

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

BỘ Y TẾ

-----o0o-----

NGUYỄN HÒA

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ KIỂU GEN CỦA *Chlamydia trachomatis* Ở
PHỤ NỮ VÔ SINH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG
(2020-2021)**

Chuyên ngành : Bệnh truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới

Mã số : 972 01 09

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI, 2023

Luận án được hoàn thành tại
VIỆN SỐ RÉT, KÝ SINH TRÙNG VÀ CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Hướng dẫn khoa học

- 1. PGS.TS. Vũ Văn Du**
- 2. PGS.TS. Đỗ Ngọc Ánh**

Phản biện 1: PGS.TS. Hoàng Vũ Hùng

Phản biện 2: PGS.TS. Đoàn Huy Hậu

Phản biện 3: PGS.TS. Lê Trần Anh

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện, họp tại Viện sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương vào hồi

.....giờ, ngàytháng.....năm.....

Có thể tìm đọc luận án tại:

- Thư viện quốc gia Việt Nam
- Thư viện Viện sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chlamydia trachomatis (CT) là vi khuẩn ký sinh nội bào, bắt màu gram âm. Vi khuẩn này ngoài khả năng gây bệnh ở đường tiết niệu, còn có thể gây bệnh đau mắt hột, viêm phổi ở trẻ em và người lớn suy giảm miễn dịch. Ở phụ nữ, nhiễm CT đường sinh dục thường không có triệu chứng hoặc triệu chứng thường nhẹ, không đặc hiệu nên việc chẩn đoán, điều trị thường không được quan tâm. Với người có biểu hiện lâm sàng, triệu chứng thường gặp là viêm cổ tử cung - nguyên nhân gây ra tăng tiết dịch âm đạo, đau bụng dưới, chảy máu và đái khó. Vi khuẩn này cũng có thể gây viêm tiểu khung, viêm vòi trứng, tắc ống dẫn trứng dẫn đến vô sinh (VS), chửa ngoài tử cung. Điều này xảy ra ở 10-15% phụ nữ nhiễm CT.

Dựa vào cấu trúc kháng nguyên màng tế bào mã hóa bởi gen *ompA*, CT được phân loại thành 19 kiểu gen gồm đặt tên là A, B/Ba, C, D/Da, E, F, G/Ga, H, I/Ia, J, K, L1, L2, L2a và L3. Các kiểu gen A-C chiếm ưu thế trong bệnh đau mắt hột, D-K chiếm ưu thế trong nhiễm khuẩn tiết niệu sinh dục và L1-L3 chiếm ưu thế trong bệnh hột xoài. Tần suất của các kiểu gen thay đổi theo giới tính, chủng tộc, hành vi tình dục và khu vực địa lý khác nhau.

Ở Việt Nam, chẩn đoán nhiễm CT ở người không được thực hiện thường xuyên và rất ít nghiên cứu phân tích kiểu gen của tác nhân này, nhất là trên đối tượng VS. Xuất phát từ các lý do trên, nghiên cứu này thực hiện nhằm các mục tiêu sau:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan tới tình trạng nhiễm *C. trachomatis* ở phụ nữ VS đến khám, điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (2020-2021).

2. Xác định kiểu gen của *C. trachomatis* phân lập được từ đối tượng nghiên cứu.

TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI VÀ TÍNH THỰC TIỄN CỦA LUẬN ÁN

1. Tính mới

- Nghiên cứu này là một trong số ít các công trình có tính hệ thống về tình trạng nhiễm CT và các yếu tố liên quan ở phụ nữ VS tại Việt Nam.

- Đây là một trong số các nghiên cứu mới ở Việt Nam về xác định các kiểu gen của CT phân lập từ bệnh nhân VS.

- Nghiên cứu này đã xác định được 9 kiểu gen khác nhau của CT ở bệnh nhân VS là B/Ba, D/Da, E, F, G/Ga, H, I/Ia, J, và K. Trong đó, kiểu gen E, Da/D và F là 3 kiểu gen chiếm tỷ lệ cao nhất.

2. Tính khoa học

- Nghiên cứu này đã sử dụng đồng thời các kỹ thuật, phương pháp kinh điển và hiện đại vào nghiên cứu.

- Để xác định tỷ lệ nhiễm CT ở nữ bệnh nhân VS, nghiên cứu đã sử dụng bộ sinh phẩm cobas® CT/NG dựa trên nguyên lý realtime PCR áp dụng cho hệ thống Cobas® 4800 của hãng Roche. Đây là bộ sinh phẩm được cấp IVD cho chẩn đoán lâm sàng với độ nhạy, độ đặc hiệu cao.

- Các kiểu gen được xác định bằng giải trình tự và so sánh trình tự gen *ompA* với ngân hàng gen. Các trình tự gen *ompA* của các kiểu gen được đăng ký và cấp mã số trên ngân hàng gen.

- Đề tài đã xác định được 9 kiểu gen khác nhau của CT, bao gồm B/Ba, D/Da, E, F, G/Ga, H, I/Ia, J, và K. Kết quả này bổ sung dữ liệu về kiểu gen của CT ở Việt Nam.

3. Tính thực tiễn

- Các kết quả thu được từ đề tài là cơ sở dữ liệu tham khảo trong nghiên cứu khoa học và giảng dạy, đồng thời cung cấp các căn cứ cho các nghiên cứu tiếp theo về nhiễm CT ở người tại Việt Nam.

- Nghiên cứu cung cấp các dữ liệu dịch tễ nhiễm CT ở phụ nữ VS. Các kết quả thu được làm cơ sở cho việc dự phòng, điều trị hiệu quả bệnh do CT gây ra.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 119 trang, trong đó: Đặt vấn đề (2 trang); Tổng quan tài liệu (30 trang); Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (28 trang); Kết quả nghiên cứu (33 trang); Bàn luận (32 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang); 6 bảng kết quả, 18 hình kết quả và 154 tài liệu tham khảo.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đặc điểm sinh học của *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis (CT) là vi khuẩn gram âm, ký sinh nội bào bắt buộc, thuộc bộ *Chlamydiales*, họ *Chlamydiaceae*. Đây là tác nhân gây bệnh lây truyền qua đường tình dục phổ biến nhất trên toàn thế giới. Chu kỳ phát triển của *Chlamydia* qua 2 thể khác nhau: thể cơ bản (EB: elementary body) và thể lưới (RB: reticulate body). Thể EB là thể lây nhiễm, thể RB là thể sinh sản của vi khuẩn. *Chlamydia* có sức chịu đựng kém, chúng dễ dàng bị tiêu diệt bởi sức nóng, tia cực tím và các chất sát khuẩn thông thường. Vì thế, vi khuẩn này phải bảo quản ở nhiệt độ âm sâu (-50°C đến -70°C). *Chlamydia* còn nhạy cảm với nhiều nhóm kháng sinh như penicillin, cephalosporin, tetracyclin, erythromycin, sulfonamid...

1.2. Nhiễm trùng sinh dục tiết niệu do *C. trachomatis*

CT có thể gây nhiều bệnh cảnh lâm sàng khác nhau như viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung và bệnh hột xoài, đau mắt hột, viêm phổi ở trẻ em và người lớn suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, nhiễm trùng sinh dục tiết niệu là bệnh phổ biến nhất.

Đặc điểm nhiễm trùng sinh dục tiết niệu do *C. trachomatis*

Biểu hiện do nhiễm CT đường sinh dục thường kín đáo hoặc không có triệu chứng (70%). Một số ít trường hợp nhiễm CT có thể gặp đái buốt, đái rắt, tiết dịch âm đạo, hoặc viêm phần phụ. CT cũng có thể gây viêm tiểu khung, chửa ngoài tử cung và VS; phụ nữ mang thai nhiễm CT có thể bị sảy thai, sinh non, thai chết lưu....

Tình hình nhiễm *C. trachomatis* đường sinh dục

CT là tác nhân gây bệnh lây truyền qua đường tình dục phổ biến nhất trên toàn thế giới. Nhiễm CT ngày càng có xu hướng gia tăng. Theo Tổ chức y tế thế giới (WHO), mỗi ngày có khoảng 1 triệu người nhiễm CT và 9,8% phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nhiễm CT. Đến năm 2020, trên thế giới đã có tới 129 triệu ca mắc CT và xu hướng ngày càng tăng

lên. Tỷ lệ nhiễm CT đường sinh dục rất dao động, thường < 5% ở cộng đồng nhưng > 10% ở những quần thể có nguy cơ cao.

Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm CT đường sinh dục nữ rất khác nhau: Nghiên cứu của Nguyễn Duy Ánh (2022) 9,62%, Phạm Mỹ Hoài và CS (2022) 3,3%, Nguyen và CS (2019) 6,0%, Nguyễn Thị Nhu và CS (2013) 8,38%, Phạm Văn Đức và CS (2009) 9,1%, Trần Đình Vinh và CS (2020) 15,6%, Lê Hồng Cẩm và CS (2001) 18,07%, Hồ Thị Mỹ Châu và CS (2018) 26%...

Các yếu liên quan đến nhiễm *C. trachomatis* sinh dục

Nhiễm CT thường xảy ra ở phụ nữ dưới 25 tuổi, bắt đầu QHTD sớm, QHTD với nhiều người, mắc bệnh LTQĐTD và có tiền sử viêm nhiễm âm đạo, cổ tử cung...

Chẩn đoán nhiễm *C. trachomatis* đường sinh dục – tiết niệu

Chẩn đoán nhiễm CT dựa vào các yếu tố dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng.

- Về dịch tễ: bệnh nhân có tiền sử phơi nhiễm với CT như có quan hệ tình dục hoặc bạn tình có dấu hiệu, triệu chứng bệnh.

- Về lâm sàng: có biểu hiện một số triệu chứng như viêm cổ tử cung, viêm niêm mạc tử cung, viêm tiểu khung, viêm niệu đạo, viêm trực tràng...

- Về cận lâm sàng: Hiện nay, thường dùng các xét nghiệm miễn dịch hoặc sinh học phân tử để chẩn đoán nhiễm CT. Phương pháp sinh học phân tử được Bộ Y tế chấp thuận là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán nhiễm CT tại quyết định số Quyết định số 5169/QĐ-BYT ngày 9 tháng 11 năm 2021.

Cần chẩn đoán phân biệt nhiễm với CT nhiễm trùng đường tiết niệu – sinh dục do *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* và các tác nhân không lây truyền qua đường tình dục.

1.3. Các kỹ thuật phát hiện nhiễm *C. trachomatis*

CT có thể được phát hiện bằng các kỹ thuật vi sinh vật học, miễn dịch học hay sinh học phân tử. Trong đó, kỹ thuật khuếch đại acid nucleic được CDC Hoa Kỳ khuyến cáo sử dụng để xét nghiệm chẩn đoán nhiễm CT do độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất. Xét nghiệm miễn dịch cũng được áp dụng trong chẩn đoán. Tuy nhiên, kỹ thuật này có độ nhạy độ đặc hiệu thấp hơn so với kỹ thuật khuếch đại acid nucleic.

1.4. Các kiểu gen của *C. trachomatis*

Hiện 19 kiểu gen của CT gồm A, B/Ba, C, D/Da, E, F, G/Ga, H, I/Ia, J, K, L1, L2, L2a và L3 đã được xác định. Các kiểu gen này đều liên quan đến thay đổi trên gen *ompA* của CT. Các kiểu gen A-C là nguyên nhân gây bệnh đau mắt hột, D-K gây nhiễm khuẩn tiết niệu sinh dục, L1-L3 gây bệnh hột xoài. Tần xuất của các kiểu gen của CT ở đường sinh dục thay đổi theo đối tượng nghiên cứu và khu vực địa lý. Ở các quốc gia phát triển, các kiểu gen D, E, F là nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm khuẩn cổ tử cung, âm đạo và niệu đạo do CT. D, E, F cũng là 3 kiểu gen chiếm ưu thế ở phụ nữ VS.

Ở Việt Nam, dữ liệu về các kiểu gen của CT rất ít. Nghiên cứu của Phạm Văn Bảng và CS (2011) trên 85 bệnh nhân nhiễm CT đường sinh dục có triệu chứng viêm sinh dục cho thấy, ba kiểu gen chiếm tỷ lệ cao nhất là D (29,4%), F (27,1%) và E (23,5%). Các kiểu gen G, H, J, K có tỷ lệ từ 3,5% đến 7,1%.

1.5. Vô sinh và mối liên quan với nhiễm CT

Vô sinh

Theo WHO, VS là tình trạng một cặp vợ chồng gần nhau, có quan hệ tình dục bình thường, không dùng bất cứ biện pháp tránh thai nào trong vòng 12 tháng nhưng không có khả năng có thai.

VS có thể được chia ra thành VS nam, VS nữ hoặc chưa rõ nguyên nhân. Hoặc theo tình trạng đã mang thai phân loại thành VS nguyên phát (VS I) và VS thứ phát (VS II).

Ước tính trên toàn thế giới có khoảng 48,5 đến 72,4 triệu cặp vợ chồng gặp vấn đề về sinh sản (VS). Ở đối tượng độ tuổi sinh đẻ (15-49), tỷ lệ VS chiếm khoảng 10-15%. Ở các nước phát triển, tỷ lệ VS dao động từ 3,5 đến 16,7% và ở các nước có thu nhập thấp 6,9 - 9,3%.

Tại Việt Nam, tỷ lệ VS ở các cặp vợ chồng trẻ vào khoảng 7,7%. Trong đó, VS nguyên phát là 3,9% và VS thứ phát là 3,8%.

Liên quan giữa nhiễm CT và vô sinh

Ở nam giới, CT có thể gây cản trở quá trình vận chuyển tinh trùng, thậm chí có khả năng gây ra những thay đổi trong quá trình sinh tinh, ảnh hưởng đến chất lượng và số lượng tinh trùng. Ở nữ giới, nhiễm khuẩn vùng khung chậu là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất gây VS, đặc biệt là VS do ống dẫn trứng (ODT). CT có thể di chuyển ngược dòng ảnh hưởng tới tử cung, ODT, buồng trứng gây ra các biến chứng nghiêm trọng như làm ODT bị dính, ứ đọng chất nhầy tại lòng ODT, hoặc gây dính tắc, ứ nước gây cản trở quá trình trứng gặp tinh trùng.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm và phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan tới tình trạng nhiễm *C. trachomatis* ở phụ nữ VS đến khám, điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (2020-2021).

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Phụ nữ VS có độ tuổi 19-52 đến khám và điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian từ 2020-2021.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Là phụ nữ đến khám và điều trị VS tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian nghiên cứu; Tự nguyện tham gia nghiên cứu và đồng ý cung cấp thông tin.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Phụ nữ bất thường về tâm thần kinh hoặc mắc các bệnh lý nội ngoại khoa cấp tính hoặc nhiễm HIV/AIDS; Đang hành kinh, rong kinh, rong huyết; Dùng thuốc hoặc thực rửa âm đạo trong vòng 1 tuần trước thời điểm nghiên cứu.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu: từ 1/2020 đến 12/2021

2.1.4. Thiết kế và cỡ mẫu nghiên cứu

2.1.4.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

2.1.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- **Cỡ mẫu nghiên cứu:**

119 phụ nữ VS từ 19 đến 52 tuổi nhiễm CT được mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Số lượng phụ nữ VS này được tính toán theo công thức:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

+ n: Số phụ nữ bị VS;

+ $Z_{1-\alpha/2}^2$: giá trị được tính dựa trên mức ý nghĩa thống kê, $Z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96$ nếu mức ý nghĩa thống kê là 5%;

+ p: Tỷ lệ gặp một triệu chứng cơ năng thường gặp, tham khảo tỷ lệ xuất hiện triệu chứng dịch tiết dịch âm đạo bất thường $p = 0,885$ ($p = 88,5\%$) ở phụ nữ nhiễm CT tại Bệnh viện phụ sản - nhi Đà Nẵng trong nghiên cứu của Trần Đình Vinh và CS (2020).

+ d: mức sai số tuyệt đối chấp nhận. Lấy $d = 0,06$.

Thay vào công thức trên, tính toán được $n = 109$. Trên thực tế, 119 phụ nữ VS nhiễm CT đã được mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Để có được 119 phụ nữ VS nhiễm CT, **tổng số 761 bệnh nhân nữ đến khám và điều trị VS** tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 1/2020 đến 12/2021 đã được đưa vào nghiên cứu.

- **Chọn mẫu nghiên cứu:** Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Cụ thể, trong thời gian nghiên cứu từ 1/2020 đến 12/2021, những phụ nữ VS đến khám và điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương được khám và sàng lọc. Những người đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn được khám lâm sàng, lấy dịch phết cổ tử cung để xét nghiệm CT và phỏng vấn thu thập thông tin.

2.1.5. Nội dung nghiên cứu

- Xác định tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS.
- Mô tả đặc điểm lâm sàng nhiễm CT ở phụ nữ VS.
- Mô tả đặc điểm cận lâm sàng nhiễm CT đường sinh dục
- Phân tích một số yếu tố liên quan với nhiễm CT đường sinh dục phụ nữ VS.

2.1.6. Các biến số trong nghiên cứu

Các biến số nghiên cứu bao gồm: Tuổi đối tượng, nhóm tuổi, nghề nghiệp, dân tộc, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân, tuổi kết hôn, tuổi có thai lần đầu, số lần mang thai, số lần sinh, số con còn sống, QHTD trước hôn nhân, số người đã từng QHTD, tiền sử nạo phá thai, tiền sử sảy thai, tiền sử viêm âm đạo, sinh dục, loại VS, thời gian bị VS, tăng tiết dịch âm đạo, đau bụng dưới, viêm âm đạo, viêm cổ tử cung, ngứa sinh dục, ra máu bất thường ngoài kỳ kinh, nóng rát âm đạo, đái rắt, đái buốt, giảm khoái cảm tình dục, đau bụng ngoài kỳ kinh, sốt...

2.1.7. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.1.7.1. Kỹ thuật điều tra thông tin của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu được giải thích mục đích, quyền lợi khi tham gia nghiên cứu và cách thức trả lời các câu hỏi. Sau khi xác nhận đồng ý tham gia nghiên cứu và trả lời các câu hỏi trong phiếu điều tra, người bệnh được hướng dẫn các bước tiếp theo trong lộ trình điều trị VS của Bệnh viện.

2.1.7.2. Kỹ thuật khám phụ khoa và thu thập mẫu dịch phết cổ tử cung

Phụ nữ VS đủ các tiêu chuẩn lựa chọn được giải thích, khám lâm sàng, lấy bệnh phẩm dịch phết cổ tử cung bởi bác sĩ chuyên khoa phụ sản hoặc nữ hộ sinh/kỹ thuật viên theo quy trình chuẩn do BV Phụ sản Trung ương ban hành.

2.1.7.3. Xác định nhiễm *C. trachomatis* trong dịch phết cổ tử cung

Mẫu dịch phết cổ tử cung được xác định nhiễm CT bằng bộ sinh phẩm Cobas 4800® CT/NG Test trên hệ thống Cobas® 4800 dựa trên nguyên lý realtime PCR theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

2.1.7.4. Các kỹ thuật vi sinh

Thực hiện theo các hướng dẫn của Bộ Y tế và các quy trình chuẩn do Bệnh viện Phụ sản Trung ương xây dựng.

2.1.7.4. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh

Bao gồm kỹ thuật siêu âm ổ bụng, siêu âm sản phụ khoa, kỹ thuật chụp tử cung vòi tử cung. Các kỹ thuật này thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Y tế và quy trình chuẩn do Bệnh viện Phụ sản Trung ương xây dựng.

2.1.7.5. Lưu trữ và bảo quản mẫu nghiên cứu

Mẫu dịch phết cổ tử cung trong dung dịch bảo quản mẫu Cobas® PCR Media (Roch) được dán nhãn mã số và ghi các thông tin cần thiết gồm: ngày giờ lấy mẫu, tên, tuổi và được lưu trữ ở -20°C.

2.2. Đối tượng, thời gian, địa điểm và phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2: Xác định kiểu gen của *C. trachomatis* phân lập được từ đối tượng nghiên cứu.

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Đối tượng nghiên cứu:** Phụ nữ VS nhiễm CT là đối tượng của mục tiêu 1 và vi khuẩn CT.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn mẫu xác định kiểu gen:** Mẫu bệnh phẩm nhiễm CT có sản phẩm PCR cho duy nhất 1 band rõ nét, kích thước 1100bp, trình tự thu được có chất lượng tốt.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Học viện Quân y.

2.2.3. Thời gian thực hiện: từ 1/2020 đến 12/2022

2.2.4. Thiết kế và cỡ mẫu nghiên cứu

2.2.4.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả ngang có phân tích

2.2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Gồm 81 mẫu có trình tự tốt thu từ 119 mẫu được phân tích.

- Phương pháp chọn mẫu: Trong số 119 mẫu dịch phết cổ tử cung dương tính CT, chỉ 81 mẫu thu được trình tự tốt đủ điều kiện để phân tích kiểu gen.

2.2.5. Nội dung nghiên cứu

- Xác định tần suất các kiểu gen của CT phân lập từ đối tượng nghiên cứu.

- Xác định tỷ lệ tương đồng nucleotide của các kiểu gen CT phân lập từ đối tượng nghiên cứu với dữ liệu trên ngân hàng gen.

- Xây dựng cả phả hệ và phân tích đặc điểm đa hình gen *ompA* của CT.

- Phân tích mối liên quan giữa kiểu gen của CT và một số đặc điểm của đối tượng.

2.2.6. Các biến số trong nghiên cứu: Kiểu gen của CT, số nucleotide sai khác, thay đổi nucleotide tại một vị trí trên chuỗi nucleotide, loại thay đổi axit amin.

2.2.7. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.2.7.1. Kỹ thuật tách chiết và kiểm tra nồng độ ADN

ADN mẫu dịch phết cổ tử cung được tách chiết bằng bộ sinh phẩm QiAamp® DNA mini kit (QIAGEN, Code 51304, Đức). ADN thu được được bảo quản ở -20°C cho tới khi thực hiện các phân tích tiếp theo.

2.2.7.2. Khuếch đại gen *ompA* của CT bằng phản ứng semi-nested PCR

Trong nghiên cứu này, để tăng độ nhạy của phản ứng khuếch đại gen *ompA*, kỹ thuật PCR bán lồng (semi-nested PCR) đã được sử dụng theo mô tả trong một nghiên cứu trước được thực hiện bởi Beni và CS (2010).

2.2.7.3. Kỹ thuật giải trình tự gen

Sản phẩm PCR vòng 2 có chất lượng tốt được gửi tới hãng First BASE Laboratories Sdn Bhd service (Kembangan 43300, Selangor, Malaysia) để tinh sạch và giải trình tự bằng 5 môi: PCTM3 (5'-TCC TTG CAA GCT CTG CCT GTG GGG AAT CCT-3'), CT5 (5'-ATT TAC GTG AGC AGC TCT CTC AT-3'), CT3 (5'-ACT TTG TTT TCG ACC GTG TTT TG-3'), CT4 (5'-GAT TGA GCG TAT TGG AAA GAA

GC-3') và môi tự thiết kế CT789 (5'-TGC CTC TAT TGA TTA CCA TG-3'). Trình tự gen *ompA* được ghép, nối các trình tự thu được của 5 môi bằng các công cụ tin sinh. Sau đó, trình tự gen *ompA* thu được được so sánh với các trình tự tham chiếu trên ngân hàng gen sử dụng công cụ BLAST để xác định các kiểu gen và đa hình gen của CT.

2.3. Nhập số liệu, phân tích và xử lý số liệu thống kê

- Các kết quả nghiên cứu được mã hóa, phân tích, xử lý bằng phần mềm IBM SPSS 20.0. Các biến số tính toán thành các tỷ lệ phần trăm và/hoặc giá trị trung bình. Các yếu tố liên quan được xác định thông qua phân tích giá trị p , tỷ suất chênh OR và 95%CI. Giá trị $p < 0,05$ được xác định có ý nghĩa thống kê.

- Trình tự gen *ompA* của CT được phân tích, chỉnh sửa bằng các phần mềm tin sinh học Mega 7.0.9, Bioedit 7.2.5 và so sánh với dữ liệu trên ngân hàng gen sử dụng công cụ BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) để xác định kiểu gen. Các trình tự gen *ompA* tham chiếu gồm: DQ064280 (kiểu gen B); X62919 (kiểu gen D); X52557 (kiểu gen E); X52080 (kiểu gen F); CP001888 (kiểu gen G); X16007 (kiểu gen H); DQ116397 (kiểu gen Ia); JN795432 (kiểu gen J); JN795430 (kiểu gen K). Cây phả hệ được xây dựng bằng phần mềm Mega 7.0.9, với hệ số bootstrap là 1.000 lần lặp lại. Trình tự *ompA* của *Chlamydia caviae* (KY777669.1) được sử dụng làm tham chiếu ngoại loài.

2.4. Sai số và loại trừ sai số

Số liệu được ghi chép cẩn thận, tỷ mỉ, chính xác và được làm sạch trước khi nhập liệu. Cán bác sĩ khám bệnh được tập huấn và hiểu rõ quy trình kỹ thuật lấy mẫu, yêu cầu đối với mẫu. Mẫu sau khi lấy được chuyển ngay tới khoa vi sinh để xét nghiệm trên hệ thống tự động Cobas® 4800. Những mẫu bệnh phẩm dương tính được lưu trữ và bảo quản cẩn thận. Phản ứng PCR được kiểm soát bằng chứng âm và chứng dương.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương theo Quyết định số 221/QĐ-PTSW ngày 05/03/2020 và Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương theo Quyết định số 182/QĐ-VSR ngày 24/02/2020. Quá trình khám lâm sàng cho bệnh nhân được thực hiện trong 1 phòng kín với tối thiểu 2 nhân viên y tế. Tất cả những người tham gia được thông báo lợi ích, mục đích của nghiên cứu. Thông tin về tình trạng bệnh, thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật và chỉ được sử dụng vào mục đích nghiên cứu.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của 761 phụ nữ VS được sàng lọc nhiễm *Chlamydia trachomatis*

Đa phần (70,96%) phụ nữ đến điều trị VS tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương có tuổi trên 25, tuổi trung bình là $29,29 \pm 5,95$ (từ 19 đến 52 tuổi). 93,96% là người dân tộc Kinh, chỉ 46 (6,04%) phụ nữ VS là người dân tộc thiểu số. Phụ nữ VS là công chức, viên chức và hành nghề kinh doanh buôn bán chiếm tỷ lệ cao nhất (28,12% và 28,65%). Hầu hết phụ nữ VS có trình độ học vấn từ THPT trở lên (89,62%).

Bảng 3.1. Đặc điểm tiền sử sản phụ khoa của đối tượng nghiên cứu (n = 761)

Tiền sử		Số lượng	Tỷ lệ %
Viêm âm đạo, cổ tử cung	Đã mắc	283	37,19
	Chưa mắc	478	62,81
Đã từng mổ đẻ	Đã từng	62	8,15
	Chưa từng	699	91,85
Phẫu thuật ở âm đạo, vùng bụng, chậu	Đã từng	127	16,69
	Chưa từng	634	83,31
Nạo hút thai	Đã từng	181	23,78
	Chưa từng	580	76,22
Sảy thai	Đã từng	208	27,33
	Chưa từng	553	72,67
Chữa ngoài tử cung	Đã từng	27	3,55
	Chưa từng	734	96,45
Số người QHTD	Chỉ với 1 người	562	73,85
	Nhiều hơn 1 người	199	26,15
Bạn đời/bạn tình đã từng mắc STDs	Có	12	1,58
	Không/không rõ	749	98,42

37,19% phụ nữ VS đã từng bị viêm âm đạo, cổ tử cung; 8,15% đã từng mổ đẻ và 27,33% đã từng sảy thai; 16,69% có tiền sử phẫu thuật vùng bụng dưới, khung chậu; 23,78% đã từng nạo hút thai; 3,55% có tiền sử chữa ngoài tử cung. 26,15% QHTD với nhiều hơn 1 người; 1,58% có chồng/bạn tình đã từng mắc bệnh LTQĐTD.

Tuổi có kinh nguyệt trung bình của phụ nữ VS là $14,31 \pm 1,54$, sớm nhất là 10, muộn nhất là 21 tuổi. Tuổi QHTD lần đầu trung bình là $21,74 \pm 3,64$, thấp nhất là 15, cao nhất 37. Tuổi kết hôn trung bình là $23,73 \pm 4,06$, thấp nhất là 16 và cao nhất là 44.

Bảng 3.2. Đặc điểm về QHTD và tuổi kết hôn của đối tượng nghiên cứu (n = 761)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi QHTD lần đầu	Trước 18 tuổi	154	20,24
	Sau 18 tuổi	607	79,76
Thời điểm QHTD lần đầu	Trước khi kết hôn	443	58,21
	Sau khi kết hôn	318	41,79
Số người QHTD	Nhiều hơn 1 người	199	26,15
	Chỉ một người	562	73,85
Tuổi kết hôn	Trước 22 tuổi	233	30,62
	Sau 22 tuổi	528	69,38

20,24% phụ nữ VS QHTD lần đầu trước 18 tuổi, 58,21% QHTD trước hôn nhân, 26,15% QHTD với nhiều hơn 1 người và 30,62% kết hôn ở độ tuổi trước 22.

Bảng 3.3. Loại VS, thời gian VS của đối tượng nghiên cứu (n = 761)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Loại VS	VS nguyên phát	382	50,20
	VS thứ phát	379	49,80
Thời gian VS	Dưới 2 năm	478	62,81
	Từ 2 đến 5 năm	237	31,14
	Trên 5 năm	46	6,04

Trong số 761 nữ bệnh nhân VS, 50,2% bị VS nguyên phát và 49,8% VS thứ phát. Đa phần (62,81%) bệnh nhân đi khám và điều trị VS trong 2 năm đầu phát hiện VS.

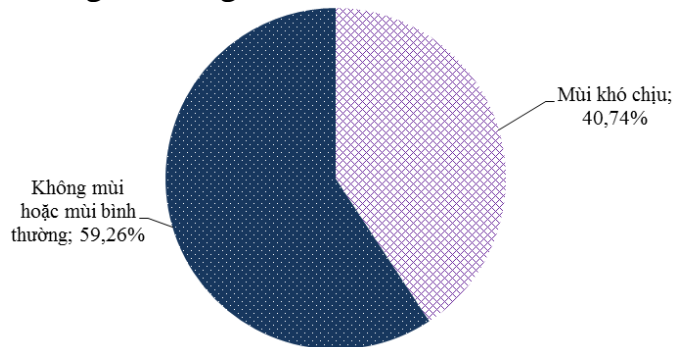
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan nhiễm CT đường sinh dục phụ nữ VS đến khám, điều trị tại BV Phụ sản Trung ương

3.2.1. Tỷ lệ nhiễm CT đường sinh dục phụ nữ VS

Trong số 761 bệnh nhân được xét nghiệm, có 119 bệnh nhân dương tính với CT. Tỷ lệ nhiễm CT là 15,6%.

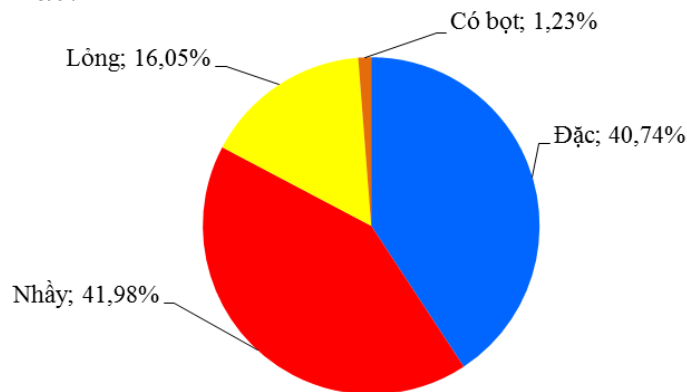
3.2.2. Đặc điểm lâm sàng nhiễm CT sinh dục phụ nữ VS

Ở những phụ nữ VS nhiễm CT, 67,22% có tiết dịch âm đạo. Tỷ lệ có ngứa sinh dục, nóng rát âm đạo, đái khó và giảm khoái cảm khi QHTD dao động từ 15,13 đến 21,01%. 5,88% có ra máu bất thường ở đường sinh dục.



Hình 3.1. Thay đổi mùi khí hư ở phụ nữ VS nhiễm CT (n = 81)

Trong số 81 phụ nữ VS có thông tin về mùi khí hư, 33 người (40,74%) xuất hiện mùi khó chịu, còn lại (59,26%) không mùi hoặc mùi không thay đổi. Khí hư của phụ nữ VS nhiễm CT đa phần có màu trắng đục (76,54%), tiếp theo là màu vàng xanh (18,52%) và không màu (4,94%). Không có phụ nữ VS nhiễm CT nào xuất hiện khí hư màu nâu hay màu bất thường khác.



Hình 3.2. Tính chất khí hư ở bệnh nhân VS CT (n = 81)

Phụ nữ VS nhiễm CT đa phần có khí hư nhầy (41,98%) và đặc (40,74%).

75,63% và 80,67% phụ nữ VS nhiễm CT có viêm âm đạo và viêm cổ tử cung.

Đau bụng dưới ngoài kỳ kinh (40,34%) và viêm họng (31,93%) là các triệu chứng toàn thân gặp nhiều nhất. Sốt, viêm khớp và đau mắt dao động từ 5,88% đến 7,56%.

Bảng 3.4. Sự khác biệt về tần suất xuất hiện một số triệu chứng giữa phụ nữ VS nhiễm và không nhiễm CT (n = 761)

Triệu chứng lâm sàng	Nhiễm CT (n = 119)		Không nhiễm CT (n = 642)		p
	n	%	n	%	
Tăng tiết dịch âm đạo	80	67,22	338	52,65	0,003

Ngứa sinh dục	25	21,01	66	10,28	0,001
Ra máu bất thường ở đường sinh dục dưới	7	5,88	2	0,31	< 0,001
Nóng rát âm đạo	18	15,13	13	2,02	< 0,001
Đái dắt, đái buốt, đái khó	18	15,13	13	2,02	< 0,001
Giảm khoái cảm QHTD	20	16,81	25	3,89	< 0,001
Viêm âm đạo	90	75,63	202	31,46	< 0,001
Viêm cổ tử cung	96	80,67	104	16,20	< 0,001
Đau bụng dưới ngoài kỳ kinh	48	40,34	64	9,97	< 0,001
Sốt	9	7,56	1	0,16	< 0,001
Viêm khớp	7	5,88	0	0	-
Đau mắt	9	7,56	0	0	-
Viêm họng	38	31,93	4	0,62	< 0,001

Ở phụ nữ VS nhiễm CT, tỷ lệ gặp các triệu chứng lâm sàng đều cao hơn so với tỷ lệ gặp ở phụ nữ VS không nhiễm CT, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.3. Đặc điểm cận lâm sàng của phụ nữ VS nhiễm CT

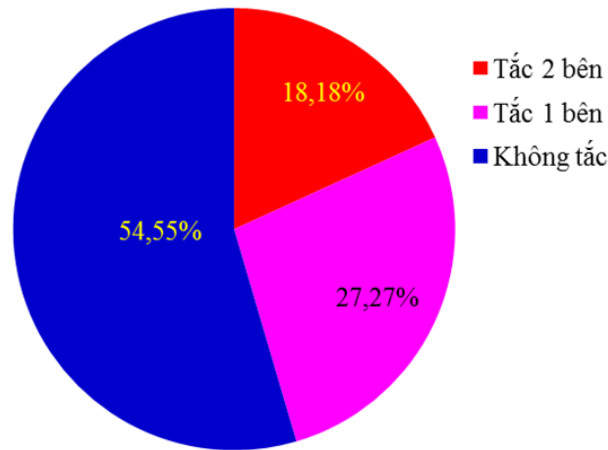
Ở phụ nữ VS nhiễm CT, có 5 người đồng nhiễm vi rút viêm gan B. Không bệnh nhân nào nhiễm lậu, giang mai, trùng roi.

Bảng 3.5. Tỷ lệ nhiễm 1 số nhóm vi khuẩn ở âm đạo phụ nữ VS nhiễm CT (n = 105)

Tác nhân	Số dương tính	Tỷ lệ %
Trực khuẩn gram (+)	79	75,24
Cầu khuẩn gram (+)	24	22,86
Trực khuẩn gram (-)	69	65,71
Nấm men <i>Candida</i>	9	8,57
Đồng nhiễm trực khuẩn gram (+) và cầu khuẩn gram (+)	13	12,38
Đồng nhiễm trực khuẩn gram (+) và trực khuẩn gram (-)	46	43,81
Đồng nhiễm trực khuẩn gram (+) và nấm <i>Candida</i>	7	6,67
Đồng nhiễm cầu khuẩn gram (+) và trực khuẩn gram (-)	17	16,19
Đồng nhiễm cầu khuẩn gram (+) và nấm <i>Candida</i>	2	1,90
Đồng nhiễm nấm <i>Candida</i> và trực khuẩn gram (-)	3	2,86
Nhiễm ít nhất 1 loại vi sinh vật	105	100

100% phụ nữ VS nhiễm CT đồng nhiễm với ít nhất 1 trong số các tác nhân trực khuẩn gram (+), hoặc cầu khuẩn gram (+), hoặc trực khuẩn gram (-) hoặc nấm *Candida*. Trong đó, đồng nhiễm nhiều nhất với trực khuẩn gram (+) (75,24%), tiếp theo là trực khuẩn gram (-) (65,71%), cầu khuẩn gram (+) (22,86%) và nấm *Candida* (8,57%).

Xét nghiệm còn cho thấy, 2/31 (6,45%) bệnh nhân có bất thường trên phiến đồ tế bào cổ tử cung; 4/5 bệnh nhân được xét nghiệm dương tính với HPV.



Hình 3.3. Tần suất tắc ODT ở phụ nữ VS nhiễm CT (n = 33)

Trong số 33 phụ nữ VS nhiễm CT được chụp tử cung vòi trứng, 9 có tắc 1 bên (27,27%), 6 tắc cả 2 bên (18,18%) và 18 (54,55%) không tắc bên nào.

Kết quả siêu âm 119 phụ nữ VS nhiễm CT cho thấy, 45 người có bất thường ở tử cung, phần phụ, chiếm 37,82%. Các bất thường thường gặp trên siêu âm là buồng trứng đa nang, khối bất thường ở tử cung và hình ảnh ứ dịch ODT.

3.2.4. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm CT đường sinh dục phụ nữ VS

* Liên quan giữa một số đặc điểm nhân khẩu học với tình trạng nhiễm CT

Kết quả phân tích cho thấy, không có mối liên quan giữa độ tuổi, nghề nghiệp và trình độ học vấn với tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS.

* Liên quan giữa một số yếu tố tiền sử với tình trạng nhiễm CT

Bảng 3.6. Liên quan giữa một số yếu tố tiền sử sản phụ khoa với tình trạng nhiễm CT ở phụ nữ VS (n = 761)

Yếu tố tiền sử		Tình trạng nhiễm CT		p	OR (95% CI)
		Dương tính	Âm tính		
Tiền sử viêm âm đạo, cổ tử cung	Có	81	202	< 0,0001	4,64 (3,05 - 7,07)
	Không	38	440		
Tiền sử nạo hút thai	Có	36	145	0,0725	1,49 (0,96-2,29)
	Không	83	497		
Tiền sử sảy thai	Có	33	175	0,9154	1,02 (0,66 - 1,59)
	Không	86	467		
Tiền sử chữa ngoài tử cung	Có	8	19	0,042	2,36 (1,01-5,53)
	Không	111	623		
Phẫu thuật vùng bụng dưới, khung chậu	Có	28	99	0,0307	1,69 (1,05 - 2,71)
	Không	91	543		

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy, có mối liên quan giữa tiền sử viêm âm đạo, chữa ngoài tử cung và phẫu thuật vùng bụng dưới, khung chậu với tình trạng nhiễm CT. Không thấy mối liên quan giữa tiền sử nạo hút thai và sảy thai với nhiễm.

Tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS có bạn đời/bạn tình đã từng mắc bệnh LTQĐTD cao gấp 5,63 lần (95%CI: 1,78 – 17,76) so với ở phụ nữ VS không có bạn tình mắc bệnh này, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,0032).

Bảng 3.7. Liên quan giữa một số đặc điểm về QHTD với tình trạng nhiễm CT ở phụ nữ VS

Đặc điểm	Tình trạng nhiễm CT		<i>p</i>	OR (95% CI)
	Dương tính	Âm tính		
Tuổi QHTD lần đầu				
Trước 18 tuổi	45	109	< 0,0001	2,97 (1,95 - 4,54)
Sau 18 tuổi	74	533		
Thời điểm QHTD lần đầu				
Trước khi kết hôn	83	360	0,0059	1,81 (1,19 - 2,75)
Sau khi kết hôn	36	282		
Số người QHTD				
Nhiều hơn một người	45	154	0,0018	1,93 (1,28 - 2,91)
Chỉ một người	74	488		
Tổng	119	642		

Tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS QHTD lần đầu trước 18 tuổi cao gấp 2,97 lần (95%CI: 1,95 - 4,54) so với phụ nữ VS QHTD sau 18 tuổi ($p < 0,0001$). Tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS QHTD trước hôn nhân cao gấp 1,81 lần (95%CI: 1,19 - 2,75) so với phụ nữ VS bắt đầu QHTD sau hôn nhân ($p < 0,05$). Tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS QHTD với nhiều hơn một người cao gấp 1,93 lần (95%CI: 1,28 - 2,91) so với phụ nữ VS chỉ QHTD với một người ($p < 0,05$).

Bảng 3.8. Liên quan tuổi kết hôn với tình trạng nhiễm CT ở phụ nữ VS

Tuổi kết hôn	Tình trạng nhiễm CT		<i>p</i>	OR (95% CI)
	Dương tính	Âm tính		
Trước 22 tuổi (< 22 tuổi)	51	182	0,0018	1,90 (1,27 - 2,83)
Sau 22 tuổi (≥ 22 tuổi)	68	460		
Tổng	119	642		

Tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS kết hôn trước 22 tuổi cao gấp 1,90 lần (95%CI: 1,27 - 2,83) so với ở phụ nữ VS kết hôn sau 22 tuổi, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

* Liên quan giữa kiểu VS, thời gian mắc VS với tình trạng nhiễm CT

Bảng 3.9. Liên quan giữa loại VS với tình trạng nhiễm CT ở phụ nữ VS

Loại VS	Tình trạng nhiễm CT		<i>p</i>	OR (95% CI)
	Dương tính	Âm tính		
Nguyên phát	57	325	0,58	0,9 (0,61-1,33)
Thứ phát	62	317		
Tổng	119	642		

Kết quả phân tích đơn biến chỉ ra rằng, không có mối liên quan giữa kiểu VS và tình trạng nhiễm CT ($p > 0,05$).

Nhiễm CT ở phụ nữ VS không liên quan với thời gian phát hiện VS.

* Liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng với tình trạng nhiễm *C. trachomatis* ở phụ nữ VS

Bảng 3.10. Liên quan giữa viêm âm đạo, cổ tử cung, đau bụng dưới với tình trạng nhiễm CT ở phụ nữ VS (n = 761)

Viêm âm đạo, cổ tử cung	Tình trạng nhiễm CT		p	OR (95% CI)
	Dương tính	Âm tính		
Tăng tiết dịch âm đạo				
Có	80	338	0,003	1,84 (1,22 – 2,79)
Không	39	304		
Viêm âm đạo				
Có	90	202	< 0,0001	6,76 (4,31 - 10,61)
Không	29	440		
Viêm cổ tử cung				
Có	96	104	< 0,0001	21,59 (13,08 – 35,64)
Không	23	538		
Đau bụng dưới				
Có	48	64	< 0,001	6,11 (3,90-9,56)
Không	71	578		
Tổng	119	642		

Tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS có biểu hiện tăng tiết dịch âm đạo, viêm âm đạo và viêm cổ tử cung cao gấp 1,84 lần (95%CI: 1,22-2,79), 6,76 lần (95%CI: 4,31 - 10,61) và 21,59 lần (95%CI: 13,08 – 35,64) so với ở phụ nữ VS không có các biểu hiện này, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS có đau bụng dưới cao gấp 6,11 lần (95%CI: 0,61-1,33) so với ở phụ nữ VS không có biểu hiện này ($p < 0,05$).

Kết quả phân tích đơn biến còn cho thấy, ở phụ nữ VS có tác ODT, tỷ lệ nhiễm CT cao gấp 1,91 lần (95%CI: 0,93 - 3,94) so với ở phụ nữ VS không có tác ODT nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Kết quả phân tích đa biến liên quan giữa một số yếu tố với tình trạng nhiễm CT ở phụ nữ VS

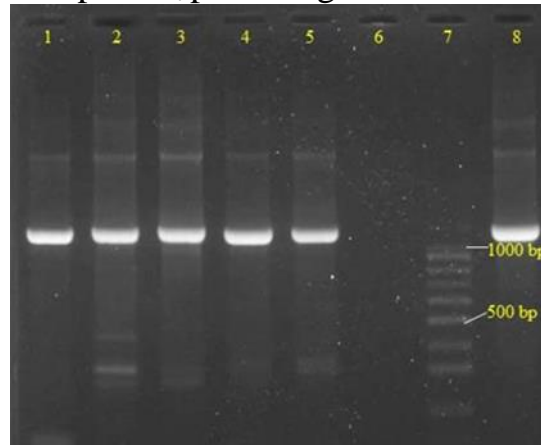
Yếu tố phân tích	OR (95%CI)	p
Tiền sử viêm âm đạo, cổ tử cung	1,59 (0,91-2,78)	0,106
Tiền sử chữa ngoài tử cung	3,03 (1,03-8,91)	0,043
Tiền sử phẫu thuật vùng bụng dưới, khung chậu	1,16 (0,61-2,22)	0,646
Bạn đời/bạn tình mắc STDs	1,61 (0,35-7,49)	0,546
Tuổi QHTD lần đầu (trước 18 tuổi)	2,47 (1,29-4,73)	0,007
Thời điểm quan hệ tình dục (trước hôn nhân)	1,22 (0,66-2,23)	0,527
QHTD với nhiều hơn 1 người	1,93 (1,05-3,57)	0,035
Kết hôn trước 22 tuổi	0,98 (0,54-1,77)	0,979
Tăng tiết dịch âm đạo	2,58 (1,38-4,81)	0,003
Viêm âm đạo	1,81 (0,91-3,60)	0,092
Viêm cổ tử cung	20,09 (10,08-40,03)	< 0,001
Đau bụng dưới	5,61 (3,06-10,31)	< 0,001

Kết quả phân tích đa biến cho thấy, các yếu tố như tiền sử chữa ngoài tử cung, QHTD trước 18 tuổi, QHTD với nhiều người, tăng tiết dịch âm đạo, viêm cổ tử cung và đau bụng dưới có liên quan với tình trạng nhiễm CT ở phụ nữ VS.

3.2. Kiểu gen của *C. trachomatis* phân lập được ở đối tượng nghiên cứu

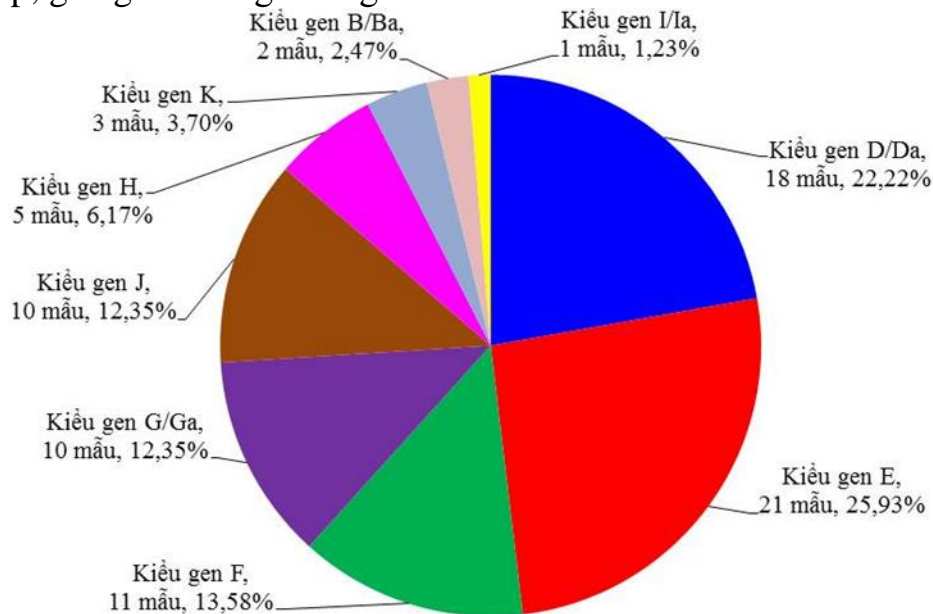
3.2.1. Kết quả xác định các kiểu gen và phân tích đa hình gen *ompA*

Chín mươi trong số 119 mẫu có kết quả PCR2 chất lượng tốt được gửi giải trình tự (Hình 3.4). Kết quả 81 mẫu thu được trình tự tốt, rõ ràng, đủ điều kiện để phân tích kiểu gen. Không có mẫu nào nhiễm phối hợp 2 kiểu gen.



Hình 3.4. Sản phẩm vòng 2 phản ứng PCR lồng khuếch đại gen *ompA* của CT từ mẫu dịch phết cổ tử cung

Trong Hình 3.4, giếng 1-5: sản phẩm khuếch đại gen *ompA* của các mẫu dịch phết cổ tử cung nhiễm CT có mã số trên genbank tương ứng là MZ407931, MZ407932, MZ407933, MZ407934 và MZ407935; giếng 6: chứng âm; giếng 7 thấng DNA chuẩn 100 – 1000 bp; giếng 8: chứng dương.



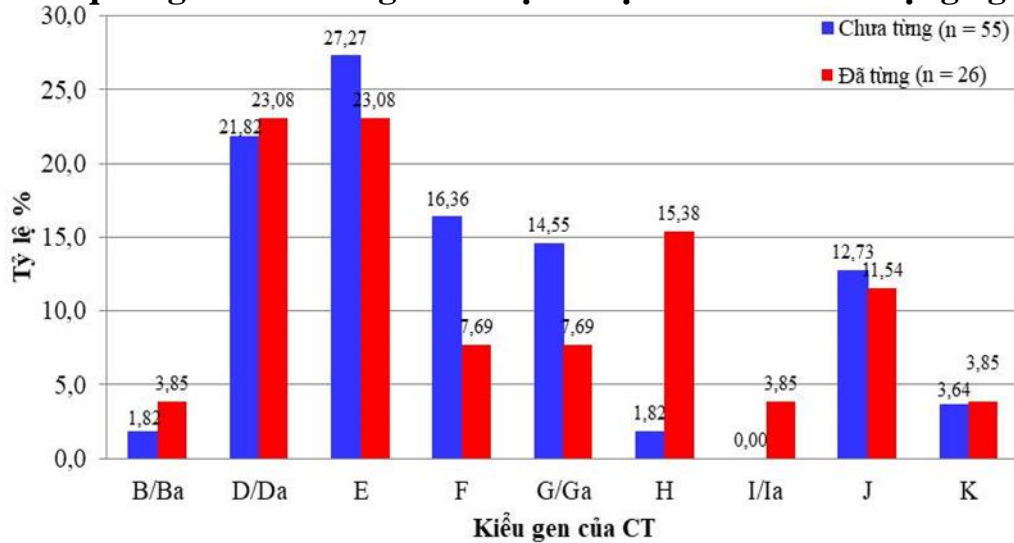
Hình 3.5. Tần suất các kiểu gen của *C. trachomatis* (n = 81)

Các kết quả phân tích cho thấy, có 9 kiểu gen khác nhau đã được xác định, bao gồm B/Ba, D/Da, E, F, G/Ga, H, I/Ia, J và K. Trong đó, kiểu gen E chiếm tỷ lệ cao nhất (n = 21; 25,93%), tiếp theo lần lượt là kiểu gen D/Da (n = 18; 22,23%), F (n = 11; 13,58%), G/Ga (n = 10; 12,35%), J (n = 10; 12,35%), H (n = 5; 6,17%), K (n = 3; 3,70%), B/Ba (n = 2; 2,47%) và thấp nhất là I/Ia (n = 1; 1,23%). Chi tiết trong Hình 3.5.

81 trình tự gen *ompA* của CT được phân tích có tỷ lệ tương đồng nucleotide cao so với các trình tự tham chiếu trên ngân hàng gen, dao động từ 99,10% đến 100%. Các kiểu gen B/Ba, D/Da, H, I/Ia, J và K thu được có từ 1 đến 10 nucleotide sai khác so với các trình tự tham chiếu, với 19 vị trí thay đổi được phát hiện, trong đó 7 thay đổi

nucleotide dẫn tới thay thế axit amin. Trong số 81 trình tự này, 22 trình tự của 9 kiểu gen của gen *ompA* đã được đăng ký và cấp mã số trên ngân hàng gen với mã số từ MZ407931 đến MZ407947 và từ OP899639 đến OP899643.

3.3.2. Mối liên quan giữa các kiểu gen và một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu



Hình 3.6. Phân bố các kiểu gen *C. trachomatis* theo tiền sử sảy thai

Kết quả phân tích cho thấy, tỷ lệ kiểu gen H ở phụ nữ có tiền sử sảy thai cao hơn có ý nghĩa so với phụ nữ không có tiền sử sảy thai (15,38% so với 1,82%, $p = 0,0186$). Các kiểu gen khác không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 3.12. Phân bố các kiểu gen *C. trachomatis* theo loại VS (n = 81)

Kiểu gen	Loại VS [n (%)]		p
	VS nguyên phát	VS thứ phát	
B/Ba	1 (2,70)	1 (2,27)	0,9017
D/Da	7 (18,92)	11 (25,00)	0,5147
E	10 (27,03)	11 (25,00)	0,8365
F	9 (24,32)	2 (4,55)	0,0101
G/Ga	4 (10,81)	6 (13,64)	0,7015
H	1 (2,70)	4 (9,09)	0,2368
I/Ia	0 (0)	1 (2,27)	-
J	4 (10,81)	6 (13,64)	0,7015
K	1 (2,70)	2 (4,55)	0,6626
Tổng số	37 (100)	44 (100)	

Kiểu gen F được tìm thấy ở nhóm VS nguyên phát cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm VS thứ phát (24,32% so với 4,55%, $p = 0,0101$). Các kiểu gen khác không có sự khác biệt giữa 2 nhóm này.

Kết quả phân tích cũng cho thấy, ở phụ nữ VS, tỷ lệ các kiểu gen không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi dưới và trên 25 tuổi, có và không tiền sử viêm âm đạo, QHTD trước và sau 18 tuổi, QHTD trước kết hôn và sau kết hôn, có và không có viêm âm đạo/cổ tử cung, có và không có biểu hiện đau bụng dưới, có và không có tắc ODT...

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung của 761 phụ nữ VS được sàng lọc phát hiện nhiễm CT

Trong nghiên cứu này, để mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, xác định các yếu tố liên quan của phụ nữ VS nhiễm CT, tổng số 761 đối tượng phụ nữ bị VS đến khám, điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương đã được điều tra thu thập thông tin, lấy mẫu bệnh phẩm dịch phết cổ tử cung để xét nghiệm. Kết quả, có 119 phụ nữ VS nhiễm CT, chiếm 15,6%. Đối tượng nghiên cứu có tuổi trung bình là 29,29 (19-52), đa phần trên 26 tuổi (70,96%) và đa phần là người Kinh (93,96%). Đối tượng làm nghề kinh doanh, buôn bán và công chức, viên chức chiếm tỷ lệ cao nhất (28,65% và 28,12%). Đa phần đối tượng có trình độ từ THPT trở lên (89,62%).

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan tới tình trạng nhiễm CT ở phụ nữ VS

4.2.1. Tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS

Trong nghiên cứu này, trong số 761 bệnh nhân nữ VS được xét nghiệm bằng kỹ thuật realtime PCR sử dụng sinh phẩm Cobas[®] CT/NG (Roch) xác định được 119 phụ nữ VS nhiễm CT, tỷ lệ nhiễm là 15,6%. Tỷ lệ này khá cao so với các nghiên cứu trước đây đã công bố, cao hơn nhiều ở phụ nữ không triệu chứng, đang mang thai hoặc không bị VS. Cụ thể, ở phụ nữ không có triệu chứng, tỷ lệ nhiễm CT thường dao động từ 2% đến 17%. Ở phụ nữ mang thai, tỷ lệ nhiễm CT dao động từ 4,6-18%, thường dưới 10%.

Ở trong nước, rất ít nghiên cứu về nhiễm CT trên đối tượng phụ nữ VS. Nghiên cứu của Nguyễn Hải Đăng và CS (2020) thực hiện trên 541 trường hợp VS nữ đến khám và điều trị VS tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và VS Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, từ tháng 6/2017 đến 6/2020 cho thấy, tỷ lệ nhiễm CT là 5,7%. Tỷ lệ nhiễm CT trong nghiên cứu của Nguyễn Hải Đăng và CS (2020) thấp hơn nhiều so với tỷ lệ nhiễm trong nghiên cứu của chúng tôi (5,7% so với 15,6%).

So với một số nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ nhiễm CT đường sinh dục nữ trong nghiên cứu này tương tự tỷ lệ nhiễm tại Ấn Độ (15,7%) và Ả Rập Xê Út (15,0%); cao hơn so với ở Trung Quốc (5,9%), Thổ Nhĩ Kỳ (2,15%), Rwanda (3,3%), Jordan (3,9%), Argentina (5,3%), và Malaysia (7,3%), nhưng thấp hơn ở Palestine (20,2%), Nigeria (28,0%), Hà Lan (29,5%), Iran (32,0%), và Tanzania (36,21%). Sự thay đổi tỷ lệ nhiễm giữa các nghiên cứu trong nước có thể do phương pháp sử dụng phát hiện. Điều này đã được các nghiên cứu trước trên thế giới chỉ ra.

Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy, tỷ lệ nhiễm CT không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tiền sử nạo hút thai, sảy thai, chữa ngoài tử cung, loại VS và thời gian VS nhưng có sự khác biệt giữa tiền sử bị viêm âm đạo, tiền sử phẫu thuật ở vùng bụng dưới và bạn tình đã từng mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục.

4.2.2. Đặc điểm lâm sàng nhiễm CT

Theo CDC Hoa Kỳ, tăng tiết dịch âm đạo là 1 triệu chứng quan trọng trong chẩn đoán viêm sinh dục nữ nhưng khẳng định không có triệu chứng lâm sàng nào đặc hiệu. Kết quả phân tích trên 119 phụ nữ VS nhiễm CT cho thấy, 67,22% có tăng tiết dịch âm đạo, cao hơn so với ở phụ nữ VS không nhiễm CT (67,22% so với 52,65%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả ở nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của Rawre và CS (2016) nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của Trần Đình Vinh và CS (2020) (67,22% so với 88,5%). Sự khác biệt này có thể do nhiễm CT đồng nhiễm với các căn nguyên vi sinh vật khác nhưng chưa được khảo sát vì những hạn chế về kinh phí và thời gian thực hiện.

Trong nghiên cứu này, thay đổi mùi khí hư gặp ở 40,74% các trường hợp phụ nữ VS nhiễm CT. Theo y văn, thay đổi mùi khí hư là một biểu hiện của viêm âm đạo tử cung nhưng không phải là triệu chứng đặc hiệu của một căn nguyên vi sinh vật nào. Ở nghiên cứu này, 100% phụ nữ VS nhiễm CT đồng nhiễm với ít nhất 1 căn nguyên vi sinh vật gây viêm âm đạo khác. Do vậy, thay đổi mùi khí hư chỉ có giá trị gợi ý phụ nữ bị viêm âm đạo, không phải là triệu chứng đặc hiệu cho nhiễm CT.

Thay đổi màu sắc khí hư gặp ở 95,06% phụ nữ VS nhiễm CT. Đa phần khí hư có màu trắng đục (76,54%). Thay đổi tính chất khí hư (đặc, nhầy và có bọt) gặp ở > 80%. Những thay đổi về màu sắc và tính chất khí hư phù hợp với tần suất viêm âm đạo và viêm cổ tử cung ở phụ nữ nhiễm CT.

Trong số 119 nữ bệnh nhân VS nhiễm CT, ngứa sinh dục gặp ở 21,01% bệnh nhân. Tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ngứa sinh dục phụ nữ VS nhiễm CT ở nghiên cứu này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Trần Đình Vinh và CS (2020) thực hiện trên đối tượng phụ nữ đến khám tại Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng (21,01% so với 66,1%). Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu ở 2 nghiên cứu khác nhau. Cụ thể: Nghiên cứu này thực hiện trên đối tượng phụ nữ VS, bao gồm cả bệnh nhân có và không có triệu chứng lâm sàng. Trong khi nghiên cứu của Trần Đình Vinh và CS (2020) thực hiện trên đối tượng đến khám phụ khoa, hầu hết là các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng.

Theo kết quả phân tích, ra máu bất thường ở đường sinh dục dưới gặp ở 9 bệnh nhân VS, đa phần trong số này ở các bệnh nhân VS có nhiễm CT (7 bệnh nhân). Chảy máu thường xuất phát từ cổ tử cung do viêm nội mạc cổ tử cung gây ra. Ra máu bất thường ở đường sinh dục có thể gặp ở 30% phụ nữ nhiễm CT. Khám thực thể phụ nữ nhiễm CT có cổ tử cung phì đại, lộ tuyến dễ chảy máu khi chạm vào. Trên đối tượng phụ nữ đến khám phụ khoa tại Bệnh viện Phụ Sản – Nhi Đà Nẵng trong nghiên cứu của Trần Đình Vinh và CS (2020), tỷ lệ có triệu chứng ra máu bất thường ở đường sinh dục (ra máu giữa chu kỳ kinh nguyệt, ra máu sau QHTD) là 41,7%.

Các triệu chứng khác như nóng rát âm đạo, đờ đẫn, đái buốt, đái khó và giảm khoái cảm khi QHTD ở phụ nữ VS nhiễm CT cũng cao hơn nhiều so với phụ nữ VS không nhiễm CT, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Đau bụng dưới là triệu chứng lâm sàng gặp khá phổ biến ở phụ nữ nhiễm CT, nhất là bệnh nhân bị viêm tiểu khung do CT. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ phụ nữ VS có triệu chứng đau bụng dưới chỉ chiếm 14,72%. Tỷ lệ đau bụng dưới ở phụ nữ VS trong nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu của Kamel (2013) cũng thực hiện trên đối tượng phụ nữ VS tại Ả Rập Xê Út (14,72% so với 15%). Ngoài ra, nghiên cứu này chúng tôi còn ghi nhận 1 số triệu chứng toàn thân ở phụ nữ VS như sốt, viêm khớp, đau mắt và viêm họng. Các triệu chứng này có tỷ lệ cao hơn ở phụ nữ VS nhiễm CT so với phụ nữ VS không nhiễm CT, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

Biểu hiện lâm sàng khi nhiễm các vi sinh vật lây truyền qua đường tình dục nói chung và CT nói riêng thường không rầm rộ và ít đặc hiệu, nhất là ở nữ giới. Do không có các triệu chứng đặc hiệu nên việc sàng lọc ở những đối tượng có nguy cơ cao là rất quan trọng. Theo khuyến cáo của CDC Hoa Kỳ, tất cả phụ nữ < 25 tuổi đã có hoạt động tình dục nên được sàng lọc CT hàng năm. Đối với phụ nữ lớn tuổi hơn nhưng có yếu tố nguy cơ, cũng nên sàng lọc hàng năm.

4.2.3. Đặc điểm cận lâm sàng nhiễm CT

Kết quả xét nghiệm một số vi sinh vật ở âm đạo cho thấy, nhiễm trực khuẩn gram (+) gặp ở 75,24%, trực khuẩn gram (-) ở 65,71%, cầu khuẩn gram (+) ở 22,86% và nấm *Candida* 8,57%. Tỷ lệ đồng nhiễm CT với ít nhất một trong các tác nhân trên là 100%. Kết quả phân tích chỉ ra rằng, mặc dù tỷ lệ nhiễm trực khuẩn gram (+), trực khuẩn gram (-), cầu khuẩn gram (+) và nấm *Candida* ở phụ nữ VS nhiễm CT khá cao nhưng tình trạng này không liên quan với tình trạng tăng tiết dịch âm đạo, ngứa sinh dục hay thay đổi mùi khí hư. Điều này cho thấy, các biểu hiện này không đặc hiệu cho tác nhân gây nhiễm khuẩn sinh dục nào. Nhiều nghiên cứu cũng có chung nhận định này.

Trong nghiên cứu này, toàn bộ 119 phụ nữ VS nhiễm CT đều được siêu âm để khảo sát bất thường ở phần phụ tử cung. Kết quả siêu âm cho thấy có 37,82% có hình ảnh bất thường. Đa phần các hình ảnh bất thường xuất hiện ở tử cung, ODT và buồng trứng. Siêu âm cho các kết quả gián tiếp về các bất thường ở phần phụ tử cung và là chỉ dẫn quan trọng định hướng nguyên nhân gây VS. Siêu âm cũng là công cụ hỗ trợ trong thực hiện các can thiệp điều trị VS như theo dõi trứng, thu thập trứng và trong chuyển phôi. Cùng với siêu âm phần phụ tử cung, 31 bệnh nhân VS nhiễm CT đã được chụp ODT, kết quả 15 bệnh nhân có tắc (45,45%), trong đó 9 tắc 1 bên (27,27%) và 6 tắc cả 2 bên (18,18%). Mặc dù số lượng bệnh nhân được chụp ODT không nhiều nhưng số lượng bệnh nhân có tắc ODT khá cao. Kết quả này phù hợp với các phát hiện trên siêu âm. Nghiên cứu của Hồ Văn Phúc và CS (2021) trên 122 trường hợp phụ nữ hiếm muộn có nhiễm CT thấy tỷ lệ tắc ODT là 77,9%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (77,9% so với 45,45%).

4.2.4. Một số yếu tố liên quan nhiễm CT ở phụ nữ VS

Ở nghiên cứu này, tỷ lệ nhiễm CT ở nhóm phụ nữ vô sinh ≤ 25 tuổi cao hơn so với nhóm trên 25 tuổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,9227$). Các nghiên cứu đã công bố trước đồng thuận khi cho rằng, tỷ lệ nhiễm

CT thường cao hơn ở nhóm phụ nữ trẻ tuổi. Nghiên cứu của Rawre và CS (2016) trên phụ nữ VS ở Ấn Độ cho thấy, tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS dưới 30 tuổi cao hơn nhóm trên 30 tuổi nhưng sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ($OR = 1,25$; $95\%CI: 0,73-2,15$). Một nghiên cứu khác của Li và CS (2021) thực hiện tại Quảng Đông, Trung Quốc cũng cho kết quả tương tự. Các nghiên cứu trước đều thống nhất rằng, phụ nữ trẻ tuổi là yếu tố nguy cơ quan trọng nhiễm CT và đối tượng này cần được ưu tiên lựa chọn trong các chương trình giáo dục sức khỏe, thay đổi hành vi và sàng lọc phát hiện nhiễm CT, nhất là ở cộng đồng. Lực lượng chuyên trách các dịch vụ dự phòng và CDC Hoa Kỳ khuyến cáo rằng, tất cả phụ nữ dưới 25 tuổi đã có quan hệ tình dục và những phụ nữ tuổi cao hơn có yếu tố nguy cơ nên được sàng lọc phát hiện nhiễm CT hàng năm. Tuy nhiên, vấn đề sàng lọc nhiễm CT một cách thường quy chưa thực sự được quan tâm ở Việt Nam. Gần đây, Bộ Y tế ban hành "Hướng dẫn sàng lọc và xử trí nhiễm *Chlamydia trachomatis* và lậu cầu ở phụ nữ mang thai" (2019) và "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh *Chlamydia trachomatis*" (2021). Tuy nhiên, chỉ những phụ nữ mang thai 3 tháng đầu có tuổi < 25 hoặc > 25 tuổi nhưng có nguy cơ cao mới được khuyến cáo sàng lọc thường quy, còn lại những đối tượng khác không khuyến cáo sàng lọc thường quy.

Kết quả phân tích đa biến chỉ ra rằng, không thấy sự liên quan giữa tiền sử nạo hút thai, sảy thai, loại VS, thời gian mắc VS, bạn đời/bạn tình có tiền sử mắc STDs, tiền sử viêm âm đạo, viêm cổ tử cung, tiền sử phẫu thuật vùng bụng dưới, QHTD trước hôn nhân, tuổi kết hôn trước 22 tuổi, biểu hiện viêm âm đạo với tình trạng nhiễm CT ...

QHTD với nhiều người được cho rằng làm tăng nguy cơ nhiễm CT. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nhiễm CT có liên quan với tuổi có QHTD lần đầu và số người quan hệ tình dục. Cụ thể, tỷ lệ phụ nữ VS bắt đầu QHTD trước 18 tuổi nhiễm CT cao gấp 2,47 lần ($95\%CI: 1,29-4,73$) so với nhóm bắt đầu QHTD sau 18 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,007$). Nhóm phụ nữ VS có QHTD với nhiều hơn 1 người có tỷ lệ nhiễm CT cao hơn 1,93 lần ($95\%CI: 1,05-3,57$) so với và QHTD với chỉ 1 người ($p = 0,035$). Kết quả này phù hợp với các tài liệu y văn đã công bố.

Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, tăng tiết dịch âm đạo có liên quan với nhiễm CT ở phụ nữ bị VS. Cụ thể, tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ có triệu chứng tăng tiết dịch âm đạo cao gấp 2,58 lần ($95\%CI: 1,38-4,81$) so với những phụ nữ không có triệu chứng này, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,003$). Nghiên cứu của Rawre và CS (2016) trên phụ nữ VS tại Ấn Độ và của El Qouqa và CS (2009) tại Palestine cũng cho kết quả tương tự. Theo đó, trong nghiên cứu Rawre và CS (2016), tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ có triệu chứng tăng tiết dịch âm đạo cao gấp 14,58 lần ($95\%CI 8,28-25,68$) so với phụ nữ không có triệu chứng này ($p < 0,001$). Viêm cổ tử cung, đau vùng bụng dưới cũng được xác định có liên quan với nhiễm CT ở phụ nữ bị VS. Cụ thể, tỷ lệ nhiễm CT ở phụ nữ VS có viêm cổ tử cung và đau bụng dưới cao gấp 20,09 lần ($95\%CI: 10,08 - 40,03$) và 5,61 lần

(95%CI: 3,06-10,31) so với phụ nữ VS có các triệu chứng này, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

4.3. Các kiểu gen của CT ở phụ nữ VS

4.3.1. Các kiểu gen và đa hình gen *ompA* của CT

Trong nghiên cứu này, 9 kiểu gen khác nhau của CT đã được xác định, bao gồm E, D/Da, F, G/Ga, J, H, K, B/Ba và I/Ia. Trong đó, kiểu gen E chiếm tỷ lệ cao nhất (25,93%), tiếp theo là D/Da (22,22%) và F (13,58%), trong khi các kiểu gen G/Ga, J, H, K, B/Ba và I/Ia có tỷ lệ thấp hơn, dao động từ 1,23% đến 12,35%.

Ba kiểu gen E, D và F được tìm thấy chiếm đa số ở phụ nữ VS tại Ấn Độ (47,8% E, 32,2% D và 20% F), phụ nữ có triệu chứng tại Argentina (46,9% E, 21,0% D, và 16,1% F). Ở một số quốc gia khác, 3 kiểu gen này của CT cũng được thông báo phổ biến nhất ở đường tiết niệu sinh dục. Tuy nhiên, tại một số nơi phân bố các kiểu gen có một số khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi. Cụ thể: Các kiểu gen D, F và K phổ biến nhất ở bệnh nhân mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục tại Thái Lan, trong khi kiểu gen F chiếm ưu thế ở Mexico và Brazil. Các kiểu gen D và J phổ biến nhất ở Quảng Tây và Quảng Châu, Trung Quốc, với tỷ lệ lần lượt là 29,69% và 28,6%. Theo một số tài liệu, lý do phân bố các kiểu gen của CT thay đổi giữa các nghiên cứu là do sự phân bố địa lý, đặc điểm của quần thể nghiên cứu và thời gian nghiên cứu. Để tìm hiểu rõ hơn về vấn đề này, cần có thêm những nghiên cứu khác về tần suất và phân bố các kiểu gen của CT ở các đối tượng và khu vực địa lý khác nhau.

Ở Việt Nam, Phạm Đăng Bảng và CS (2011) đã sử dụng kỹ thuật PCR-RFLP để xác định các kiểu gen của CT ở 85 bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 1/2010 đến 8/2010 cho thấy, ba kiểu gen D/Da, E, F cũng chiếm ưu thế với trên 80% tổng số các trường hợp được xác định. Tuy nhiên, khác so với nghiên cứu của chúng tôi, trong nghiên cứu của Phạm Đăng Bảng và CS (2011) kiểu gen D chiếm tỷ lệ cao nhất với 29,5%, tiếp đến là kiểu gen E (27,1%) và đứng thứ 3 là kiểu gen F (23,5%), trong khi nghiên cứu của chúng tôi kiểu gen E chiếm tỷ lệ cao nhất (25,93%), tiếp theo là D/Da (22,22%) và F (13,58%). Nghiên cứu của Phạm Đăng Bảng và CS (2011) còn cho thấy, có sự khác nhau về phân bố các kiểu gen giữa nhóm tuổi ≤ 25 và nhóm tuổi > 25 . Trong khi ở nghiên cứu của chúng tôi, phân bố các kiểu gen giữa các nhóm tuổi ≤ 25 và nhóm tuổi > 25 không có sự khác biệt. Điều này có thể do, nghiên cứu của Phạm Đăng Bảng và CS (2011) thực hiện trên cả 2 đối tượng nam giới và nữ giới nhiễm CT đến khám bệnh lây truyền qua đường tình dục tại Bệnh viện Da liễu Trung ương, trong khi đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là nữ bị VS.

Trong nghiên cứu này, 19 thay đổi nucleotide (đột biến điểm) đã được phát hiện ở các kiểu gen B/Ba, D/Da, H, I/Ia, J và K, trong số đó 7 thay đổi nucleotide dẫn tới thay thế axit amin (đột biến sai nghĩa). Kiểu gen B có số đột biến điểm nhiều nhất với 10 vị trí, trong đó có 3 đột biến sai nghĩa. Những thay đổi này có nhiều điểm khác với nghiên cứu của Jurstrand và CS (2001) tại Thụy Điển và của Yang và CS (2010) tại Quảng Châu, Trung Quốc trên bệnh nhân mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục. Một nghiên cứu gần đây của Tang và CS (2022) cũng

thực hiện tại Quảng Châu, Trung Quốc ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ đi khám phụ khoa cho thấy, toàn bộ 8 kiểu gen được xác định đều có thay đổi nucleotide trên gen *ompA* với tổng 25 vị trí thay đổi khác nhau. Số thay đổi nucleotide của mỗi kiểu gen dao động từ 1-11, trong đó kiểu gen H có nhiều vị trí thay đổi nhất (11 vị trí) và đa phần dẫn đến thay đổi axit amin (10/11). Trên đối tượng VS, chúng tôi thấy rất ít nghiên cứu phân tích tính đa hình gen *ompA* của CT.

4.3.2. Mối liên quan giữa kiểu gen của CT và một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Kết quả phân tích ở nghiên cứu này cho thấy, không thấy sự khác biệt về phân bố các kiểu gen giữa các nhóm tuổi ≤ 25 và > 25 , tiền sử viêm âm đạo và không viêm âm đạo, tuổi bắt đầu QHTD trước và sau 18 tuổi, QHTD trước và sau hôn nhân, có và không có viêm âm đạo/cổ tử cung, có và không có đau bụng dưới, có và không có tắc ODT ($p > 0,05$). Mặc dù vậy, kiểu gen F có xu hướng cao hơn ở bệnh nhân VS có tuổi ≤ 25 so với bệnh nhân VS tuổi > 25 . Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Gao và CS (2007) nghiên cứu trên đối tượng phụ nữ có nguy cơ cao tại Trung Quốc và nghiên cứu của Liu và CS (2022) trên phụ nữ độ tuổi sinh đẻ tại Thâm Quyển (Trung Quốc) nhưng khác so với nghiên cứu của Phạm Đăng Bảng và CS (2011) nghiên cứu trên đối tượng đến khám bệnh hoa liễu tại Bệnh viện Da liễu Trung ương năm 2010.

Các nghiên cứu khác nhau cho thấy, mối liên quan giữa các kiểu gen của CT với các đặc điểm lâm sàng ở đối tượng khác nhau rất khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không tìm thấy mối liên quan của các kiểu gen D/Da và E với nhóm tuổi, tiền sử viêm âm đạo, tuổi và thời điểm QHTD cũng như một số đặc điểm lâm sàng. Tuy nhiên, ở một số nghiên cứu lại tìm thấy có sự liên quan với một số đặc điểm lâm sàng. Ví dụ: trong nghiên cứu của Casillas-Vega và CS (2017), kiểu gen D gặp nhiều hơn ở những phụ nữ đã bị nhiễm trùng sinh dục trong lần mang thai trước đó và kiểu gen E có tỷ lệ nhiễm cao hơn ở những phụ nữ đã từng mang thai ngoài tử cung và có khí hư màu xanh. Trong nghiên cứu của Tang và CS (2022) trên phụ nữ đến khám tại Bệnh viện Phụ nữ và trẻ em Quảng Đông (Quảng Châu, Trung Quốc), nhiễm kiểu gen D/Da làm tăng số lượng bạch cầu trong nước tiểu nhiều hơn so với các kiểu gen khác.

Đối với kiểu gen F, tỷ lệ nhiễm kiểu gen này ở nhóm VS nguyên phát cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm VS thứ phát (24,32% so với 4,55%, $p = 0,0101$). Theo tìm hiểu của chúng tôi, chưa thấy nghiên cứu nào phân tích mối liên giữa kiểu gen F và loại VS. Kết quả là một điểm mới trong nghiên cứu này. Một số nghiên cứu cho thấy, kiểu gen F được xác định chiếm tỷ lệ khá cao ở bệnh nhân chưa kết hôn, phụ nữ đang mang thai hay bệnh nhân có tăng tiết dịch âm đạo hoặc ngứa sinh dục.

Với kiểu gen G, nghiên cứu của Gao và CS (2007) tại Trung Quốc trên đối tượng phụ nữ đến khám bệnh lây truyền qua đường tình dục cho thấy, kiểu gen G/Ga có liên quan với sự xuất hiện của triệu chứng đau bụng dưới nhưng không thấy liên quan với triệu chứng tăng tiết dịch âm đạo bất thường. Cụ thể, theo nghiên cứu này, 54,5% phụ nữ có đau bụng dưới nhiễm kiểu gen G, trong khi ở

những bệnh nhân không có đau bụng dưới chỉ chiếm 5,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Duynhoven và CS (1998) cũng chỉ ra rằng tỷ lệ kiểu gen G/Ga chiếm tới 32%, cao hơn có ý nghĩa so với các kiểu gen khác ở bệnh nhân có triệu chứng đau bụng dưới. Nghiên cứu của Tang và CS (2022) lại cho thấy, kiểu gen G được xác định có liên quan với tăng tiết dịch âm đạo bất thường nhưng không liên quan với triệu chứng đau bụng dưới. Kết quả phân tích từ nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng, không thấy mối liên quan giữa kiểu gen G với triệu chứng đau bụng dưới cũng như biểu hiện tăng tiết dịch âm đạo ở phụ nữ VS. Các kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu cho thấy vai trò của kiểu gen G với các triệu chứng lâm sàng cần được làm sáng tỏ thêm.

Đối với kiểu gen H, chúng tôi thấy rằng, tỷ lệ kiểu gen H ở phụ nữ có tiền sử sảy thai cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phụ nữ không có tiền sử này (15,38% so với 1,82%, $p = 0,0186$). Theo nghiên cứu của Liu và CS (2022) trên phụ nữ độ tuổi sinh đẻ tại Thâm Quyển (Trung Quốc), không có mối liên quan giữa các kiểu gen với các biểu hiện lâm sàng ở đường sinh dục nhưng kiểu gen H liên quan tới sự xuất hiện các bất thường tế bào học ở cổ tử cung ($p = 0,006$; aOR = 8,16, 95%CI: 1,86-36,6). Do những hạn chế về phạm vi nghiên cứu, chúng tôi chưa khảo sát được tế bào học cổ tử cung của phụ nữ VS. Do đó, chưa phân tích mối liên quan giữa các kiểu gen với bất thường tế bào học ở cổ tử cung.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế là: số lượng bệnh nhân được chụp vòi trứng tử cung còn ít nên việc phân tích ảnh hưởng của CT đến VS chưa được làm rõ; các xét nghiệm về những thay đổi trong nước tiểu, dịch tiết âm đạo, niệu đạo và xét nghiệm về tế bào học cổ tử cung không được tiến hành đầy đủ nên việc phân tích về mối liên quan giữa kiểu gen với các đặc điểm của các yếu tố này còn là vấn đề bỏ ngỏ; một số đặc điểm lâm sàng ở đối tượng chưa được khai thác, phân tích nên thông tin về mối liên quan với nhiễm CT còn chưa đầy đủ; cỡ mẫu xác định kiểu gen nói chung và của mỗi kiểu gen còn nhỏ nên việc đánh giá mối liên quan giữa các kiểu gen với các đặc điểm của đối tượng chưa thực chính xác. Ngoài ra, do giới hạn về thời gian và kinh phí, nghiên cứu này mới chỉ xác định các kiểu gen bằng chỉ thị gen *ompA* mà chưa có điều kiện giải trình tự nhiều gen đích khác nhau (giải trình tự đa locus) để xác định các biên thể (dưới tuýp) của các kiểu gen của CT. Mặc dù vậy, các kết quả nghiên cứu đã góp phần bổ sung dữ liệu kiểu gen và đặc điểm đa hình gen *ompA* của CT phân lập ở phụ nữ bị VS tại Việt Nam. Đây còn là thông tin tham khảo có giá trị để các nghiên cứu tiếp theo có thêm căn cứ giải thích mối liên quan giữa nhiễm CT và vấn đề VS ở nữ giới.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan tới tình trạng nhiễm *Chlamydia trachomatis* ở phụ nữ VS đến khám, điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (2020-2021)

Qua nghiên cứu 761 phụ nữ VS đến khám, điều trị tại Bệnh viện phụ sản Trung ương (2020-2022), có 119 đối tượng (chiếm 15,6%) nhiễm *C. trachomatis*. Ở phụ nữ VS nhiễm *C. trachomatis*, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố liên quan như sau:

1.1. Đặc điểm lâm sàng

Phân tích 119 phụ nữ VS nhiễm *C. trachomatis* cho thấy:

- Tăng tiết dịch âm đạo là triệu chứng gặp phổ biến nhất ở phụ nữ VS nhiễm *C. trachomatis* với 67,22%, tiếp đến là đau bụng ngoài kỳ kinh (40,34%), ngứa sinh dục (21,01%), giảm khoái cảm tình dục (16,81%), nóng rất âm đạo (15,13%), đái buốt, đái khó (15,13%) và ra máu bất thường ngoài kỳ kinh (5,88%).

- Tỷ lệ viêm âm đạo, viêm cổ tử cung ở phụ nữ VS nhiễm *C. trachomatis* lần lượt là 75,63% và 80,67%.

1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Kết quả phân tích đặc điểm cận lâm sàng của 119 phụ nữ VS nhiễm *C. trachomatis* cho thấy:

- Có 4,20% nhiễm vi rút viêm gan B. Không có trường hợp nào nhiễm lậu, giang mai và trùng roi âm đạo.

- 100% phụ nữ VS nhiễm *C. trachomatis* đồng nhiễm với ít nhất 1 vi sinh vật thuộc một trong các nhóm trực khuẩn gram (+), trực khuẩn gram (-), cầu khuẩn gram (+) và nấm *Candida*.

- 45,45% trong số những phụ nữ VS nhiễm *C. trachomatis* được chụp vòi trứng có hình ảnh tắc ống dẫn trứng.

- 37,82% phụ nữ VS nhiễm *C. trachomatis* có hình ảnh bất thường ở phần phụ trên siêu âm.

1.3. Một số yếu tố liên quan

Một số yếu tố liên quan đến nhiễm *C. trachomatis* sinh dục phụ nữ VS gồm: tiền sử chữa ngoài tử cung (OR = 4,64; 95%CI: 3,05 - 7,07), QHTD trước 18 tuổi (OR = 2,97; 95%CI: 1,95 - 4,54), QHTD với nhiều người (OR = 1,93; 95%CI: 1,28 - 2,91).

2.2. Kiểu gen của *Chlamydia trachomatis* phân lập được ở phụ nữ VS

Phân tích kiểu gen bằng giải trình tự của 81 mẫu dịch phết cổ tử cung nhiễm *C. trachomatis*, kết quả cho thấy:

- Có 9 kiểu gen khác nhau đã được xác định, bao gồm: B/Ba, D/Da, E, F, G/Ga, H, I/Ia, J, và K. Trong đó, kiểu gen E là kiểu gen chiếm tỷ lệ cao nhất với 25,93%, tiếp theo lần lượt là D/Da (22,23%), F (13,58%), G/Ga (12,35%), J (12,35%), H (6,17%), K (3,70%), B/Ba (2,47%), và I/Ia (1,23%).

- Kiểu gen H ở phụ nữ có tiền sử sảy thai cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phụ nữ không có tiền sử sảy thai. Tỷ lệ kiểu gen F ở nhóm VS nguyên phát cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm VS thứ phát.

KIẾN NGHỊ

- Cần thực hiện xét nghiệm phát hiện nhiễm *C. trachomatis* ở phụ nữ VS, nhất là ở những phụ nữ VS có tiền sử chữa ngoài tử cung, QHTD trước 18 tuổi, QHTD với nhiều người, tăng tiết dịch âm đạo, viêm cổ tử cung và có biểu hiện đau bụng dưới ngoài kỳ kinh.

- Đối với phụ nữ VS nhiễm *C. trachomatis*, cần xét nghiệm các tác nhân gây nhiễm khuẩn sinh dục khác để phục vụ điều trị nhiễm khuẩn đường sinh dục và VS.

- Tiếp tục mở rộng nghiên cứu xác định kiểu gen và các biến thể của *C. trachomatis* ở phụ nữ VS để phân tích vai trò của các kiểu gen thu được với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Hòa, Vũ Văn Du, Đỗ Ngọc Ánh, Nguyễn Xuân Kiên (2023). Đặc điểm lâm sàng nhiễm *Chlamydia trachomatis* đường sinh dục ở phụ nữ VS đến khám và điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (2020-2022). *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, tập 18 (3/2023), tr: 145-151.

2. Nguyễn Hòa, Vũ Văn Du, Nguyễn Thị Như Quỳnh, Nguyễn Lê Vân, Đỗ Ngọc Ánh (2023). Xác định các kiểu gen và phân tích đa hình gen *ompA* của *Chlamydia trachomatis* phân lập từ đường sinh dục của phụ nữ Việt Nam bị VS. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, Tập (số), trang: xxxx-xxxx (Bài báo đã có giấy chấp nhận đăng của Tạp chí).

