

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 48

DỰ PHÒNG SINH NON



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 48

DỰ PHÒNG SINH NON

- 06 < Phòng ngừa chuyển dạ sinh non tự phát Lê Thị Thu Hà
- 12 < Cập nhật chứng cứ dự phòng sinh non Đặng Quang Vinh
- 18 < Sinh non và yếu tố di truyền Lê Long Hồ
- 20 < Giá trị của đo chiều dài kênh cổ tử cung trên song thai Phạm Thị Phương Anh
- 24 < Nhiễm khuẩn trong thai kỳ và sinh non Lê Tiểu My
- 27 < Dự phòng sinh non ở phụ nữ có bất thường tử cung bẩm sinh Hê Thanh Nhã Yến
- 30 < Dấu ấn sinh học dự báo chuyển dạ sinh non Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 33 < Cận ối: yếu tố tiên lượng sinh non tự nhiên Nguyễn Duy Linh
- 36 < "AFS – Cận ối" yếu tố tiên lượng sinh non Trần Thế Hùng
- 39 < Quan điểm mới trong điều trị chuyển dạ sinh non Hê Thanh Nhã Yến
- 42 < Thực hư vai trò giảm gò của magnesium sulfate trong chuyển dạ sinh non Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 45 < Magnesium sulfate – Vai trò bảo vệ não thai nhi sinh non Huỳnh Vĩnh Phạm Uyên
- 51 < Vai trò của sản khoa hiện đại đối với thai kỳ ở ranh giới có khả năng sống Nguyễn Mai An
- 55 < Chăm sóc trẻ non tháng Phạm Thị Thanh Tâm
- 58 < Những ảnh hưởng dài hạn của sinh non Lê Tiểu My
- 62 < Vỡ ối sớm ở tam cá nguyệt II của thai kỳ Phan Hà Minh Hạnh
- 66 < Quản lý thai kỳ tăng huyết áp mạn tính theo nhóm nguy cơ Bùi Quang Trung
- 70 < Thuyên tắc mạch trong thai kỳ Trần Thế Hùng
- 74 < Sẩy thai liên tiếp và những hướng tiếp cận mới trong nghiên cứu Võ Như Thanh Trúc
- 80 < Xuất tinh sớm – Cập nhật chẩn đoán và điều trị Từ Thành Trí Dũng
- 84 < Điều trị thay thế testosterone theo EAU 2018 Dương Quang Huy
- 91 < Stand-up meeting: Kiến tạo văn hóa LEAN Võ Thị Hà
- JOURNAL CLUB
- 94 < Kích thích buồng trứng kẹp trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt ở nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém
- 96 < Vai trò của HbA1C trong dự đoán tiền sản giật ở thai phụ đái tháo đường type I
- 97 < Nguy cơ ung thư buồng trứng, ung thư vú và ung thư thân tử cung ở những phụ nữ điều trị hỗ trợ sinh sản
- 98 < Vỡ ối trước chuyển dạ
- 100 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC
- 02 < LỊCH HOẠT ĐỘNG ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 49: "MÃN KINH"
Tập 49 sẽ xuất bản vào tháng 3/2019.
Hạn gửi bài cho tập 49 là 30/11/2018.

Chuyên đề tập 50: "HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG"
Tập 50 sẽ xuất bản vào tháng 6/2019.
Hạn gửi bài cho tập 50 là 28/02/2019.

Tập sách sẽ ưu tiên đăng tải các bài viết thuộc chủ đề như đã nêu ra ở từng tập. Ngoài ra, các bài viết khác trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản có nội dung hay, hấp dẫn và mang tính cập nhật thông tin - kiến thức cũng sẽ được lựa chọn. Quy cách: 2.000 - 3.000 từ, font Times New Roman/Arial, bảng biểu rõ ràng, hình ảnh rõ và chất lượng cao, phần tài liệu tham khảo chính ở cuối bài vui lòng chỉ chọn 5 - 7 tài liệu tham khảo chính (quan trọng hoặc được trích dẫn nhiều nhất). Journal Club là chuyên mục nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần, mang tính cập nhật cao. Quy cách bài cho mục Journal Club: 500 - 1.000 từ, bảng biểu rõ ràng và đính kèm y văn gốc.

Để gửi bài duyệt đăng, vui lòng liên hệ: BS. Huỳnh Thị Tuyết (huynhthituyet@hosrem.vn), văn phòng HOSREM (hosrem@hosrem.vn).

Để được tư vấn quảng bá trên Y học sinh sản, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

Hội viên liên kết Bạch kim 2018



MERCK



Hội viên liên kết Vàng 2018



Abbott



DẤU ẤN SINH HỌC DỰ BÁO CHUYỂN DẠ SINH NON

Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh,
Thân Trọng Thạch

Đại học Y Dược TPHCM



TỔNG QUAN

Mỗi năm trên toàn thế giới có khoảng 15 triệu thai nhi non tháng (< 37 tuần tuổi thai) được sinh ra, tỷ lệ từ 5% đến 18% tùy quốc gia, trong đó 3,1 trẻ sơ sinh tử vong vì sinh non. Tại Hoa Kỳ, chăm sóc y tế dành cho trẻ sinh non tiêu tốn 26,2 tỷ đô la mỗi năm^[1]. Tuy nhiên cho đến nay, tiên đoán và dự phòng chuyển dạ sinh non vẫn là một thách thức lớn đối với nền y tế các quốc gia. Bài viết này nhằm giới thiệu những dấu ấn sinh học (biomarkers) có vai trò dự báo chuyển dạ sinh non, giúp lập kế hoạch dự phòng và điều trị thích hợp với mong muốn mang lại lợi ích nhiều mặt lâu dài về sức khỏe và kinh tế.

FETAL FIBRONECTIN (FFN)

fFN là một protein màng có thể tìm thấy ở dịch cổ tử cung âm đạo trước 20 tuần tuổi thai nhưng sự xuất hiện của fFN sau 20 tuần gợi ý chuyển dạ sinh non sắp xảy ra^[2]. Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu Melchor và cộng sự (2018) trên nhóm 378 sản phụ mang đơn thai từ 24^{0/7} đến 36^{6/7} tuần có dấu hiệu lâm sàng báo động chuyển dạ sinh non như những cơn co tử cung đều đặn, đau trần bụng dưới, cổ tử cung mở dưới 3 cm cho thấy nồng độ fFN ở ngưỡng cắt 50 ng/ml có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương (PPV), giá trị tiên đoán âm (NPV) lần lượt là 30%, 90,5%, 7,9% và 97,9% với khả dĩ dương (LR+) là 3,2 và khả dĩ âm (LR-) là 0,8 khi chẩn đoán chuyển dạ trong vòng 7 ngày. Điều đó chứng tỏ ở nhóm sản phụ có triệu chứng, khả năng dự báo âm

ấn tượng của fFN làm giảm những can thiệp không cần thiết lên thai kỳ^[3]. Ở nhóm sản phụ không triệu chứng báo động vào chuyển dạ, một tổng quan hệ thống trên cơ sở dữ liệu nghiên cứu giai đoạn 2005 – 2015 (Santos và cs, 2018) so sánh tính chính xác của fFN trong dự báo chuyển dạ sinh non thực hiện lúc tam cá nguyệt II. Ở nhóm đơn thai không yếu tố nguy cơ sinh non độ nhạy, độ đặc hiệu, LR+, LR- của fFN lần lượt là 48% (KTC 95%, 0,20 – 0,77), 96% (KTC 95%, 0,86 – 0,99), 12,01 (KTC 95%, 4,70 – 30,68), 0,54 (KTC 95%, 0,30 – 0,97). Đối với nhóm đơn thai có yếu tố nguy cơ, độ nhạy của xét nghiệm là 34% (KTC 95%, 0,24 – 0,43), độ đặc hiệu 91% (KTC 95%, 0,88 – 0,93), LR+ là 3,47 (KTC 95%, 2,84 – 4,24), và LR- là 0,75 (KTC 95%, 0,68 – 0,82). Ở nhóm đa thai dưới 32 tuần, fFN có độ nhạy trong khoảng 29 – 41% và độ chuyên 92% – 96% cho nhóm song thai và 60% – 63% độ nhạy, 92% – 96% độ chuyên ở nhóm tam thai^[2]. Điều đó chứng tỏ khả năng dự báo âm chính xác của fFN độc lập với sự hiện diện triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, với ngưỡng fFN 50 ng/ml thường được sử dụng trên lâm sàng cho khả năng tiên đoán dương còn thấp cũng chính là nhược điểm fFN^[3-5]. Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu của Abbott và cộng sự trên 1.448 sản phụ có nguy cơ sinh non và không có triệu chứng so sánh độ tin cậy của fFN ở ngưỡng cắt 200 ng/ml và 50 – 99 ng/ml cho thấy ngưỡng 200 ng/ml có khả năng tiên đoán dương chính xác hơn 2,5 lần (KTC 95%, 1,5 – 4,2, p < 0,01) trong khi vẫn

đảm bảo giá trị tiên đoán âm. Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của mốc 200 ng/ml là 0,88 (0,81 – 0,95) cho dự báo sinh non trong 4 tuần và 0,83 (0,77 – 0,89) cho sinh non trong vòng 8 tuần sau^[6].

PLACENTAL ALPHA

MICROGLOBULIN-1 (PAMG-1)

PAMG-1 là một protein được tìm thấy nồng độ cao trong nước ối và rất ít trong dịch tử cung âm đạo, vì thế khi phát hiện được chất này trong âm đạo thường gợi ý có tình trạng ối vỡ, một nguyên nhân phổ biến thúc đẩy chuyển dạ sinh non^[5]. Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu của Nikolova và cộng sự trên 203 sản phụ tuổi thai từ 20^{0/7} – 36^{6/7} tuần có triệu chứng gợi ý chuyển dạ và màng ối nguyên vẹn. Kết quả PAMG-1 dương tính có độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 95%, PPV 76% và NPV 96% (KTC 95%) trong chẩn đoán chuyển dạ trong vòng 7 ngày. Đối với fFN, độ nhạy chỉ 50%, độ chuyên 72%, PPV 29% và NPV 87% (KTC 95%)^[5]. Một nghiên cứu khác (Melchor và cs, 2018) trên 376 sản phụ sử dụng ngưỡng PAMG-1 là 1 ng/ml cho khả năng dự đoán chuyển dạ sinh non trong vòng 7 ngày có độ nhạy 50%, độ chuyên 96,9%, PPV 35,5%, NPV 98,3%, LR+ 16,1 và LR- 0,5. Khi so sánh với fFN, độ đặc hiệu của PAMG-1 vượt trội hơn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0004$; PPV của PAMG-1 cũng ưu thế với $p = 0,0187$ ^[3].

Với giá trị tiên đoán dương cao hơn mà vẫn đảm bảo tính đặc hiệu, xét nghiệm PAMG-1 góp phần hạn chế sử dụng giảm gò, kháng sinh, corticosteroids liệu pháp một cách không cần thiết^[5].

DẠNG PHOSPHORYL HÓA CỦA YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG GIỐNG INSULIN GẮN PROTEIN (PHIGFBP-1)

phIGFBP-1 là một protein hiện diện ở giữa màng rụng và màng ối thường được thấy ở dịch tử cung âm đạo khi chuyển dạ. Dựa trên cơ sở này phIGFBP-1 có khả năng dự đoán chuyển dạ sanh non^[4]. Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu do Tripathi và cộng sự tiến hành trên 468 sản phụ ở tuổi thai 28^{0/6} đến 36^{6/7} tuần với màng ối còn nguyên vẹn, than phiền đau trần bụng và có gò tối thiểu 1 cơn trong 10 phút. Kết quả cho thấy khả năng dự

báo chuyển dạ trong 7 ngày tới của phIGFBP-1 ấn tượng với độ nhạy 94,7%, độ đặc hiệu 92,4%, PPV 85,5% và NPV 97,3%, cao hơn vượt trội so với sử dụng fFN ($p < 0,001$). Khả năng dự báo chuyển dạ trong vòng 48 giờ của phIGFBP-1 đạt độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV lần lượt là 95,4%, 82,2%, 61,7% và 98,3 %, ưu thế tuyệt đối so với fFN ($p < 0,001$). Với khả năng dự báo chính xác kết cục thai kỳ trong ngắn hạn, đứng trước một kết quả phIGFBP-1 dương tính nên có thái độ can thiệp tích cực như hỗ trợ trưởng thành phổi, giảm gò; nếu kết quả trả về âm tính lựa chọn theo dõi tiếp nên được cân nhắc^[4]. Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu khác do Cooper và cộng sự tiến hành so sánh trên 288 sản phụ nghi ngờ sinh non trong khoảng tuổi thai 24^{0/7} đến 34^{6/7} tuần được tiến hành khảo sát đồng thời phIGFBP-1 và fFN. Kết quả cho thấy fFN có phần đặc hiệu hơn (95% so với 71%) nhưng không có sự khác biệt đáng kể về độ nhạy (33% so với 39%) và NPV (88% và 86%). Khả năng một sản phụ nhận kết quả phIGFBP-1 dương tính cũng cao hơn (28,1% với 9,7%, $p < 0,001$). Do đó, cần nhiều hơn những nghiên cứu để đánh giá tính chính xác của phIGFBP-1 trong dự báo sinh non^[7].

CHẤT BIỂU THỊ PHẢN ỨNG VIÊM CỦA MẸ (MIF, CRP, IL-6)

Là nhóm chất trung gian xuất hiện trong quá trình viêm, vừa có thể là nguyên nhân và cũng có thể là biểu hiện của chuyển dạ sinh non. Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu của Zhu và cộng sự trên 596 sản phụ đơn thai trước 14 tuần được định lượng MIF và theo dõi sau đó. Kết quả cho thấy những sản phụ sinh non có nồng độ MIF cao hơn vượt trội so với những sản phụ sinh đủ tháng (24,5 ng/ml so với 20,5 ng/ml, $p < 0,001$), hơn nữa nhóm sản phụ sinh trước 34 tuần có MIF cao hơn so với nhóm sinh non nói chung (28,0 ng/ml, $p = 0,025$). Dựa trên đường cong ROC, nhóm nghiên cứu xác định ngưỡng cắt cho MIF là 20,6 ng/ml với độ nhạy 79,3%, độ chuyên 51,4%, AUC là 0,71 (KTC 95%, 0,64 – 0,77, $p < 0,001$). Đối với CRP, AUC là 0,64 (KTC 95%, 0,59 – 0,72; $P < 0,001$) còn IL-6 có AUC là 0,67 (KTC 95%, 0,59 – 0,75; $P < 0,001$). Từ đó, cứ mỗi 1 ng/ml MIF tăng thêm, OR là 1,12 (KTC

95%, 1,07 – 1,17, $p < 0,001$), mỗi đơn vị tăng thêm của CRP có OR là 1,13 (KTC 95%, 1,04 – 1,27, $p = 0,013$), và IL-6 có OR là 1,22 (KTC 95%, 1,11 – 1,36, $p = 0,005$). Như vậy, những marker đáp ứng viêm của mẹ ngay từ quý 1 đã có thể dự báo nguy cơ sinh non và giúp đưa ra những giải pháp sớm trước khi đến giai đoạn không thể đảo ngược^[8].

KẾT LUẬN

Cho đến thời điểm hiện tại, chuyển dạ sinh non vẫn là thách thức lớn trong dự phòng, chẩn đoán và điều trị mà chúng ta phải đối mặt. Vẫn chưa có một một dấu ấn sinh học nào tỏ ra là tiêu chuẩn vàng trong kết luận chuyển dạ sinh non do những nghiên cứu phát hiện hay chứng minh giá trị của chúng còn chưa thật mạnh. Những dấu ấn sinh học được dùng hiện nay như fFN, PAMG1, pHIGFBP-1,... đã giúp ích được phần nào trong chẩn đoán xác định có chuyển dạ hay loại trừ chuyển dạ giả để có những can thiệp đúng và đủ, hạn chế biến chứng non tháng

cho thai nhi. Do đó, đánh giá toàn diện nguy cơ, khai thác đầy đủ bệnh sử, thăm khám kỹ lưỡng và nhẹ nhàng, kết hợp những phương tiện hình ảnh và xét nghiệm dấu ấn sinh học đang được trang bị, chúng ta đã làm hết khả năng trước khi mong chờ có thêm những công cụ mạnh hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Heng, Y.J., et al., Human cervicovaginal fluid biomarkers to predict term and preterm labor. *Front Physiol*, 2015. 6: p. 151.
- Dos Santos, F., et al., Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth risk in asymptomatic pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2018. 97(6): p. 657-667.
- Melchor, J.C., et al., Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018. 51(5): p. 644-649.
- Tripathi, R., et al., Comparison of rapid bedside tests for phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein 1 and fetal fibronectin to predict preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016. 135(1): p. 47-50.
- Nikolova, T., et al., Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med*, 2015. 43(4): p. 395-402.
- Abbott, D.S., et al., Quantitative fetal fibronectin to predict preterm birth in asymptomatic women at high risk. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(5): p. 1168-76.
- Cooper, S., et al., Diagnostic accuracy of rapid pHIGFBP-1 assay for predicting preterm labor in symptomatic patients. *J Perinatol*, 2012. 32(6): p. 460-5.
- Zhu, H. and M.J. Yang, Maternal plasma concentrations of macrophage migration inhibitory factor at first trimester as a predictive biomarker of preterm delivery in Chinese women. *Clin Chim Acta*, 2018. 483: p. 286-290.

Tiếp theo trang 29 → DỰ PHÒNG SINH NON Ở PHỤ NỮ CÓ BẤT THƯỜNG TỬ CUNG BẨM SINH

Chăm sóc thai kỳ kèm bất thường tử cung bẩm sinh cần có kế hoạch tư vấn nguy cơ sinh non và biến chứng thai kỳ, siêu âm lặp lại nhiều lần khảo sát sự phát triển của thai và tầm soát biến chứng, cân nhắc chỉ định khâu cổ tử cung dự phòng sinh non khi cổ tử cung ngắn.

Trong tương lai, cần thêm nghiên cứu tiến cứu đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp dự phòng sinh non ở phụ nữ có bất thường tử cung bẩm sinh hoặc hiệu quả riêng đối với mỗi dạng bất thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hua M, Odibo AO, Longman RE, Macones GA, Roehl KA, Cahill AG. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Dec;205(6):558.e1-5.
- Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011 Dec;17(6):761-71.

- Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013 Aug 1;28(8):2032-44.
- Ludwin A, Ludwin I, Banas T, Knafel A, Miedzyblocki M, Basta A. Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus: Tools used in uterine anomaly diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Mar;37(3):178-86.
- Ludwin A, Pitynski K, Ludwin I, Banas T, Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013 Feb;20(1):90-9.
- Abo Dewan KAA, Hefeda MM, Elkholy DGE. Septate or bicornuate uterus: Accuracy of three-dimensional trans-vaginal ultrasonography and pelvic magnetic resonance imaging. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2014 Sep 1;45(3):987-95.
- Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Apr;24(2):193-208.
- Mastrolia SA, Baumfeld Y, Herskovitz R, Loverro G, Di Naro E, Yohai D, et al. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: A retrospective population based cohort study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2017 Nov;30(22):2705-10.
- Airolidi J, Berghella V, Sehdev H, Ludmir J. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol*. 2005 Sep;106(3):553-6.
- Yassae F, Mostafae L. The Role of Cervical Cerclage in Pregnancy Outcome in Women with Uterine Anomaly. *J Reprod Infertil*. 2011;12(4):277-9.