



## TẦM SOÁT TIỀN SẢN GIẬT: PHỐI HỢP SIÊU ÂM VÀ CÁC MARKER KHÁC

**ThS. Hà Tố Nguyên**

*Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Từ Dũ*

### MỞ ĐẦU

Tiền sản giật (TSG) là một trong những vấn đề quan trọng trong sản khoa. Cùng với xuất huyết và nhiễm trùng, TSG là một trong ba nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho mẹ. Hiện nay, TSG vẫn còn là nguyên nhân của ít nhất 50.000 ca tử vong mẹ trên toàn thế giới mỗi năm (Papageorghiou, 2008). Không những gây nguy hiểm cho mẹ, TSG còn là một trong những nguyên nhân chính của tử vong sơ sinh vì những nguy cơ của non tháng do việc phải chấm dứt thai kỳ sớm trên nền tảng một bào thai suy dinh dưỡng.

Theo WHO, TSG là nguyên nhân chính gây tử vong và bệnh tật của mẹ và thai.

Tần suất của TSG thay đổi tùy theo dân số nghiên cứu. Theo số liệu thống kê của Trung tâm Dữ liệu y khoa Quốc gia Anh (1998), tần suất TSG trong các thai kỳ có kết cục sinh sống là 3,7%. Tần suất TSG tại Châu Mỹ Latin cao hơn, khoảng 8-10% (Papageorghiou, 2008). Tại Đài Loan, tần suất của TSG khoảng 2,03% (Chen và cs., 1998). Tại Việt Nam, TSG cũng là một vấn đề nghiêm trọng và thường gặp trong thai kỳ. Theo Nguyễn Cận và Phan Trường Duyệt (1990), tần suất TSG là 5,26%. Theo Ngô Văn Tài (1999), tần suất TSG tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương là 4% (Phan Trường Duyệt và Ngô Văn Tài, 1999). Theo báo cáo mới nhất của Bộ Y tế, TSG đứng thứ 2 trong 7 nguyên nhân trực tiếp gây tử vong mẹ với tỉ lệ là 21,3%.



Dù y học đã có những tiến bộ vượt bậc nhưng đối với TSG, việc điều trị nguyên nhân gốc rễ dường như vẫn còn là một thách thức. Vì cách duy nhất để giải quyết nguyên nhân một cách triệt để là chấm dứt thai kỳ. Do vậy, hướng tiếp cận khả thi nhất đối với TSG là sàng lọc tìm ra đối tượng nguy cơ cao để có chế độ theo dõi quản lý thai kỳ phù hợp và điều trị dự phòng với hy vọng sẽ giảm được tần suất cũng như mức độ nghiêm trọng của bệnh lý này. Kết quả của những nghiên cứu gần đây nhất cho thấy dường như chúng ta đang đạt được những thành công nhất định đối với cả hai vấn đề này (Pilalis và cs., 2007; Plasencia và cs., 2007; Akolekar và cs., 2008; Bujold và cs., 2010; Akolekar và cs., 2011; Akolekar và cs., 2012; Poon và cs., 2014).

## TẦM SOÁT TIỀN SẢN GIẬT DỰA TRÊN YẾU TỐ BỆNH SỬ TIỀN CĂN

Theo kinh điển, việc tầm soát TSG được dựa trên tiền sử sản khoa (bản thân hay gia đình có TSG) và đặc tính của từng thai phụ như: chủng tộc, tuổi, chỉ số khối cơ thể BMI, con so hay con rạ, bệnh lý nội khoa mẹ đi kèm. Theo WHO, những yếu tố nguy cơ cao của TSG như: tiền căn thai kỳ trước bị TSG, tiểu đường, cao huyết áp, bệnh thận, bệnh tự miễn và đa thai. Nếu thai phụ thuộc nhóm nguy cơ cao sẽ được điều trị dự phòng

bằng aspirin liều thấp từ tuổi thai sớm cho đến khi sinh. Tuy nhiên, không có bằng chứng khoa học nào cho thấy hiệu quả thật sự của các phương pháp sàng lọc này cũng như việc điều trị aspirin liều thấp có tác dụng làm giảm tần suất của bệnh lý này (Poon và cs., 2014).

## TẦM SOÁT TIỀN SẢN GIẬT DỰA TRÊN CÁC ĐẶC TÍNH SINH LÝ (BIOPHYSICAL MARKER)

### Huyết áp động mạch thai phụ

Ở thai kỳ TSG, triệu chứng cao huyết áp là hậu quả của sự mất cân bằng của các chất điều hòa mạch máu: tăng các chất co mạch và giảm các chất làm mềm giãn mạch máu. Dù triệu chứng cao huyết áp chỉ là triệu chứng thứ phát nhưng nó quan trọng vì chỉ điểm giai đoạn sớm của bệnh.

Một số nghiên cứu trước đây cho thấy việc tầm soát TSG dựa trên việc đo huyết áp động mạch thai phụ có hiệu quả tương đối, tỉ lệ phát hiện trung bình khoảng 43% (dao động 5-100%) với tỉ lệ dương tính giả khoảng 16% (dao động 0-66%) (Yu và cs., 2005; Onwudiwe và cs., 2008; Kuc và cs., 2011).

### Doppler động mạch tử cung

Chúng ta đã biết cơ chế sinh bệnh học chính của TSG là do suy giảm sự xâm nhập vào các nguyên bào nuôi của hệ động mạch xoắn và thất bại trong việc tái cấu trúc thành các mạch máu tại giường trao đổi tử cung-nhau làm tăng trở kháng trong các dòng chảy. Sự bất thường này có thể đánh giá bằng khảo sát Doppler màu động mạch tử cung (Onwudiwe và cs., 2008; Akolekar và cs., 2008; Kuc và cs., 2011; Napolitano và cs., 2011; Herraiz và cs., 2012).

Ở thai kỳ bình thường, trở kháng động mạch tử cung sẽ

giảm theo tuổi thai nhưng trong các thai kỳ TSG và thai chậm tăng trưởng, chỉ số trở kháng sẽ tăng (Pilalis và cs., 2007; Napolitano và cs., 2011; Herraiz và cs., 2012).

Campbell S và cộng sự (1983) là người đầu tiên mô tả việc đo trở kháng động mạch tử cung ở quý II thai kỳ. Và từ đây, đã có rất nhiều nghiên cứu đánh giá chỉ số trở kháng động mạch tử cung ở quý II thai kỳ nhằm tìm ra các sản phụ có nguy cơ TSG. Các nghiên cứu này cho thấy các sản phụ có kháng trở động mạch tử cung tăng (PI > bách phân vị thứ 95), thì tỉ số mắc (LR) tăng 6 lần trong khi trở kháng động mạch tử cung bình thường thì LR là 0,5 (Plasencia và cs., 2007; Papageorghiou, 2008).

Theo Onwudiwe và cộng sự (2008), tầm soát phối hợp các yếu tố bệnh sử tiền căn của thai phụ với đo huyết áp động mạch trung bình và siêu âm Doppler màu đo chỉ số PI động mạch tử cung ở thai 22-24 tuần có thể phát hiện 100% TSG khởi phát sớm và 56,4% TSG khởi phát muộn với tỉ lệ dương tính giả là 10% (Onwudiwe và cs., 2008). Tuy nhiên, việc điều trị dự phòng TSG bằng canxi, antioxidant, vitamin ở quý II thì không có hiệu quả hoặc hiệu quả rất thấp với aspirin (10%) (Bujold và cs., 2010). Do vậy, tuy đây là một phương pháp sàng lọc thật sự có hiệu quả rất cao nhưng không có giá trị về mặt thực tiễn lâm sàng, vì không áp dụng được một liệu pháp điều trị dự phòng có hiệu quả để làm giảm tần suất bệnh. Do vậy, các nghiên cứu gần đây tập trung vào việc tầm soát TSG ở giai đoạn sớm hơn, trong quý

I với mong muốn có thể giúp dự phòng sớm và có hiệu quả làm giảm tần suất bệnh thật sự.

## **TẦM SOÁT TIỀN SẢN GIẬT DỰA TRÊN CÁC DẤU ẤN SINH HÓA (BIOCHEMICAL MARKER)**

Có rất nhiều marker sinh hóa được dùng để tầm soát TSG. Dựa trên cơ chế sinh bệnh học của TSG là do giảm sự xâm nhập của các nguyên bào nuôi vào hệ động mạch xoắn, bánh nhau bị tổn thương do thiếu máu nuôi sẽ tiết ra các chất làm rối loạn nội mô mạch máu, các yếu tố gây viêm, các yếu tố gây kích hoạt tiểu cầu và rối loạn chức năng gan thận của thai phụ. Do vậy, việc đo lường các chất này trong máu thai phụ có thể tiên đoán được nguy cơ TSG của thai phụ.

PAPP-A và PIGF là hai chất sinh hóa được nghiên cứu nhiều nhất và được nhiều nghiên cứu chứng minh là có giá trị cao trong việc tầm soát TSG ở quý I thai kỳ.

PIGF (Placental Growth Factor – yếu tố tăng trưởng bánh nhau) được tổng hợp trong các nhung mao của các nguyên bào nuôi. PIGF thuộc dòng họ VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu) là một protein tiền sinh mạch máu (proangiogenic protein) có liên quan trong việc điều hòa sự phát triển hệ thống mạch máu của bánh nhau và chức năng nội mô của mẹ trong suốt thai kỳ. Trong TSG, do sự suy giảm xâm nhập của các nguyên bào nuôi vào hệ động mạch xoắn, bánh nhau bị thiếu máu cục bộ sẽ tăng tiết các chất chống lại sự tạo thành mạch máu (antiangiogenic) như sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase-1) và sEng (soluble Endoglin). sFlt1 là đối vận với PIGF vì sFlt sẽ gắn kết với PIGF, ngăn cản sự gắn kết bình thường của protein tiền sinh mạch máu này với receptor của mình. Do vậy trong TSG, nồng độ PIGF sẽ giảm và sFlt sẽ tăng (Savvidou và cs., 2008; Kuc và cs., 2011).



Theo nghiên cứu của Akolekar và cộng sự (2011), nếu chỉ dựa đơn thuần vào một chất sinh hóa đơn độc thì PIGF có giá trị sàng lọc TSG khởi phát sớm cao nhất: 53,5% với tỉ lệ dương giả là 5% và 65% nếu tỉ lệ dương tính giả là 10% (Akolekar và cs., 2011).

## TẦM SOÁT TIỀN SẢN GIẬT: PHỐI HỢP SIÊU ÂM VÀ CÁC MARKER KHÁC

Việc nhận diện sớm các thai kỳ có nguy cơ TSG từ quý I là rất quan trọng vì không những giúp đưa ra một chế độ theo dõi một thai kỳ nguy cơ cao nghiêm ngặt hơn bình thường mà còn có thể áp dụng một liệu pháp điều trị sớm để dự phòng được biến chứng nghiêm trọng này. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng gần đây đã chứng minh hiệu quả của việc dự phòng TSG, đặc biệt là TSG xuất hiện sớm bằng việc uống aspirin trước thời điểm 16 tuần. Theo Bujoid và cộng sự (2010), việc điều trị dự phòng aspirin sớm có thể giảm được 50% xuất độ TSG (Bujoid và cs., 2010). Đó là lý do trong khoảng 5-10 năm trở lại đây, các nghiên cứu tập trung vào việc sàng lọc TSG ở thời điểm quý I.

Theo Placencia và cộng sự (2007), việc tầm soát phối hợp giữa các yếu tố bệnh sử tiền căn của thai phụ và Doppler màu đo chỉ số PI động mạch tử cung ở thai 11-13 tuần 6 ngày có thể phát hiện 81,8% trường hợp

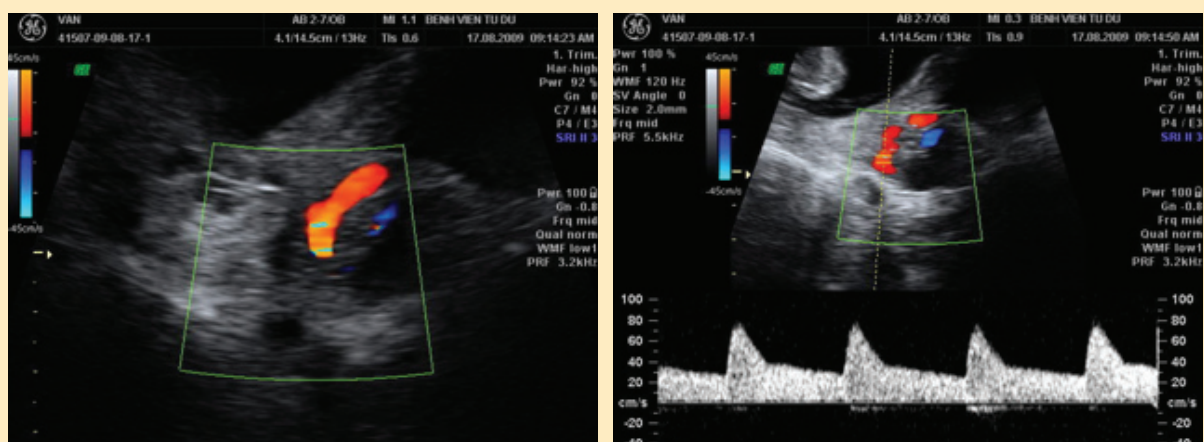
TSG khởi phát sớm và 61,7% trường hợp TSG khởi phát muộn với tỉ lệ dương tính giả là 10% (Placencia và cs., 2007).

Nếu phối hợp thêm đo huyết áp động mạch trung bình thì tỉ lệ sàng lọc cải thiện đáng kể đối với TSG khởi phát sớm. Theo nghiên cứu của Poon và cộng sự (2009), sàng lọc phối hợp các yếu tố bệnh sử tiền căn của thai phụ, Dopple động mạch tử cung đo chỉ số PI và trị số huyết áp động mạch trung bình ở thai 11-13 tuần 6 ngày có thể tầm soát 89,2% ca TSG xuất hiện sớm và 57% ca TSG xuất hiện muộn với tỉ lệ dương tính giả là 10% (Poon và cs., 2014).

Theo Poon và cộng sự (2014), sàng lọc phối hợp các yếu tố bệnh sử và tiền căn của thai phụ, các dấu ấn sinh hóa (PIGF và PAPP-A), chỉ số PI động mạch tử cung và trị số huyết áp động mạch trung bình thai phụ ở thai 11-13 tuần 6 ngày, tỉ lệ phát hiện đạt đến 95% đối với TSG xuất hiện sớm cần chấm dứt thai kỳ trước 34 tuần với tỉ lệ dương tính giả là 10% (Poon và cs., 2014).

## PHƯƠNG PHÁP SIÊU ÂM ĐO CHỈ SỐ TRỞ KHÁNG ĐỘNG MẠCH TỬ CUNG

- Sản phụ đi tiểu sạch.
- Thực hiện ngả bụng.



Hình 1. Động mạch tử cung và dạng sóng bình thường ở thai 11-13 tuần 6 ngày

- Cắt dọc tử cung, xác định cổ tử cung với lỗ trong. Di chuyển đầu dò nhẹ nhàng sang hai bên cổ tử cung và dùng cửa sổ Doppler màu để hiển thị động mạch tử cung hai bên.
- Dùng Doppler xung để đo, cửa sổ Doppler để ở khoảng 2mm.
- Khi xuất hiện 3 sóng đều nhau, đo trị số PI bằng chế độ tự động.

## KẾT LUẬN

Phối hợp giữa siêu âm đo chỉ số trở kháng động mạch tử cung lúc thai 11-13 tuần 6 ngày với yếu tố bệnh sử tiền căn, đo trị số huyết áp động mạch trung bình của thai phụ và các chất sinh hóa (PAPP-A, beta-hCG và PIGF) là một phương pháp sàng lọc có giá trị đối với TSG xuất hiện sớm trước 34 tuần với tỉ lệ phát hiện lên đến 95% và tỉ lệ dương tính giả 10%. Mục đích của xét nghiệm tầm soát phối hợp này là nhằm nhận diện sớm các thai kỳ có nguy cơ TSG cao mà các thai kỳ này có thể có lợi ích nhờ việc điều trị dự phòng aspirin trước khi thai 16 tuần.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

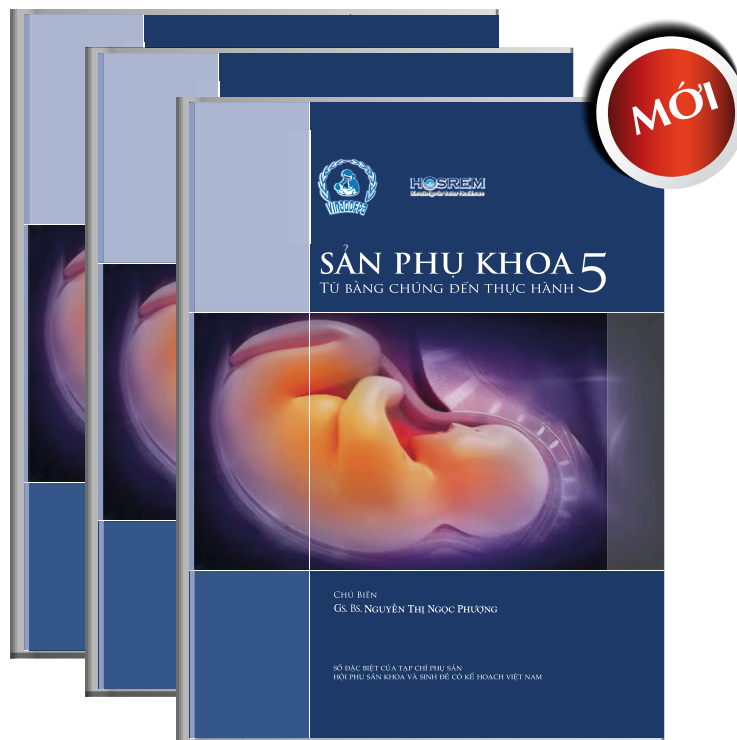
1. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH (2012). Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by iophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther Aug*.
2. Akolekar R, Syngelaki Argyro and Nicolaides Kypros H (2011). Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*; 31:66-74.
3. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S and Nicolaides KH (2008). Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 32:732-739.
4. Brown MA and Lindheimer MD et al. (2001). The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension Pregnancy*; 20:9-14.
5. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. (2010). Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a metaanalysis. *Obstet Gynecol*; 116:402-414.
6. Chen CL, Cheng Y, Wang PH, Juang CM, Chiu LM, Yang MJ,

Hung CS, Yang ML (1998). Review of pre-eclampsia in Taiwan: a multi-institutional study.

7. Harrington Kevin (2011). Early screening for pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 37:623-624.
8. Herraiz I, Escribano D, Go´mez-Arriaga PI, Herna´ Ndez-Garci´A JM, Herraiz MA and Galindo A (2012). Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 40:68-74.
9. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H and Harrington K (2010). First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 35:671-679.
10. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GHA and Schielen PCJI (2011). Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey*; 66-4:225-239.
11. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A and Thilaganathan B (2011). Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 37:534-537.
12. Nguyễn Cận, Phan Trường Duyệt (1990). Nhận xét về ảnh hưởng của một số yếu tố ngoại lai đến rối loạn tăng huyết áp trong thời kỳ có thai. Công trình nghiên cứu khoa học năm 1986-1990. Viện Bảo vệ Bà mẹ và Trẻ em; 10-11.
13. Onwudiwe N, Yu CKH, Poon LCY, Spiropoulos I and Nicolaides KH (2008). Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 32:877-883.
14. Papageorghiou AT (2008). Predicting and preventing pre-eclampsia – where to next? *Ultrasound Obstet Gynecol*; 31:367-370.
15. Phan Trường Duyệt, Ngô Văn Tài (1999). Ảnh hưởng của nhiễm độc thai nghén đối với sản phụ và trẻ sơ sinh. *Tạp chí Thông tin Y Dược* tháng 12/1999;138-140.
16. Píalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S and Antsaklis A (2007). Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 30:742-749.
17. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C and Nicolaides KH (2007). Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*; 29:135-140.
18. Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC and Nicolaides KH (2014). First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*; Volume 34, Issue 7,618-627.
19. Savvidou MD, Noori M, Anderson JM, Hingorani AD and Nicolaides KH (2008). Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 32:871-876.
20. Yu CK, Smith GCS, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH (2005). An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*; 193:429-436.

# SẢN PHỤ KHOA 5

TỪ BẰNG CHỨNG ĐẾN THỰC HÀNH



- Sách được phát hành vào tháng 12/2014
- Hotline đặt mua sách: (08) 3507 9308
- Quý hội viên vui lòng liên hệ VP HOSREM để biết thêm các thông tin ưu đãi khi mua sách (giá bìa 250.000 VND)