lượng ghép nhiều nhất.

3.3 Phân tích một số kết quả sau ghép từ các trường hợp ghép TBG từ MNV hòa hợp hoàn toàn và không hoàn toàn

Bảng 3. So sánh tỉ lệ tử vong sau ghép TBG đồng loài từ nguồn MNV giữa nhóm hòa hợp hoàn toàn và không hòa hợp hoàn toàn HLA (n=176)

	Ghép TBG hòa hợp hoàn toàn		Ghép TBG không hòa hợp hoàn toàn		OR	p
	n	%	n	%		
Sống	87	70,7	34	64,2	1,35	0,09
Tử vong	36	29,3	19	35,8		
Tổng	123	/	53	/		

Nhận xét: Trong các ca ghép TBG từ MNV, tỉ lệ tử vong với nhóm không hòa hợp hoàn toàn HLA chiếm 35,8%, cao hơn so với nhóm hòa hợp hoàn toàn HLA chiếm 29,3% và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05).



Biểu đồ 4. Thống kê tỉ lệ sống/tử vong sau ghép TBG đồng loài theo số lượng locus HLA bất đồng (n=176)

Nhận xét: Tỉ lệ sống sau ghép không bất đồng (70,7%) và bất đồng 5 locus (75,0%) cao nhất và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ sống của ghép bất đồng giữa 2-4 locus và 5 locus (55% và 75%) (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, số lượng ghép TBG từ MNV không hòa hợp hoàn toàn HLA tăng nhanh ở giai đoạn 2020-2022 (biểu đồ 1). Điều này phù hợp với nghiên cứu thống kê năm 2022 của Châu Âu, Mỹ, Trung Quốc, ghép haplotype đang tăng trong khi ghép MDR đang giảm trên toàn thế giới [1].

Tỉ lệ bất đồng locus A, B, C, DR, DQ gần như nhau (biểu đồ 2). Một phân tích của tác giả N.Flomenberg (2004) chỉ ra rằng sự bất đồng HLA A, B và DRB1 là yếu tố nguy cơ bệnh ghép chống chủ (GVHD) cấp mức độ nặng và tăng nguy cơ tử vong [3]. Sự bất đồng locus DQB1 không làm tăng đáng kể nguy cơ ghép chống chủ cấp và mãn tính, tỉ lệ tử vong chung và tái phát bệnh [5].

Theo thống kê, nhóm bệnh Lơ xê mi cấp và rối loạn sinh tủy có số ca ghép TBG không hòa hợp HLA hoàn toàn cao nhất; trong đó nhóm ghép bất đồng 5 locus có số lượng ghép nhiều nhất (biểu đồ 3). Thống kê kết quả sống/tử vong sau ghép, nhận thấy xu hướng tử vong của bệnh nhân ghép TBG không hòa hợp HLA hoàn toàn cao hơn nhóm hòa hợp HLA hoàn toàn tuy nhiên không khác biệt có ý nghĩa thống kê (35,8% và 29,3%, p=0,09) (bảng 3). Những bệnh nhân ghép đồng loài có sự bất đồng nhiều locus HLA tăng nguy cơ liên quan đến thất bại mọc mảnh ghép, quá trình phục hồi miễn dịch chậm, GVHD, và tỉ lệ tử vong [2]. Càng có nhiều locus bất đồng thì nguy cơ này càng tăng [6]. Một nghiên cứu khác của Scott R.Solomon năm 2020 so sánh 141 trường hợp ghép bất đồng 5-6 locus so với 67 trường hợp ghép bất đồng 1-4 locus (12 locus gồm locus A, B, C, DR, DQ và DP), nhận thấy không có sự khác biệt đáng kể về OS, DFS, NRM hoặc GVHD cấp tính giữa 2 nhóm này, tuy nhiên, nhóm bất đồng 1-4 locus có tỉ lệ tái phát cao hơn nhóm bất đồng 5-6 locus về mặt thống kê và có xu hướng tỉ lệ mắc GVHD mạn tính thấp hơn. Với trường hợp 10 locus (locus A, B, C, DR, DQ) khi phân tích cũng thấy điều tương tự [7].

Trong các ca ghép không hòa hợp HLA, kết quả thống kê cho thấy tỉ lệ sống sau ghép không bất đồng (70,7%) và bất đồng 5 locus (75,0%) cao nhất (biểu đồ 4). Đối với ghép bệnh máu ác tính, bất đồng một số locus HLA có thể đem lại hiệu ứng mảnh ghép chống tế bào ác tính giúp người bệnh hạn chế khả năng tái phát [2]. Nghiên cứu của N. Flomenberg lại chỉ ra rằng, sự không hòa hợp locus B và C có liên quan đến việc tăng đáng kể nguy cơ mắc aGVHD độ III-IV [3].

Kết quả nghiên cứu cho thấy xu hướng ứng dụng TBG đồng loài không hòa hợp hoàn toàn HLA trong ghép đang ngày càng tăng với những kết quả tương đối phù hợp. Tuy nhiên, nguy cơ thải ghép có thể sẽ tăng lên do sự bất đồng HLA cũng như các yếu tố bất lợi như ghép chống chủ cấp và mạn, hoặc bệnh nhân xuất hiện kháng thể chống HLA người hiến cũng cần cân nhắc

trước ghép.

V. KẾT LUẬN

- Ghép TBG không hoà hợp hoàn toàn HLA phổ biến hơn ở nhóm bệnh ác tính chiếm tỉ lệ 37,6% so với nhóm bệnh lành tính chiếm tỉ lệ 11,8% (trong đó Lơ xê mi cấp chiếm đa số);

- Ghép TBG từ nguồn MNV bất đồng 5 locus chiếm tỉ lệ cao nhất (14,8%) so với ghép bất đồng 1 locus và 2-4 locus (lần lượt là 4,5%; 10,8%); Tỉ lệ bất đồng locus A, B, C, DRB1, DQB1 là tương đương nhau (từ 21-25%).

- Tỉ lệ sống nói của nhóm hoà hợp hoàn toàn (70,7%) cao hơn nhóm hoà hợp không hoàn toàn (64,2%) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Trong đó, tỉ lệ sống cao nhất là nhóm ghép không bất đồng (70,7%) và bất đồng 5 locus (75,0%), nhóm bất đồng 1 locus và 2-4 locus (55,6% và 55,0%) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arnon Nagler et al.** (2022). In 2022, which is preferred: Haploidentical or cord transplant? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1): 64-73.
2. **Meerim Park 1, Jong Jin Seo** (2012). Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Bone Marrow Res. 2012;2012:680841. doi: 10.1155/2012/680841. Epub 2012 Oct 2.

3. **N. Flomenberg, L. A. Baxter-Lowe, D. Confer et al.** (2004). Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. Blood, 104 (7):1923-1930.
4. **Prof Alois Gratwohl, Marcelo C Pasquini, MD, Prof Mahmoud Aljurf, MD, Yoshiko Atsuta, MD, Helen Baldomero, BMS, Lydia Foeken, MD, et al.** (2015). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. Lancet Haematol, 2(3): 91-100.
5. **Ruxiu Tie, Tiansong Zhang, Bo Yang, Huarui Fu, Biqing Han, Jian Yu, Yamin Tan, and He Huang** (2017). Clinical implications of HLA locus mismatching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. Oncotarget 2017 Apr 18; 8(16): 27645-27660.
6. **Stephanie J Lee et al.** (2007). High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood, 110 (13): 4576-4583.
7. **Scott R. Solomon et al.** (2020). Class II HLA mismatch improves outcomes following haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. Blood Adv. 2020 Oct 27; 4(20): 5311-5321.

THỰC TRẠNG KIẾN THỨC VỀ CHĂM SÓC SỨC KHOẺ BAN ĐẦU, VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở NHÂN VIÊN Y TẾ TUYẾN CƠ SỞ TỈNH BÌNH DƯƠNG NĂM 2023

Nguyễn Hồng Chương*, Huỳnh Minh Chín*,
Lê Nguyễn Đăng Khoa*, Huỳnh Anh Phi*, Nguyễn Tường Quang**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chăm sóc sức khỏe ban đầu được chứng minh đạt hiệu quả cao trong giải quyết các nguyên nhân chính, yếu tố rủi ro cho sức khỏe, cũng như để xử lý những thách thức mới nổi có thể đe dọa sức khỏe trong tương lai. Ở Việt Nam, chăm sóc sức khỏe ban đầu gắn liền với y tế cơ sở và đội ngũ CSSKBĐ tại đây, vì vậy để làm tốt công tác chăm sóc sức khỏe ban đầu, trước hết CSSKBĐ cơ sở cần hiểu rõ bản chất của chăm sóc sức khỏe ban đầu. **Mục tiêu:** Mô tả thực trạng và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kiến thức chăm sóc sức khỏe ban đầu của

nhân viên y tế tuyến cơ sở tỉnh Bình Dương năm 2023.

Phương pháp nghiên cứu: Sử dụng thiết kế nghiên cứu cắt ngang mô tả. Nghiên cứu này thực hiện trên 240 NVYT của các trạm y tế trên địa bàn tỉnh Bình Dương với phương pháp chọn mẫu thuận tiện. **Kết quả:** Có 73,8% NVYT có kiến thức tốt, 15,8% NVYT có kiến thức trung bình, 10,4% NVYT có kiến thức kém về chăm sóc sức khỏe ban đầu. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chức vụ, trình độ, thời gian công tác và kiến thức chung về chăm sóc sức khỏe ban đầu: Nhân viên có kiến thức chung không tốt về chăm sóc sức khỏe ban đầu cao gấp 3,53 lần (KTC 95%: 1,53-9,09) so với quản lý. NVYT có trình độ cao đẳng, trung cấp có kiến thức chung không tốt về chăm sóc sức khỏe ban đầu cao gấp 1,98 lần (KTC 95%: 1,02-4,12) so với trình độ đại học, sau đại học. NVYT có thời gian công tác từ 5 năm trở xuống có kiến thức chung không tốt về chăm sóc sức khỏe ban đầu cao gấp 2,2 lần (KTC 95%: 1,15-4,19) so với NVYT có thời gian công tác trên 5 năm. **Kết luận:** Cần nâng cao kiến thức về CSSKBĐ cho y tế cơ sở trên quy

*Sở Y tế tỉnh Bình Dương

**Bệnh viện đa khoa Thống Nhất tỉnh Đồng Nai

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Minh Chín

Email: bschinkhnbvdt@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 21.3.2024

Ngày duyệt bài: 24.4.2024