TIÊN ĐOÁN SỚM HỘI CHỨNG TIỀN SẢN GIẬT

BS. CKII. Phan Thị Mai Hoa

Khoa Sản, Bệnh viện đa khoa Kiên Giang

MỞ ĐẦU

Tiền sản giật (TSG) là một nguyên nhân quan trọng đưa đến những biến chứng và tử vong cho mẹ và con. TSG được chia thành 2 nhóm TSG sớm (≤34 tuần) và TSG muộn (>34 tuần). TSG xuất hiện sớm thường kết hợp với tình trạng thai chậm tăng trưởng trong tử cung, bất thường sóng Doppler động mạch tử cung (ĐMTC) và động mạch rốn, gây kết cục xấu của cả mẹ và trẻ sơ sinh. Ngược lại, TSG xuất hiện muộn thì hầu hết kết hợp với tình trạng bệnh lý nhẹ hơn của mẹ, ít ảnh hưởng đến thai nhi và thường kết cục chu sinh tốt hơn (Maynard và cs., 2003). Hội chứng TSG được định nghĩa khi huyết áp >140/90mmHg xuất hiện sau tuần lễ thứ 20 của thai kỳ kết hợp với sự xuất hiện của protein niệu (>0,3g/24 giờ).

Mặc dù tần suất của TSG chỉ khoảng 2-5% nhưng kết cục thường nặng nề bởi những biến chứng cho mẹ (hội chứng HELLP, sản giật, suy thận...) và cho con (thai chậm tăng trưởng trong tử cung sẽ tăng nguy cơ bị các bệnh cao huyết áp, tiểu đường, bệnh lý tim mạch về sau). Nguyên nhân nền của TSG được cho là do sự đáp ứng kém của hệ tuần hoàn, đặc trưng bởi sự xâm nhập không hoàn toàn của nguyên bào nuôi vào mạch máu tử cung. Sự xâm nhập của nguyên bào nuôi bắt đầu trong quý đầu của thai kỳ, nên ngày nay, rất nhiều nghiên cứu được tiến hành nhằm mục đích xác định sớm những phụ nữ thuộc nhóm nguy cơ cao sẽ phát triển thành hội chứng TSG ở nửa sau của thai kỳ trước khi xuất hiện các triệu chứng cổ điển của hội chứng này.

Tiên đoán sớm, chính xác trước khi xuất hiện các triệu chứng của TSG là một vấn đề hết sức quan trọng trong công tác chăm sóc, theo dõi trước sinh và công tác điều trị dự phòng nhằm làm cải thiện kết cục chu sinh.

CÁC BIỆN PHÁP TẦM SOÁT

Dựa vào các yếu tố nguy cơ của mẹ

Một tổng quan hệ thống các nghiên cứu đoàn hệ có nhóm chứng năm 1966-2002 của Duckitt và Harrington (Duckitt và Harrington, 2005) cho thấy nguy cơ TSG sẽ tăng ở những phụ nữ có tiền sử TSG trong lần sinh trước (nguy cơ tương đối 7,19; khoảng tin cậy 95% 5,85-8,83), những người có kháng thể kháng phospholipid (9,72; 4,34-21,75), tiểu đường (3,56; 2,54-4,99), song thai (2,93; 2,04-4,21), con so (2,91; 1,28-6,61), tiền sử gia đình (2,90; 1,70-4,93), tăng huyết áp (huyết áp tâm trương 80mmHg) lúc đăng ký khám thai (1,38; 1,01-1,87), chỉ số khối cơ thể cao trước có thai (2,47; 1,66-3,67) hoặc lúc đăng ký khám thai (1,55; 1,28-1,88), hoặc tuổi mẹ 40 (1,96; 1,34-2,87, đối với phụ nữ sinh con rạ). Theo 2 tác giả này, các yếu tố trên có thể được sử dụng để đánh giá nguy cơ ngay từ khi đăng ký khám thai lần đầu, nhờ vậy bệnh sẽ được theo dõi sát, phát hiện sớm sự xuất hiện hội chứng TSG ở nửa sau của thai kỳ.

Dựa vào siêu âm Doppler động mạch tử cung

Đã có những bằng chứng cho thấy rằng Doppler ĐMTC có thể sử dụng để đánh giá sự xâm nhập của nguyên bào nuôi trong giai đoạn sớm của thai kỳ.

- Martin và cộng sự trong một nghiên cứu đa trung tâm, thực hiện đo chỉ số xung (PI) của ĐMTC ở tuổi thai 11-14 tuần qua ngả bụng cho toàn bộ dân số vào khám thai, độ nhạy của PI trung bình trên bách phân vị 95 (2,35) là 27% cho TSG (Martin và cs., 2001). Nghiên cứu này cho thấy khuyết tiền tâm trương xuất hiện trong 55% các trường hợp sẽ gây giới hạn cho việc tầm soát ở tuổi thai này.

- Gómez và cộng sự ghi nhận tần suất khuyết tiền tâm trương sẽ giảm dần theo tuổi thai (Gómez và cs., 2005). Tác giả đã tiến hành đo Doppler ĐMTC thường qui cho tất cả phụ nữ đến khám thai ở tuổi thai 11-14 tuần, ghi nhận chỉ số PI và sự hiện diện của khuyết tiền tâm trương. Tác giả theo dõi đến cuối thai kỳ và kết luận chỉ số PI trung bình của ĐMTC 2 bên và tần suất xuất hiện khuyết tiền tâm trương đều giảm giữa tuần lễ thứ 11 và 14. So với những thai phụ có kết cục bình thường, những phụ nữ có biến chứng có chỉ số PI cao một cách có ý nghĩa (2,04 so với 1,75; p<0,05; T-test) và tần suất xuất hiện khuyết tiền tâm trương cũng cao hơn (58% so với 41%; p<0,05, Chi-square test). Khi sử dụng đường bách phân vị thứ 95 như điểm cắt (cut off), 23,9% (95% CI 13,7-34,1) thai kỳ có biến chứng và 30,8% (95% CI 5,68-55,85) các trường hợp nặng được xác định. Theo tác giả những thai kỳ nguy cơ cao phát triển những rối loạn cao huyết áp và những biến chứng liên quan sẽ có chỉ số PI cao hơn trong giai đoạn sớm của thai kỳ. Tuy nhiên, tác giả cho rằng nếu chỉ sử dụng siêu âm Doppler ĐMTC đơn thuần để tầm soát trong dân số không có lựa chọn ở giai đoạn sớm của thai kỳ có giá trị lâm sàng hạn chế. Việc kết hợp giữa Doppler ĐMTC và các test tầm soát khác cần được nghiên cứu thêm (Hình 1).

- Teixeira và cộng sự đánh giá dòng chảy Doppler của ống tĩnh mạch (Ductus venosus Doppler flowmetry) trong quý đầu của thai kỳ với ý muốn quan sát sự di chuyển của nguyên bào nuôi, một phần trong TSG (Teixeira và cs., 2008). Nghiên cứu này kết luận rằng sóng đầu tiên gây ra từ sự di chuyển của nguyên bào nuôi có thể đo được khi CRL=63mm. Tác giả gợi ý PI của tĩnh mạch trong giai đoạn sớm của thai kỳ có thể hữu ích trong việc đánh giá có hay không sự xâm nhập hiệu quả của nguyên bào nuôi vào động mạch xoắn.

Dựa vào các chỉ điểm sinh hóa

- Trong một tổng quan về những chỉ điểm sinh hóa (Biochemical marker) trong huyết thanh mẹ để tiên đoán TSG được đăng trên Tạp chí Placenta (2012) đã kết luận những chỉ điểm sinh hóa quan trọng bao gồm: PAPP-A (Pregnancy associated plasma protein A), s-Flt-1/PlGF (soluble fms-like tyrosine kinase 1 / Placental growth factor), s-Endoglin, PP-13 (Placenta protein 13), cystatin-C, HbF và α-microglobulin (A1M).

Cả 2 chất PAPP-A và HbF cho kết quả tiên đoán TSG ngay trong 3 tháng đầu với độ nhạy 70% và độ đặc hiệu 95%. Tuy nhiên PAPP-A không đặc hiệu cho TSG, cần phối hợp với siêu âm Doppler để đạt được cùng độ nhạy với HbF/A1M. Chất Flt-1 hòa tan và PlGF là những chỉ điểm sinh hóa hứa hẹn cho độ nhạy cao giữa quý 2 của thai kỳ. PlGF đôi khi hữu dụng vào cuối quý đầu của thai kỳ (Anderson và cs., 2012).

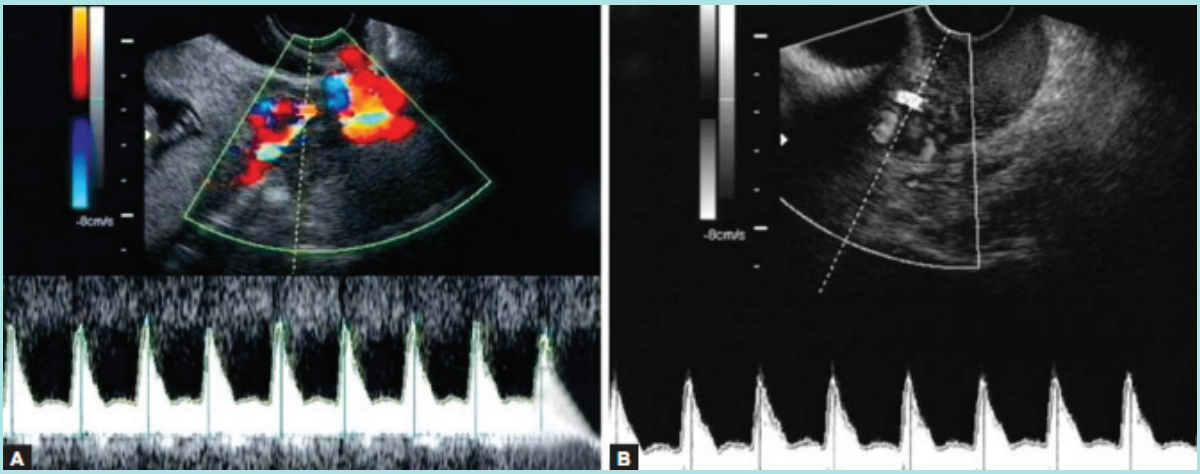
- Nghiên cứu của tác giả Spencer và cộng sự đăng trên Tạp chí Chẩn đoán tiền sản (2008) cho thấy trong nhóm phát triển hội chứng TSG ở nửa sau thai kỳ có nồng độ chất PAPP-A đo trong khoảng tuần lễ thứ 11-13 tuần 6 ngày, thấp hơn một cách có ý nghĩa (p<0,0001) so với nhóm không bị TSG (0,772 MoM so với 0,981 MoM) (Spencer và cs., 2008). Theo tác giả, sử dụng nồng độ PAPP-A thấp để chọn lựa ngay trong tháng thứ 3 của thai kỳ những thai phụ cần được theo dõi Doppler ĐMTC để cải thiện chẩn đoán.

- Các yếu tố tạo mạch: có những bằng chứng cho thấy sự mất quân bình giữa các yếu tố tiền tạo mạch (proangiogenic) và các yếu tố kháng tạo mạch (antiangiogenic) liên quan đến bệnh sinh của TSG. Nồng độ các yếu tố tiền tạo mạch trong huyết thanh mẹ như VEGF (Vascular endothelial growth factor) và PlGF, bắt đầu giảm trước khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng của hội chứng TSG. Và cùng thời điểm này nồng độ các yếu tố kháng tạo mạch như sFlt-1, sEng (soluble endoglin) bắt đầu tăng. Do những phát hiện này, người ta đề nghị đo nồng độ các chất này trong huyết tương để tiên đoán TSG. Conde-Agudelo và cộng sự (2009) cho thấy giá trị tiên đoán TSG chính xác của các yếu tố này (Conde-Agudelo và Belizan, 2000). Cụ thể, độ nhạy từ 59% đến 100% và độ đặc hiệu từ 43% đến 100%. Sự chính xác cao hơn trong nhóm phát triển TSG sớm.

Tiên đoán tiền sản giật bằng cách phối hợp tiền sử mẹ, các chất chỉ điểm sinh hóa trong máu mẹ và tốc độ dòng chảy Doppler

- Nghiên cứu được đăng trên Tạp chí Chẩn đoán tiền sản (2011) của Ranjit và cộng sự kết luận có thể tiên đoán hiệu quả TSG trong thời điểm 11-13 tuần tuổi thai: thứ nhất là dựa vào tiền sử và những đặc điểm của thai phụ, chỉ số xung (PI) của ĐMTC, áp lực động mạch trung bình (MAP) và nồng độ PAPP-A; thứ hai là dựa vào nồng độ chất trưởng thành nhau (PlGF) trong huyết tương hoặc huyết thanh của thai phụ, protein-13 của nhau, inhibin-A, activin-A, soluble endoglin, pentraxin-3 và P-selectin (Ranjit và cs., 2011).

- Tác giả Poon và cộng sự công bố kết quả một nghiên cứu đoàn hệ tầm soát TSG trên Tạp chí Siêu âm Sản Phụ khoa năm 2009 (Poon và cs., 2009). Kết quả cho thấy huyết áp động mạch trung bình (đo ở tuổi thai 11-13 tuần 6 ngày) cao hơn trong nhóm sẽ phát triển TSG sớm, TSG muộn và nhóm cao huyết áp do thai so với nhóm bình thường (p<0,0001); và trong nhóm TSG



Hình 1A, B. Dòng chảy của ĐMTC đo qua ngả âm đạo cạnh cổ tử cung ở vị trí ngay lỗ trong cổ tử cung (quý đầu thai kỳ)

sớm so với nhóm cao huyết áp do thai (p<0,002). Chỉ số xung thấp nhất của ĐMTC cao hơn một cách có ý nghĩa trong nhóm TSG sớm và TSG muộn so với nhóm bình thường (p<0,0001); trong nhóm TSG sớm so với nhóm TSG muộn hoặc cao huyết áp do thai (p<0,0001); và trong nhóm cao huyết áp do thai so với nhóm bình thường (p=0,014). Khi kết hợp các yếu tố nguy cơ của mẹ, huyết áp động mạch trung bình và chỉ số xung của ĐMTC thì khả năng phát hiện ở mức độ dương tính giả 10% là 89,2% cho TSG sớm (95% CI 74,6-96,9%); 57% cho TSG muộn (95% CI 48,0-65,7%); và 50% cho cao huyết áp do thai (95% CI, 41,4- 58,6%). Tác giả kết luận việc tầm soát tình trạng rối loạn huyết áp trong thai kỳ sẽ hiệu quả khi phối hợp giữa tiền sử mẹ, hình ảnh của Doppler ĐMTC và huyết áp đo ở thời điểm 11-13 tuần, 6 ngày.

- Tác giả Poon và cộng sự cũng trong một nghiên cứu đoàn hệ khác, thực hiện trên 8.366 thai phụ. Tất cả các thai phụ này được tiến hành siêu âm tại thời điểm 11-13 tuần 6 ngày để đo chiều dài đầu mông (tính tuổi thai), độ mờ da gáy, đo PI của ĐMTC và ghi nhận PI thấp nhất đo được giữa 2 ĐMTC (Poon và cs., 2010). Đồng thời, cho rút máu thử β-hCG tự do (free β-human chorionic gonadotropin), PAPP-A và khai thác tiền sử của thai phụ, đo lấy trị số huyết áp trung bình. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm phát triển hội chứng TSG sớm (phải chấm dứt thai kỳ trước tuần lễ thứ 34) hay muộn thì có áp lực động mạch trung bình (MAP) và PI thấp nhất của ĐMTC tăng, trong khi nồng độ PAPP-A giảm. Ở nhóm cao huyết áp do thai, nồng độ PAPP-A không khác so với nhóm chứng. Trong tầm soát TSG, khi kết hợp các yếu tố nguy cơ của thai phụ với PI thấp nhất của ĐMTC, nồng độ chất PAPP-A thì có thể tiên đoán đến 83,8% các trường hợp TSG sớm với 5% dương tính giả. Với tiên đoán TSG muộn và cao huyết áp do thai, nồng độ PAPP-A không giúp cải thiện thêm nếu thêm vào các yếu tố của mẹ, MAP và PI thấp nhất của ĐMTC.

KẾT LUẬN

Mặc dù tần suất TSG không cao nhưng thường kết hợp với kết cục xấu cho cả mẹ và thai nhi, cho nên những nhà sản khoa vẫn còn tìm kiếm những chỉ điểm sớm, từ đó đưa ra chiến thuật phòng ngừa cho những người phụ nữ thuộc nhóm nguy cơ cao nhằm giảm tối đa những biến chứng cho mẹ và thai nhi. Bước đầu tiên là xác định nhóm nguy cơ bằng cách khai thác tiền sử, ghi nhận chỉ số BMI, huyết áp động mạch trung bình để tìm ra nhóm đối tượng nguy cơ cao ngay trong lần đầu khi thai phụ đăng ký quản lý thai. Ở tuổi thai 11-13 tuần 6 ngày, ngoài việc đo các chỉ số sinh học để tính tuổi thai và độ dày của khoảng sáng sau gáy thai nhi (NT) thì cần đo chỉ số PI và ghi nhận khuyết tiền tâm trương qua Doppler ĐMTC 2 bên (nếu được), xét nghiệm các chỉ điểm sinh hóa trong máu mẹ, đặc biệt là nồng độ PAPP-A và HbF trong cùng tuổi thai này. Những bất thường được ghi nhận sẽ giúp bác sĩ sản khoa lên kế hoạch theo dõi sát hơn, dự phòng nhằm mục đích cải thiện kết cục của thai kỳ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, et al. (2012). Review: Biochemical markers to predict pre-eclampsia". Placenta; 33: S42-47.
2. Conde-Agudelo A, Belizan JM (2000). Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. Br J Obstet Gynaecol; 107:175.
3. Duckitt K, Harrington D (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ; 330(7491):565.
4. Gómez O, Martinez JM, Figueras F, et al. (2005). Uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. Ultrasound Obstet Gynecol; 26(5):490-494.
5. Spencer Kenvin, Cowans Nicholas J, and Nicolaides Kypros H (2008). Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenat Diagn; 28:7-10.
6. Poon LCY, G Karagiannis, A Leal, et al. (2009). Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet and Gynecol; 34:497-502.
7. Poon Leona CY, Stratieva Violeta, Piras Silvia, et al. (2010). Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 week. Prenat Diagn; 30:216-223.
8. Martin AM, Bindra R, Curcio P, et al. (2001). Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol; 18:583-586.
9. Ranjit Akoleka, Argyro Syngelaky, Rita Sarquis, et al. (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.
10. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction hypertension, and proteinuria in preeclampsia. Clinical Investigation; Vol.111, No.5, 649-658.
11. Teixeira LS, Leite J, Viegas MJGC, et al. (2008). Ductus venosus Doppler velocimetry in the first trimester: a new finding. Ultrasound Obstet Gynecol; 31:261-265.