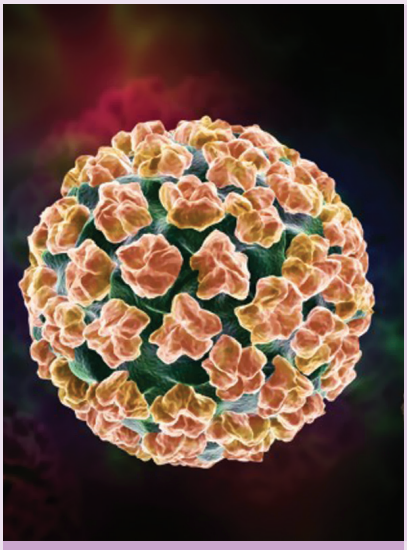

# NGHIÊN CỨU MỚI VỀ NHIỄM HPV VÀ CÁC BIẾN CHỨNG TRONG THAI KỲ

**BS. Bùi Quang Trung**

*Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức*

Trước đây, đã có những nghiên cứu cho thấy nhiễm HPV liên quan đến tăng nguy cơ sẩy thai và sinh non. Gần đây, trên y văn, lần đầu tiên xuất hiện 2 nghiên cứu cho thấy nhiễm HPV còn liên quan đến ối vỡ non và tiền sản giật.

Chúng ta đều biết ối vỡ non có nhiều nguyên nhân khác nhau, trong đó nhiễm trùng được xem là một trong những nguyên nhân chính. Các tác nhân nhiễm trùng tiết enzyme tiêu hủy collagen làm giảm độ bền của các màng thai (gồm 3 lớp là màng ối, màng đệm và màng rụng) có thể đưa đến vỡ ối trước khi có chuyển dạ xảy ra. Trong số các enzyme này có Matrix Metalloproteinase (MMP) – một họ các enzyme tiêu protein, đóng vai trò quan trọng trong việc phân hủy chất nền ngoại bào, màng cơ bản và MMP-2 được xem như là enzyme chủ chốt cho quá trình này. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự hiện diện của HPV nguy cơ cao trong âm đạo-cổ tử cung liên quan đến sự gia tăng của MMP-2. Chính mối liên hệ này gợi ý rằng nhiễm HPV có liên quan đến vỡ ối non.

Nghiên cứu cắt ngang tại Hàn Quốc trên 311 sản phụ đến sinh tại Trung tâm Y khoa, Đại học Hàn Quốc. Trong số này có 45 trường hợp sinh non, 50 trường hợp ối vỡ non, 21 trường hợp tiền sản giật và 8 trường hợp đái tháo đường thai kỳ. Các tác giả xét nghiệm DNA của HPV nguy cơ cao (1 trong 13 type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 và 68) bằng phương pháp Hybrid Capture II (Digene Diagnostics Inc., Gaithersburg, MD, USA) ở tuần thứ sáu hậu sản.

Kết quả, tỉ lệ sản phụ nhiễm HPV nguy cơ cao là 14,1%. Tỉ lệ sinh non, tiền sản giật và đái tháo đường thai kỳ là tương tự nhau giữa 2 nhóm sản phụ nhiễm và không nhiễm HPV

nguy cơ cao. Tuy nhiên, ối vỡ non xảy ra nhiều hơn ở sản phụ nhiễm HPV nguy cơ cao so với sản phụ không nhiễm HPV nguy cơ cao. Một phân tích hồi qui logistic đa biến được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa ối vỡ non và nhiễm HPV nguy cơ cao. Sau khi được hiệu chỉnh (tuổi, số lần sinh, số lần sẩy thai, BMI, tuổi thai lúc sinh, tiền căn sinh non và tiền căn ối vỡ non) kết quả cho thấy sản phụ nhiễm HPV nguy cơ cao tăng nguy cơ ối vỡ non gấp 2 lần khi so sánh với sản phụ không nhiễm HPV nguy cơ cao (OR=2,318; 95% CI 1,079-4,980).

Tuy nhiên, nhiễm HPV thường kết hợp với nhiễm nhiều tác nhân nhiễm trùng khác – là những tác nhân làm tăng tỉ lệ ối vỡ non đã được biết đến. Ngoài ra, nghiên cứu còn có nhiều hạn chế: (1) không phân theo tuổi thai các trường hợp ối vỡ non; (2) nghiên cứu cắt ngang có hạn chế trong việc xác định nguyên nhân và tác động của nhiễm HPV nguy cơ cao lên các kết cục xấu của thai kỳ và (3) thiếu các thông tin liên quan đến hành vi tình dục (số lượng bạn tình, sử dụng bao cao su, các bệnh lây truyền qua đường tình dục...), các tiền căn y khoa trước đó (suy giảm miễn dịch, HIV...) có thể gây ra hay làm tăng các yếu tố nguy cơ của sinh non tự phát, ối vỡ non trên thai non tháng và nhiễm HPV nguy cơ cao trong thai kỳ. Do đó, cần phải nghiên cứu sâu hơn để xác định chính xác mối liên quan cũng như cơ chế của nhiễm HPV nguy cơ cao gây ra ối vỡ non.

Nghiên cứu tiếp theo về liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao và tiền sản giật được Mollie McDonnold và cộng sự công bố trên Tạp chí Sản Phụ khoa Hoa Kỳ. Tiền sản giật, cho đến hiện nay, vẫn là một bệnh lý mà cơ chế bệnh sinh chưa được hoàn toàn hiểu rõ. Một trong những cơ chế được nói đến nhiều hiện nay đó là sự phát triển bất thường của nhau thai với sự giảm xâm nhập của các tế bào nuôi của thai nhi. Một vài nghiên cứu trước đây đã chứng minh trong tế bào nuôi có thụ thể của HPV. HPV nguy cơ cao có thể hoàn thành chu kỳ sống của nó ở đó và gây ra các thay đổi ở tế bào nuôi bao gồm giảm khả năng tồn tại và khả năng xâm nhập. Tế bào nuôi nhiễm HPV nguy cơ cao liên quan đến tăng tỉ lệ sẩy thai và sinh non là những kết quả đã được công bố. Vậy câu hỏi đặt ra là nếu thai không bị sẩy thì diễn tiến tiếp theo của nó có liên quan đến việc tăng tỉ lệ tiền sản giật hay không? Đó chính là lý do để các tác giả tiến hành nghiên cứu này.

Đây là một nghiên cứu thuần tập hồi cứu thu thập dữ liệu gồm các sản phụ đã được quản lý thai kỳ và sinh tại Đại học Y khoa Texas trong thời gian từ tháng 06/2009 đến tháng 12/2011. Nhóm phơi nhiễm với HPV nguy cơ cao gồm 314 sản phụ có kết quả tế bào học cổ tử cung tại thời điểm bắt đầu khám thai là: LSIL, HSIL, ASC-H (3 nhóm này không cần xét nghiệm HPV vì gần như các bất thường này đều do HPV nguy cơ cao gây ra) và ASCUS dương tính với ít nhất 1 trong 13 type HPV nguy cơ cao (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 và 68). Nhóm không phơi nhiễm HPV nguy cơ cao bao gồm 628 sản phụ có 2 kết quả tế bào học bình thường trong vòng 3 năm trước khi có thai.

Kết quả cho thấy: sản phụ trong nhóm phơi nhiễm HPV nguy cơ cao có nhiều khả năng bị tiền sản giật hơn 2 lần so với nhóm không phơi nhiễm (OR=2,18; 95% CI 1,31-3,65). Sự liên quan này vẫn còn ý nghĩa sau khi được hiệu chỉnh theo tuổi, sinh lần đầu, tình trạng hút thuốc lá, huyết áp lúc bắt đầu khám thai (aOR=2,29; 95% CI 1,32-3,97). Ngoài ra, nguy cơ tiền sản giật nặng cũng cao hơn (OR=1,93; 95% CI 0,96-3,87; p=0,09 và aOR=2,02; 95% CI 0,95-4,3; p=0,07). Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng cho thấy sản phụ với HPV nguy cơ cao có nhiều khả năng sinh non dưới 37 tuần và dưới 35 tuần hơn. Các tác giả còn tính toán, với những kết quả như trong nghiên cứu này, nếu tất cả phụ nữ trong độ tuổi sinh sản ở Hoa Kỳ được tiêm ngừa vaccine HPV

thì có thể giảm được 169 trường hợp tiền sản giật trong 100.000 thai kỳ hay 5.020 trường hợp trong tổng số 3 triệu trẻ sinh ra mỗi năm.

Mặc dù mối liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao và những bất thường ở tế bào nuôi cùng sự gia tăng của bệnh lý tiền sản giật như phân tích ở trên có vẻ rất hợp lý, nhưng nghiên cứu này không thể chứng minh được mối quan hệ nhân quả nào và những cơ chế khác vẫn có thể giải thích phù hợp. Ngoài ra, nghiên cứu này vẫn còn tồn tại nhiều hạn chế như: (1) thiết kế hồi cứu với cỡ mẫu nhỏ; (2) đối tượng nghiên cứu không phải đều sinh lần đầu; (3) không chắc chắn được tất cả các sản phụ có kết quả tế bào học LSIL, HSIL hay ASC-H đều nhiễm HPV nguy cơ cao, và cũng không loại trừ được nhóm không phơi nhiễm không bị nhiễm HPV nguy cơ cao trong thai kỳ; (4) sản phụ sinh lần đầu có tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao lớn hơn sản phụ sinh con rạ, điều này cũng gây khó khăn trong việc phân tích...

Như vậy, hiện tại, vai trò phòng ngừa tiền sản giật của vaccine HPV bên cạnh phòng ngừa ung thư cổ tử cung vẫn còn mang tính chất suy đoán.

Trong thời gian tới, những nghiên cứu được thiết kế tốt hơn với cỡ mẫu lớn hơn, với các nhóm dân số đa dạng hơn, đồng thời theo dõi diễn tiến thay đổi của HPV trong thai kỳ là cần thiết. bên cạnh đó, để tiếp tục khám phá những lợi ích khác của vaccine HPV, các nghiên cứu trong tương lai cần đánh giá khả năng tiền sản giật ở những sản phụ có tiêm ngừa và không tiêm ngừa vaccine HPV.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO


1. Cho GeumJoon, Min Kyung-Jin, Hong Hye-Ri, Kim SuhngWook, Hong Jin-Hwa, Lee Jae-Kwan, Oh Min-Jeong and Kim Hai Joong (2013). High-risk human Papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. BMC Pregnancy and Childbirth, 13:173. doi:10.1186/1471-2393-13-173.
2. Mcdonnold M, Dunn H, Hester A, Pacheco LD, Hankins GD, Saade GR, Costantine MM, High Risk Human Papillomavirus at Entry to Prenatal Care and Risk of Preeclampsia (2013). American Journal of Obstetrics and Gynecology; S0002-9378(13)01033-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.040.


HOSREM
Knowledge for Better Healthcare

Study Group for Endometriosis

### SỨ MỆNH

Nâng cao kiến thức và cải thiện thực hành lâm sàng của cán bộ y tế về bệnh học, chẩn đoán và điều trị lạc nội mạc tử cung.

### HOẠT ĐỘNG

SGE mong muốn thực hiện sứ mệnh thông qua các hoạt động liên quan bệnh lạc nội mạc tử cung:

- Cập nhật và cung cấp thông tin chuyên ngành
- Huấn luyện các kỹ năng chuyên môn
- Thúc đẩy và thực hiện các nghiên cứu khoa học