

NHẬN XÉT CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN CHỮA KẼ VÒI TỬ CUNG ĐIỀU TRỊ BẰNG METHOTREXATE ĐA LIỀU

Lê Thị Anh Đào*, Nguyễn Gia Cường

Đại học Y Hà Nội

*Email: leanhdao1610@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chửa kễ vòi tử cung là một vị trí chửa ngoài tử cung đặc biệt chiếm tỷ lệ 3%. Điều trị bằng methotrexate đa liều cho các bệnh nhân chửa kễ ở giai đoạn mới là phương pháp có hiệu quả, an toàn. **Mục tiêu nghiên cứu:** 1). Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của chửa kễ vòi tử cung 2 tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ 01/1/2018- 1/7/2019; 2). Đánh giá kết quả điều trị chửa kễ vòi tử cung bằng phác đồ methotrexate đa liều. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu loạt ca lâm sàng, tiến hành tiến cứu tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội tháng 1/2018 đến tháng 7/2019. Bệnh nhân được lựa chọn theo tiêu chuẩn và được điều trị theo phác đồ methotrexate 1mg/kg/24h tiêm bắp ngày thứ 1, ngày sau xét nghiệm β hCG nếu nồng độ β hCG tăng hoặc giảm <15% tiếp tục điều trị như trên vào ngày tiếp theo. Tổng liều methotrexate 200 mg. **Kết quả:** 32 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, kích thước khối chửa trung bình 16,67mm; khối chửa mới hình thành chưa có hoạt động tim thai, β hCG dưới 10.000 UI/l (β hCG trung bình 4693,25 UI/l)

có thể điều trị bằng phương pháp tiêm bắp methotrexate đa liều. Tỷ lệ điều trị thành công đạt 84,37%. **Kết luận:** Liệu trình methotrexate đa liều tiêm bắp là một lựa chọn điều trị hiệu quả, an toàn cho các trường hợp chữa trễ giai đoạn sớm.

Từ khóa: Chửa trễ vòi tử cung, các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng.

ABSTRACT

TO ANALAYSE THE CLINICAL AND PARA CLINICAL SIGNS OF INTERSTITIAL ECTOPIC PREGNANCY PATIENTS IN EARLY STAGE TREATED BY MULTIPLE DOSE OF METHOTREXATE

Le Thi Anh Dao, Nguyen Gia Cuong

Hanoi Medical University

Background: Interstitial ectopic pregnancy (IEP) is a special location of ectopic pregnancy that accounts for 3%. **Objectives:** To analyse clinical and para clinical signs of all IEP patients have been treated by multiple methotrexate regimen and to evaluate of the results of the treatment of IEP with a multidose methotrexate regimen. **Materials and methods:** A prospective serial case study of women with interstitial ectopic pregnancy treated with methotrexate at the Hanoi Hospital of Obstetrics and Gynecology from January 2018 to July 2019. The treatment regimen comprised of intramuscular injection in day 1 with the dose of 1mg/kg/24 hours. The day after the test if β hCG concentration increases or decreases by <15% the above treatment would be continued on the following day. Total dose of methotrexate was 200 mg. **Results:** 32 eligible patients, successful treatment rate was 84.37%. The average size of gestational sac was 16.67mm; Newly formed gestational sac without cardiac activity. β hCG level was less than 10,000 UI/l (mean β hCG 4693.25 UI/l) can be treated with multidose intramuscular methotrexate. **Conclusions:** Multiple intramuscular methotrexate treatment is an effective and safe treatment option for interstitial ectopic pregnancy in early stage.

Keywords: interstitial ectopic pregnancy, clinical and paraclinical signs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa trễ vòi tử cung là một trong các vị trí làm tổ của túi phôi trong bệnh lý chửa ngoài tử cung, chiếm tỷ lệ 3% chửa ngoài tử cung [8]. Trong chửa trễ, túi phôi làm tổ và phát triển ngay tại phần vòi tử cung đi xuyên qua sừng tử cung. Vị trí này có hệ thống cơ dày, mạch máu cung cấp phong phú. Với vị trí làm tổ đặc biệt này, khối chửa có thể phát triển tương đối dài ngày và vỡ muộn hơn chửa ngoài tử cung ở các vị trí khác, khi vỡ sẽ trở thành một biến chứng rất nguy hiểm gây lụt máu trong ổ phúc mạc, đe dọa nghiêm trọng đến tính mạng của người bệnh.

Khi được chẩn đoán từ rất sớm, khối chửa phát triển ngay tại vị trí trễ vòi tử cung nhưng chưa làm phồng phần trễ vòi tử cung, việc xác định đúng vị trí của khối chửa trong khi phẫu thuật khá khó khăn, nhiều phẫu thuật viên phải rạch vào cơ tử cung nhiều lần, tại nhiều vị trí mà không tìm được nơi túi phôi làm tổ gây chảy máu, mất máu nhiều trong mổ và sót rau sau mổ. Ngoài ra, việc vỡ tử cung tại vị trí mổ chửa trễ cũ tuy hiếm gặp nhưng vẫn được ghi nhận trên lâm sàng. Chính vì vậy khi túi phôi còn nhỏ chưa đủ làm phồng đoạn trễ, cách điều trị nội khoa bằng Methotrexate (MTX) đa liều là một giải pháp hữu hiệu hơn và an toàn hơn.

Năm 1982, Tanaka và cộng sự đã báo cáo trường hợp điều trị đầu tiên thành công khi sử dụng MTX điều trị chửa trễ vòi tử cung [5]. Ở Việt Nam, hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu về điều trị chửa trễ bằng methotrexate. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành một nghiên cứu này với mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của chữa kẽ vòi tử cung 2 tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ 01/1/2018- 1/7/2019.

2. Đánh giá kết quả điều trị chữa kẽ vòi tử cung bằng phác đồ methotrexate đa liều.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán chữa kẽ vòi tử cung ở giai đoạn sớm có biểu hiện sau:

+ Chậm kinh, đau bụng, ra huyết âm đạo bất thường.

+ Siêu âm: Hình ảnh túi ối nằm lệch ở một sừng tử cung, không tiếp giáp với niêm mạc buồng tử cung, cách đỉnh cao nhất của niêm mạc tử cung >10 mm [1]. Túi ối được bao bọc bởi lớp cơ tử cung, và khoảng cách từ túi ối đến bờ ngoài cơ tử cung < 5mm [9]. Kích thước khối chứa ≤ 3 cm, không quan sát thấy hoạt động tim thai [1]. β hCG < 10.000 UI/L [1].

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật: có dấu hiệu choáng vỡ khối chứa, siêu âm có nhiều dịch trong ổ bụng. Bệnh nhân có chống chỉ định với Methotrexate

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Methotrexate 1mg/kg/24h tiêm bắp ngày thứ 1, 3,5,7. Ngày sau định lượng β hCG, nếu giảm trên 15% ngừng điều trị, nếu tăng hoặc giảm ít dưới 15% tiếp tục tiêm lặp lại methotrexate với liều tương tự. Xen kẽ giữa những ngày tiêm methotrexate bệnh nhân được tiêm folinat canxi liều 0,1mg/kg đường tĩnh mạch và thử β hCG. Tổng liều methotrexate là 200 mg.

Đánh giá kết quả điều trị

Tiêu chuẩn điều trị thành công: Các triệu chứng lâm sàng giảm dần rồi hết, nồng độ β hCG giảm dần rồi trở về âm tính sau 2 tháng.

Tiêu chuẩn điều trị thất bại: khi phải chuyển phẫu thuật, khi siêu âm phát hiện hoạt động tim thai hoặc bệnh nhân không muốn tiếp tục theo dõi và điều trị theo phác đồ.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu sau khi thu thập sẽ được làm sạch, nhập vào máy tính và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thu nhận được 32 bệnh nhân đáp ứng đúng tiêu chuẩn nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.1.1 Triệu chứng cơ năng

Chậm kinh là triệu chứng hay gặp nhất (93,7%), sau đó là đau hạ vị chiếm 31,2% và ra máu âm đạo chiếm 28,1%.

3.1.2 Triệu chứng thực thể

Bảng 1. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng		Số lượng (n=32)	Tỷ lệ (%)
Phản ứng thành bụng	Có	0	0
	Không	32	100
Kích thước tử cung	Bình thường	13	40,63
	To	19	59,37

Triệu chứng		Số lượng (n=32)	Tỷ lệ (%)
Khối cảnh tử cung	Không sờ thấy	21	65,63
	Sờ thấy	11	34,37
Thăm khám cùng đồ	Không đau	32	100
	Đau	0	0

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào có phản ứng thành bụng và đau khi khám cùng đồ.

3.1.3. Nồng độ β hCG

Bảng 2. Phân bố chữa kể theo nồng độ β hCG tại thời điểm chẩn đoán

Nồng độ β hCG (IU/L)	Số lượng (n=32)	Tỷ lệ (%)
<1000	6	18,75
1000-4999	10	31,25
5000-10000	16	50
Tổng	32	100

Nhận xét: Nồng độ β hCG trung bình trước điều trị là $X \pm n$: $4693,25 \pm 3196,96$, giá trị thấp nhất là 110 IU/L và cao nhất là 9994 IU/L. Nhóm BN có nồng độ β hCG từ 5000 IU/l đến 10000 IU/l chiếm 50%.

3.1.4. Siêu âm

Bảng 3. Đặc điểm của khối chứa trên siêu âm

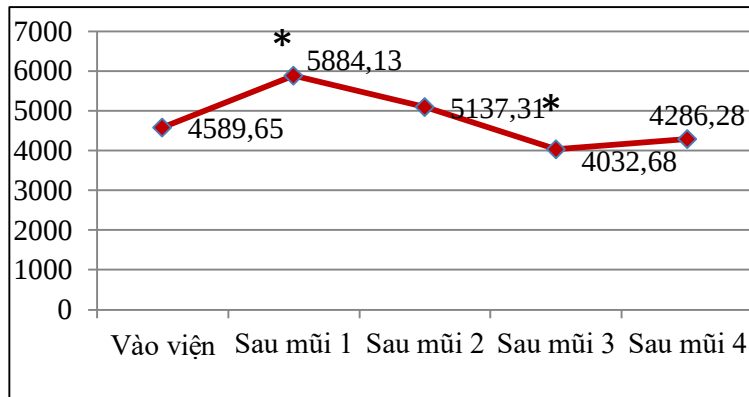
Triệu chứng	Trung bình (mm)	Min – Max
Kích thước khối chứa	$16,67 \pm 6,92$	4,75 – 29,5
Khoảng cách từ túi ối đến đỉnh cao nhất niêm mạc tử cung	$14,08 \pm 2,58$	10,1 – 18
Khoảng cách từ túi ối đến bờ ngoài cơ tử cung	$2,57 \pm 1,08$	0,7 - 4,5



3.2. Kết quả điều trị chữa kể vòi tử cung bằng phác đồ Methotrexate đa liều

Tỷ lệ điều trị khỏi bệnh là 27/32 ca 84,37%.

Biến đổi của β hCG sau các mũi tiêm MTX



Nồng độ βhCG sau tiêm mũi 1 không giảm mà còn tăng cao hơn tại thời điểm vào viện ($p < 0,05$). Sau tiêm mũi 3 nồng độ βhCG giảm nhiều hơn so với trước tiêm mũi 2 ($p < 0,05$).

Thời gian theo dõi ngoại trú đến khi βhCG về âm tính trong nghiên cứu là từ 4 đến 8 tuần. Thời gian theo dõi trung bình là: $5,66 \pm 1,45$ tuần.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.1. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng chậm kinh: Trong nghiên cứu này có 30 bệnh nhân gặp triệu chứng chậm kinh chiếm tỷ lệ 93,75%. Các nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới đều nhận thấy chậm kinh là triệu chứng rất hay gặp ở bệnh nhân chữa ngoài tử cung. Tỷ lệ bệnh nhân chậm kinh trong nghiên cứu này cũng khá tương đồng như trong các nghiên cứu về chữa góc và chữa kẽ của Lê Thị Anh Đào (2011) 85,7% [2], Cù Chiến Thắng (2017) là 89,3% [4] và Nguyễn Thị Tâm Lý 88,5% (2014) [3]. Nghiên cứu của Horne và cộng sự (2014) báo cáo có tới >80% trường hợp chữa kẽ có biểu hiện chậm kinh và các trường hợp này thường có kèm các dấu hiệu lâm sàng khác khi tuổi thai khoảng 6-8 tuần [6].

Triệu chứng đau bụng và ra máu âm đạo: Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 31,25% số ca chữa kẽ có triệu chứng đau hạ vị và đều là đau âm ỉ, số trường hợp có triệu chứng ra máu âm đạo chỉ là 28,13%. Toàn bộ 32 bệnh nhân trong nghiên cứu không có bệnh nhân nào gặp đủ cả 3 triệu chứng. Các nghiên cứu khác về chữa kẽ cũng cho thấy tỷ lệ gặp triệu chứng đau bụng và ra máu âm đạo cao hơn nhiều so với nghiên cứu này. Nghiên cứu của Lê Thị Anh Đào (2011) là 70% và 50%, của Nguyễn Thị Tâm Lý (2014) là 55,2% và 41,5%, của Cù Chiến Thắng (2017) là 69,8% và 34,4% [2], [3], [4]. Điều này có thể giải thích bởi những trường hợp chữa kẽ trong nghiên cứu đều được phát hiện khi thai còn rất sớm, khi kích thước khối chữa chưa đủ lớn để tất cả các triệu chứng cơ năng biểu hiện rõ ràng. Ngoài ra, các triệu chứng cơ năng của chữa kẽ cũng mờ nhạt không điển hình như chữa ngoài tử cung thông thường.

4.1.2. Triệu chứng thực thể

Trong nghiên cứu này, không có trường hợp nào khám thấy phản ứng thành bụng. Triệu chứng phản ứng thành bụng thường chỉ xuất hiện khi chữa ngoài tử cung vỡ dẫn đến chảy máu vào trong ổ phúc mạc. Điều này phù hợp với đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân chữa kẽ sớm có thể điều trị được nội khoa.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi thấy có 59,37% số ca chữa kẽ có tử cung to hơn bình thường. Nếu thăm khám kỹ có thể thấy tử cung to không đối xứng trong các trường hợp chữa

kẽ. Không có ca nào thấy đau cùng đồ khi thăm khám. Các dấu hiệu này thường xuất hiện trong các trường hợp khối chứa to và có rỉ máu vào ổ phúc mạc hoặc vỡ khối chứa gây ngập máu ổ phúc mạc.

Như vậy, các trường hợp chứa kê được điều trị nội khoa trong nghiên cứu này đều ở giai đoạn sớm, các triệu chứng thường không rõ ràng. Chính vì vậy việc chẩn đoán chứa kê khi khối chứa còn nhỏ chỉ dựa vào thăm khám lâm sàng là điều tương đối khó khăn.

4.1.3. Nồng độ β hCG huyết thanh trước điều trị

Nồng độ β hCG trung bình trước điều trị trong nghiên cứu này là $4693,25 \pm 3196,96$ UI/L khá tương đồng với nghiên cứu về điều trị chứa kê bằng MTX của Kim MJ và cộng sự (2017) là 4327 UI/l [7]. Nồng độ β hCG của nhóm bệnh nhân chứa kê chúng tôi lựa chọn đều dưới 10.000UI/l, tương đương với một túi phôi mới hình thành. Trong nghiên cứu của Cù Chiến Thắng (2017), nồng độ β hCG cao hơn với chỉ số trung bình là 23459 ± 46000 IU/L [4], vì các bệnh nhân trong nghiên cứu của Cù Chiến Thắng đều được phẫu thuật. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ba trong số 5 bệnh nhân thất bại, có lượng β hCG ban đầu > 9200 UI/l nên sau khi tiêm mũi MTX đầu tiên có 2 bệnh nhân lượng β hCG tăng gấp đôi và xuất hiện tim thai nên phải ngừng điều trị nội khoa.

4.1.4. Siêu âm

Siêu âm có vai trò quan trọng trong việc xác định vị trí túi thai trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Đặc biệt để phân biệt giữa chứa kê và chứa gốc tử cung là việc quan trọng vì 2 vị trí làm tử có 2 cách xử trí khác biệt hoàn toàn. Siêu âm đầu dò âm đạo kết hợp đường bụng có vai trò quyết định. Trong nghiên cứu này, khoảng cách từ túi ối đến đỉnh cao nhất niêm mạc tử cung trung bình là $14,08 \pm 2,58$ mm (min: 10,1; max: 18), khoảng cách từ túi ối đến bờ ngoài cơ tử cung là $2,57 \pm 1,08$ mm (min: 0,7; max: 4,5).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân chứa kê giai đoạn sớm với kích thước trung bình khối chứa trước điều trị là $16,67 \pm 6,92$ mm (min 4,75- max 29,5) và tất cả đều không có hoạt động tim thai. Như vậy, các bệnh nhân đều đáp ứng đúng tiêu chuẩn chẩn đoán chứa kê. Kết quả nghiên cứu của Kim MJ (2017) ở những bệnh nhân chứa kê điều trị bằng MTX cũng cho kết quả tương tự với kích thước khối chứa là 14 mm (min 7 – max 43) [7]. Tuy nhiên, kích thước của khối chứa cũng có ý nghĩa trong việc quyết định khả năng điều trị thành công bằng tiêm bắp methotrexate đa liều. Chính vì vậy, những bệnh nhân chứa kê mới hình thành mới nên lựa chọn điều trị nội khoa.

4.2 Kết quả điều trị

Tỷ lệ điều trị thành công trong nghiên cứu đạt 84,37%, có 2 bệnh nhân xuất hiện tim thai và một bệnh nhân dùng tiêm ở mũi 2 vì muốn mổ sớm theo tiêu chuẩn thuộc nhóm điều trị thất bại. Một nghiên cứu của nhóm tác giả Hàn Quốc trên 38 bệnh nhân chứa kê tỷ lệ thành công bằng 2 phương thức tiêm trực tiếp methotrexate tại khối chứa và methotrexate toàn thân tương ứng là 87,5% và 46,7% [7]. Theo Hajenius PJ, tiêm methotrexate vào khối chứa ít được sử dụng vì 2 lý do: (1) kỹ thuật này đòi hỏi thiết bị đi kèm như hệ thống máy nội soi, hoặc máy siêu âm có thiết bị hướng dẫn kim chọc qua cùng đồ; (2) kết quả thành công cao hơn đường dùng toàn thân nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [5].

Trong 32 bệnh nhân của nghiên cứu, cách thức biến đổi của β hCG tương đối thống nhất, sau mũi tiêm thứ nhất đa phần β hCG tăng hoặc giảm thấp dưới 15%, đều phải tiếp tục điều trị. Sau mũi thứ 2, còn 29 bệnh nhân, nồng độ β hCG giảm nhưng không rõ rệt, chỉ sau mũi thứ 3, có 68% bệnh nhân giảm trên 15% và không phải tiêm mũi tiếp thứ 4. Như vậy,

phải sau mũi thứ 3 tức là ngày 6 của liệu trình điều trị mới có thể nhận định được kết quả điều trị tương đối chính xác. Thời gian điều trị nội trú trung bình của nhóm thành công trong nghiên cứu là $9 \pm 1,44$ ngày. Đây là một hạn chế của phác đồ điều trị này.

Thời gian theo dõi ngoại trú của bệnh nhân để β hCG trở về âm tính trong nghiên cứu của chúng tôi là từ 4 đến 8 tuần. Thời gian theo dõi trung bình là: $45,25 \pm 1,6$ ngày. Cũng tương tự như nghiên cứu gộp của Tulandi: thời gian kéo dài trung bình để đạt được nồng độ β hCG huyết thanh không khảo sát được là $43 \pm 6,4$ ngày [10]

V. KẾT LUẬN

Chửa kế vòi tử cung khi được chẩn đoán sớm kích thước khối chứa chưa to (kích thước trung bình 16,67mm), chưa có hoạt động tim thai, β hCG dưới 10.000 UI/l (β hCG trung bình 4693,25 UI/l) có thể điều trị bằng phương pháp tiêm bắp methotrexate đa liều đạt kết quả thành công 84,37% và hạn chế được phẫu thuật ảnh hưởng chất lượng cơ tử cung về sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bệnh viện Từ Dũ, 2015. *Phác đồ điều trị Sản phụ khoa*. Nhà xuất bản đại học quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Lê Thị Anh Đào, Ngô Đức Anh, 2018. Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của chửa góc và kế vòi tử cung, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 426, 170-173.
3. Nguyễn Thị Tâm Lý, 2015. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hướng xử trí chửa kế vòi tử cung tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương năm 2009 và năm 2014, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
4. Cù Chiến Thắng, 2017. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị của người bệnh chửa kế tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
5. Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, et al. (2000), "Interventions for tubal ectopic pregnancy", *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD000324.
6. Horne W.A., Skubisz M.M., Tong S., 2014. Combination Gefinitib and Methotrexate treatment for non –tubal ectopic pregnancies. *Human Reproductive*.29, 1376-1379.
7. Kim MJ., Cha JH., Bae HS.,2017. Therapeutic outcomes of methotrexate injection in unruptured interstitial pregnancy, *Obstetrics & gynecology science*, 60(6), pp.571-578.
8. Tanaka K., Baartz D., Khoo S.K., 2015. Management of interstitial ectopic pregnancy with intravenous methotrexate: an extended study of a standardised regimen. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 55(2), pp.176-180.
9. Timor-Tritsch IE., Monteagudo A., Matera C., 1992. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstetrics and gynecology*, 79(6), pp.1044-1049.
10. Tulandi T., Al-Jaroudi D., (2014), "Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry", *Obstet Gynecol*, 103(1), pp.47-50.

(Ngày nhận bài: 12/12/2021 – Ngày duyệt đăng: 18/01/2022)
