

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 59

BỆNH TRUYỀN NHIỄM & THAI KỲ



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

Mục lục Y HỌC SINH SẢN TẬP 59 – QUÝ III/2021

BỆNH TRUYỀN NHIỄM VÀ THAI KỲ

- 4 Vaccine COVID-19 và thai kỳ
BS. Nguyễn Khánh Duy và cộng sự
- 9 Nhiễm COVID-19 trong thai kỳ – cập nhật những kết quả nghiên cứu mới nhất
BS. Trần Ngọc Vân Anh, BS. CKI Châu Ngọc Minh
- 12 Cúm và thai kỳ
BS. Huỳnh Thanh Nguyệt,
BS. CKI. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 17 Tầm soát nhiễm Rubella trong thai kỳ
BS. CKI. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh,
ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 23 Nhiễm virus Zika khi mang thai
TS. BS. Lâm Đỗ Phương Uyên
- 28 Sàng lọc viêm gan C ở phụ nữ mang thai
BS. CKI Lê Đức Thắng
- 31 Liệu pháp kháng virus trong điều trị viêm gan B và kết cục thai kỳ
BS. CKI. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 36 Tổng quan về giang mai trong thai kỳ
BS. CKI. Trần Thế Hùng
- 39 Nhiễm *Chlamydia Trachomatis* trong thai kỳ
BS. Trần Ngọc Vân Anh, BS. Hoàng Lê Trung Hiếu
- 44 Cập nhật về *Cytomegalovirus* và thai kỳ
BS. Ngô Việt Thảo, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 48 Sảy thai sớm liên quan đến nhiễm khuẩn *Haemophilus influenza* không điển hình
TS. BS. Lâm Đỗ Phương Uyên
- 51 Sùi mào gà và thai kỳ
BS. Dương Văn Sang
- 55 Nhiễm trùng đường tiết niệu trong thai kỳ
ThS. BS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 60 *Chlamydia trachomatis* ở nam giới: tình trạng bị ảnh hưởng như thế nào?
ThS. Nguyễn Ngọc Yến Nhi, ThS. Lâm Thị Mỹ Hậu
- 63 Vai trò của xét nghiệm tiền sản không xâm lấn (NIPT) trong tầm soát lệch bội ở song thai
BS. Đào Thị Hải Yến, BS. Nguyễn Thành Nam
- 66 Quản lý trong và sau thai kỳ cho thai phụ có Lupus ban đỏ hệ thống
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 71 Khả năng sinh sản và quản lý thai kỳ ở bệnh nhân thalassemia
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 79 Mối tương quan giữa bất thường tình trùng và kết cục thai kỳ
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 83 Ứng dụng kỹ nghệ mô buồng trứng nhân tạo – Bước tiến mới trong bảo tồn khả năng sinh sản
CN. Đặng Thị Huyền Trang và cộng sự
- 88 Tổng quan về Zona Pellucida
CNSH. Trần Nhật Ánh Dương, CNSH. Hồ Lan Trâm

93 Hỏi - Đáp lâm sàng

95 Journal Club

- So sánh hiệu quả Oxytocin liều cao với liều tiêu chuẩn trong thúc đẩy chuyển dạ ở phụ nữ con so: một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng
- Nhiễm SAR-CoV-2 giai đoạn chu sinh và COVID-19 trẻ sơ sinh

❧ Mời viết bài Y học sinh sản ❧



Y học sinh sản tập 61 – Quý I/2022
Chủ đề “Cập nhật về Vô sinh và Hỗ trợ sinh sản”
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2021



Y học sinh sản tập 62 – Quý II/2022
Chủ đề “Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh, trước khi có thai”
Vui lòng nộp bài trước 30/02/2022

CẬP NHẬT VỀ CYTOMEGALOVIRUS VÀ THAI KỲ

BS. Ngô Việt Thảo, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yên

Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Tỷ lệ phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có xét nghiệm huyết thanh dương tính với *Cytomegalovirus* (CMV) trên toàn thế giới dao động từ 45% ở quốc gia phát triển, đến 100% ở quốc gia đang phát triển. Tỷ lệ phụ nữ mang thai nhiễm CMV nguyên phát chiếm từ 0,5 – 4%. Theo thống kê, ở Mỹ, khoảng 50% dân số đã từng hay đang nhiễm CMV (Colugnati và cs, 2007). CMV là tác nhân thường gặp nhất trong nhiễm trùng bẩm sinh trên toàn thế giới, chiếm tỷ lệ 0,2 – 2,2% trẻ sinh sống. Gần 30% trẻ nhiễm CMV bẩm sinh bị điếc thần kinh không do di truyền (sensorineural hearing loss – SHNL), ngoài ra, bệnh còn đi kèm với thương tật liên quan hệ thần kinh như giảm trương lực cơ, giãn não thất, loạn sản mô não, co giật, co thắt, liệt cứng, chậm phát triển. Có 10 – 15% trẻ mắc CMV bẩm sinh có triệu chứng lúc sinh, 25% trẻ nhiễm không triệu chứng nhưng phát sinh những dị tật khi theo dõi lâu dài (Korndewal, 2017).

Cho đến nay chưa có thuốc phòng ngừa CMV. Với những đặc điểm tỷ lệ nhiễm cao, chẩn đoán dị tật thai khó khăn, trẻ sơ sinh nhiễm không triệu chứng và nguy cơ di chứng lâu dài, mối liên quan giữa CMV và thai kỳ là vấn đề đáng quan tâm và cần thêm nhiều chứng cứ cập nhật để hỗ trợ thực hành lâm sàng.

ĐẶC ĐIỂM VIRUS VÀ ĐƯỜNG LÂY TRUYỀN

CMV là một loại virus thuộc họ *Herpesviridae*. Cấu tạo CMV gồm 2 chuỗi DNA, dạng thẳng, kích thước 235 kilobase. Đa số các tế bào

ở người đều dễ cảm nhiễm với CMV, đặc biệt các fibroblast, tế bào biểu mô, đại thực bào và tế bào cơ. Như các loại *Herpes virus* khác, CMV tồn tại thể ẩn ở một số vùng trong cơ thể, chủ yếu trong tuyến nước bọt, và có thể tái hoạt động bất kỳ lúc nào, ngay cả trong giai đoạn mang thai (Cannon, 2011).

CMV lây truyền thông qua dịch tiết cơ thể như nước tiểu, nước bọt, dịch tiết sinh dục, nước mắt. Mẹ có thể nhiễm CMV lúc mang thai (nhiễm nguyên phát) hoặc virus tái hoạt động từ lần nhiễm trước (nhiễm thứ phát). Virus truyền từ mẹ sang con qua bánh nhau, theo quan sát, mẹ nhiễm CMV nguyên phát khả năng lây truyền nhiều hơn so với trường hợp nhiễm thứ phát. Nguy cơ nhiễm CMV ở trẻ sơ sinh của mẹ nhiễm CMV nguyên phát là 30 – 40%, trong khi với mẹ nhiễm thứ phát, tỷ lệ này chỉ chiếm 1 – 2% (Kenneson và Cannon, 2007). Bên cạnh đó, tỷ lệ mắc CMV bẩm sinh còn tùy thuộc vào tuổi thai thời điểm xảy ra nhiễm CMV cấp. Cụ thể, mẹ nhiễm CMV khi tuổi thai càng lớn, khả năng lây truyền cho con càng tăng, tỷ lệ lây truyền thay đổi từ 30% trong tam cá nguyệt (TCN) 1 và lên đến 47% trong TCN 3. Mặt khác, tỷ lệ virus truyền qua thai trong giai đoạn đầu thai kỳ thấp hơn so với giai đoạn muộn nhưng nguy cơ gây tổn thương trên trẻ sơ sinh thường nặng nề hơn. Trong một nghiên cứu, tỷ lệ điếc bẩm sinh có kèm hoặc không kèm theo bất thường về thần kinh ở thai phụ nhiễm CMV nguyên phát trong TCN 1 là 32,4% (KTC 95%, 23,72 – 42,09), còn ở TCN 2 và 3 lần lượt là 0% (KTC 95%, 0 – 6,49) và 0% (KTC 95%, 0 – 11,95)

(Faure-Bardon, 2019). Mẹ nhiễm CMV cũng có thể lây cho trẻ sơ sinh khi sinh do trẻ tiếp xúc với dịch âm đạo.

CHẨN ĐOÁN NHIỄM CMV Ở MẸ

Đa số phụ nữ nhiễm CMV nguyên phát trong lúc mang thai không biểu hiện triệu chứng. Một số ít thai phụ có các triệu chứng không đặc hiệu như sốt, mệt mỏi, đau nhức cơ, nổi hạch, ít gặp hơn như viêm gan, viêm phổi.

Chẩn đoán nhiễm CMV nguyên phát không chỉ đơn thuần dựa vào sự hiện diện của kháng thể immunoglobulin M (IgM) vì IgM có thể dương tính kéo dài nhiều tháng sau nhiễm nguyên phát. Kháng thể IgM trong huyết thanh cũng có thể dương tính trong trường hợp nhiễm virus khác như *Epstein-Barr virus*. Cần xét nghiệm đồng thời kháng thể IgG và IgM của CMV. Chẩn đoán nhiễm CMV nguyên phát khi kết quả CMV dương tính lần đầu tiên ở thai phụ trước đó có xét nghiệm huyết thanh âm tính. Nhiễm CMV thứ phát khi CMV đã nhiễm nguyên phát nằm tồn tại ở thể ngủ trong cơ thể thai phụ, sau đó hoạt hóa trở lại. Phân biệt 2 thể này dựa vào xét nghiệm IgG avidity. Chỉ số avidity thấp (< 30%) cho thấy tình trạng nhiễm gần đây (< 3 tháng); trong khi đó chỉ số avidity cao (> 60%) chứng tỏ tình trạng nhiễm thứ phát hay tái phát (Hình 1).

Ở hầu hết các quốc gia, việc tầm soát nhiễm CMV thường quy trên thai phụ không được khuyến cáo. Xét nghiệm huyết thanh được chỉ định cho những thai phụ có triệu chứng như cúm hay sốt, hoặc kết quả siêu âm thai bất thường đi

kèm với những gợi ý liên quan nhiễm CMV bẩm sinh như giãn não thất, đầu nhỏ, vôi hóa nội sọ, xuất huyết nội sọ, não úng thủy, tăng phản âm sáng ở ruột, thai chậm tăng trưởng, tràn dịch màng ngoài tim, phù nhau thai (Walker, 2013).

CHẨN ĐOÁN NHIỄM CMV THAI NHI

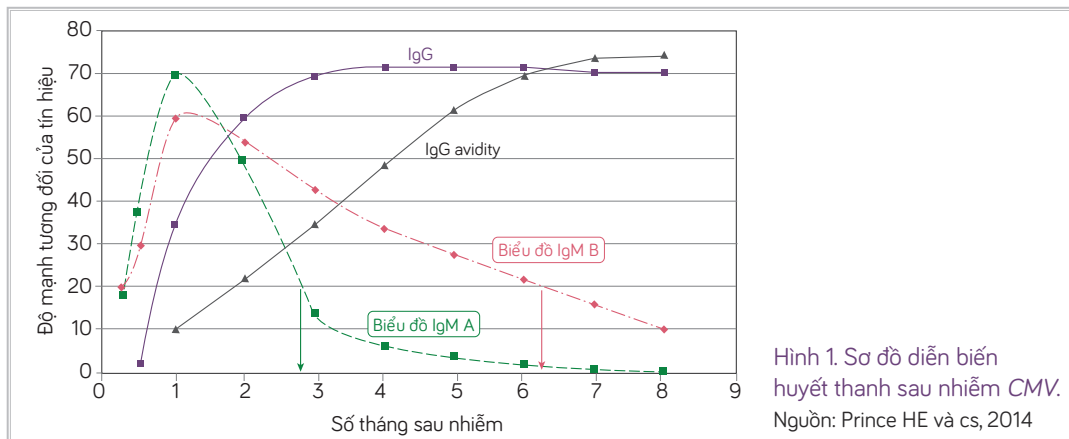
Chẩn đoán nhiễm CMV thai nhi dựa vào sự hiện diện DNA của virus trong xét nghiệm PCR dịch ối. Thời điểm chọc ối rất quan trọng vì sự có mặt của virus trong dịch ối phụ thuộc vào thời điểm virus đi qua bánh nhau và khi thai thải virus trong nước tiểu. Thời điểm thực hiện nên diễn ra ít nhất 8 tuần sau khi mẹ nhiễm virus và sau tuần thứ 20 của thai kỳ, khi hệ niệu của thai nhi đã hoàn chỉnh (Khalil và cs, 2020) (Mức khuyến cáo B).

CÁC CHỈ DẤU DỰ BÁO NHIỄM CMV BẨM SINH

Theo dõi thai nhiễm CMV nhằm mục đích tiên lượng nguy cơ dị tật có thể có trên trẻ sơ sinh. Khi tư vấn cho thai phụ cần lưu ý về thời điểm mẹ nhiễm virus, các bất thường ghi nhận trên chẩn đoán hình ảnh thai và kết quả xét nghiệm (tải lượng virus, đếm số lượng hồng cầu ở máu cuống rốn).

Dựa vào tuổi thai lúc mẹ nhiễm CMV

Thai phụ cần được thông tin khả năng lây truyền từ mẹ nhiễm nguyên phát trung bình khoảng 30 – 40%, tỷ lệ này tăng lên theo tuổi thai. Tỷ lệ nhiễm lần lượt: 0 – 10% giai đoạn trước thụ thai (cách kinh chót khoảng 8 tuần),



Hình 1. Sơ đồ diễn biến huyết thanh sau nhiễm CMV. Nguồn: Prince HE và cs, 2014

25 – 45% ngay tại cửa sổ thụ thai (trước kinh chót 1 tuần và sau kinh chót 5 tuần) và trong TCN 1, 45% trong TCN 2 và 47 – 48% trong TCN 3 (Daiminger, 2005).

Thông tin cần được cung cấp thêm về tỷ lệ xuất hiện triệu chứng nặng của trẻ sơ sinh nếu thời điểm mẹ nhiễm CMV trong giai đoạn trước thụ thai lên đến 70%, TCN 1 là 20%, TCN 2 là 5%, giai đoạn làm tổ và TCN 3 tổn thương không đáng kể. Dữ liệu về vấn đề này đến nay vẫn còn hạn chế.

Dựa vào các bất thường ghi nhận trên hình ảnh học (Bảng 1)

Thai nhi nhiễm CMV có thể có những bất thường sớm ở não và hộp sọ trên siêu âm. Thông thường, thời gian kể từ lúc mẹ nhiễm CMV tới khi ghi nhận hình ảnh bất thường về hộp sọ trên siêu âm là vài tuần. Điều này quan trọng vì khi tư vấn, nên giải thích cho thai phụ cần theo dõi trên siêu âm mỗi 2 – 4 tuần để kiểm tra sự thay đổi trong cấu trúc thai nhi.

Bảng 1. Đặc điểm thai nhiễm CMV trên siêu âm. (Chiopris và cs, 2020)

Bất thường não thai
– Giãn não thất
– Canxi hóa
– Xuất huyết nội sọ, giãn bể lớn hố sau, xuất huyết não, canxi hoá nội sọ, các nang trong não
– Nang đám rối mạch mạc
– Bất thường phát triển vỏ não: não phẳng, dị tật vỏ não
– Não úng thủy
Bất thường ngoài não
– Thai nhỏ so với tuổi thai
– Nốt echo phản âm dày ở ruột
– Gan lách to, canxi hoá
– Báng bụng
– Trần dịch màng tim
– Phù da
– Phù thai hoặc thiếu máu thai không do nguyên nhân miễn dịch từ mẹ
Bất thường nhau-ối
Phù nhau thai
Vôi hóa bánh nhau
Ối giảm/ thiếu ối
Đa ối

Bất thường trên siêu âm được phân thành 3 nhóm: bất thường về não, bất thường ngoài não và bất thường nhau, ối. Bất thường liên quan đến não là chỉ dấu chính để theo dõi trên siêu âm. Dựa trên dữ liệu của nhiều nghiên cứu, hình ảnh học não bộ bình thường trên siêu âm và MRI cho kết cục thai kỳ tốt. Cần lưu ý, kết quả bình thường trên hình ảnh học não không giúp loại trừ tổn thương thính lực ở trẻ.

Dựa vào kết quả xét nghiệm

Bardon và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu nhằm đánh giá giá trị chẩn đoán của xét nghiệm chuỗi polymerase phản ứng (polymerase chain reaction – PCR) mẫu nguyên bào nuôi từ sinh thiết gai nhau thời điểm 11 – 14 tuần. Kết quả cho thấy rằng nếu như CMV-PCR âm tính trong nguyên bào nuôi giúp loại trừ được sự liên quan của CMV trong việc gây ra bất thường ở phôi. Từ thử nghiệm này, có thể dùng sinh thiết gai nhau như một test được lựa chọn song song với việc xét nghiệm huyết thanh mẹ trong giai đoạn sớm của thai kỳ (Faure-Bardon, 2021).

Lấy máu cuống rốn được sử dụng để đo tải lượng virus trong máu thai, đếm số lượng tiểu cầu, đo men gan của thai. Cần kết hợp với kết quả siêu âm hoặc MRI để chẩn đoán. Khi dùng hình ảnh học để chẩn đoán nhiễm CMV bẩm sinh, giá trị tiên đoán âm của siêu âm là 93%. Trong một nghiên cứu khác, khi kết hợp hình ảnh học và phân tích dịch ối, giá trị tiên đoán âm đạt mức 95% (Khalil, 2020).

Phân nhóm kết cục nhiễm CMV bào thai

Trong bài Cập nhật về điều trị nhiễm CMV bẩm sinh 2018, Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoàng gia (RCOG) chia nhiễm CMV bào thai thành 3 nhóm nhằm dự đoán kết cục trên trẻ sơ sinh:

Nhiễm CMV bào thai không triệu chứng: không thấy bất thường trên siêu âm. MRI đầu bình thường, các chỉ số sinh học, số lượng tiểu cầu trong máu cuống rốn bình thường. Nhóm này có tiên lượng khá tốt, tuy nhiên vẫn không loại trừ và cần theo dõi thêm SHNL.

Nhiễm CMV bào thai nhẹ và vừa: gồm những trường hợp có bất thường trong xét nghiệm máu

cuồng rôn, không kèm bất thường về não trên siêu âm hoặc kèm theo một bất thường riêng lẻ như nốt phản âm dày của ruột, canxi hóa, phù nhau thai nhẹ. Khi chẩn đoán ở nhóm này, tiên lượng chưa rõ ràng, cần phối hợp siêu âm hoặc MRI để hỗ trợ. Lựa chọn chấm dứt thai kỳ có thể được đưa ra.

Nhiễm CMV bào thai nặng: được chẩn đoán khi thai có bất thường nặng trên siêu âm như đầu nhỏ, thiếu ối, xuất huyết não, vỏ não kém phát triển. Tiên lượng trên nhóm này là xấu.

PHÒNG NGỪ NHIỄM CMV BẨM SINH

Hiện nay, chưa có vaccine ngừa CMV. Việc truyền thông về giữ vệ sinh cá nhân và môi trường sạch sẽ được xem là biện pháp hiệu quả phòng ngừa nhiễm CMV nguyên phát. Thai phụ hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên giữ vệ sinh sạch sẽ bằng cách rửa tay, đặc biệt sau khi tiếp xúc với nước bọt hoặc nước tiểu trẻ em. Tránh ăn uống, sử dụng đồ dùng chung và hôn trực tiếp lên môi trẻ em.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc kháng virus

Điều trị thuốc kháng virus cho thai phụ nhiễm CMV không được khuyến cáo do hiệu quả giảm nguy cơ lây nhiễm cho con không rõ, phần lớn thai phụ nhiễm không triệu chứng và xét nghiệm sàng lọc không được khuyến cáo làm thường quy. Trong trường hợp có bằng chứng thai nhi bị nhiễm CMV, dựa trên xét nghiệm và siêu âm, việc điều trị kháng virus có tiềm năng giúp giảm biến chứng nặng cho trẻ sơ sinh. Nghiên cứu phase II, đa trung tâm, nhãn mở của Marianne và cộng sự ghi nhận điều trị Valacyclovir uống 8g mỗi ngày cho phụ nữ mang thai có siêu âm bất thường não hoặc ngoài não thai nhi nhiễm CMV giúp tăng tỷ lệ trẻ sơ sinh không triệu chứng. Việc điều trị được bắt đầu khi tuổi thai trung bình 25,9 tuần và tiếp tục cho đến khi sinh. Tuân thủ điều trị > 90% và thuốc được dung nạp tốt, dù thai phụ cần uống

16 viên thuốc mỗi ngày. Cần thêm dữ liệu từ nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của can thiệp này.

Cytomegalovirus hyperimmunoglobulin

Liệu pháp kháng nguyên globulin miễn dịch Cytomegalovirus (CMV-HIG) ở phụ nữ mang thai bị nhiễm CMV nguyên phát là một hướng tiếp cận trong nghiên cứu nhằm đánh giá tác động trên trẻ sơ sinh. Theo nghiên cứu của Nigro và cộng sự, CMV-HIG làm giảm nguy cơ trẻ sơ sinh nhiễm CMV bẩm sinh. Gần đây, một nghiên cứu hồi cứu khác cho thấy sử dụng liều 200 IU/ kg CMV-HIG mỗi 2 tuần cho đến 20 tuần giảm tỷ lệ lây truyền từ mẹ sang con (Kagan, 2019). Tuy nhiên, hiệu quả của HIG vẫn còn nằm trong giai đoạn II của thử nghiệm. Do dữ liệu nghiên cứu không đồng nhất và còn tranh cãi, CMV-HIG không được khuyến cáo thường quy cho phụ nữ mang thai nhiễm CMV nguyên phát.

Điều trị cho trẻ sơ sinh nhiễm CMV

Trẻ nhiễm CMV bẩm sinh không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ đến trung bình không cần thiết phải điều trị. Cần lên kế hoạch theo dõi để phát hiện kịp thời biến chứng điếc không do thần kinh, các bất thường thần kinh, sự phát triển thị lực.

Điều trị thuốc kháng virus như ganciclovir hay valaciclovir cho thấy có cải thiện biến chứng trên thính giác và thần kinh ở trẻ sơ sinh có triệu chứng. Valaciclovir được chứng minh là có tính an toàn cao nhất trong liệu pháp kháng CMV. Việc điều trị nên được bắt đầu trong vòng 28 ngày đầu sau sinh và kéo dài 6 tuần (Khalil, 2020).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS (2011) Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection: Review of CMV shedding in bodily fluids. Rev Med Virol 21(4): 240-255.
2. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ (2007) Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. BMC Infect Dis 7(1): 71.
3. Daiminger A, Bader U, Enders G (2005) Pre- and periconceptual primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. BJOG: An international journal of O&G 112(2): 166-172.
4. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Guilleminot T, Magny J-F, Salomon LJ, Bernard J-P, Lereux-Ville M, Ville Y (2021) First-trimester diagnosis of congenital cytomegalovirus infection after maternal primary infection in early pregnancy: feasibility study of viral genome amplification by PCR on chorionic villi obtained by CVS. Ultrasound Obstet Gynecol 57(4): 568-572.