



SẢY THAI TÁI PHÁT: MỘT SỐ CẬP NHẬT

GS. TS. Nguyễn Duy Tài

Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

GIỚI THIỆU

Sảy thai tái phát (RM), được định nghĩa là có ≥ 3 lần sảy thai liên tiếp trước tuần lễ thứ 20 (với cùng một bạn tình), gặp trong khoảng 0,5-2% thai phụ và không tính trường hợp thai ngoài tử cung và thai trứng (ACOG, 1995; Tulandi, 2013). Đây là một sang chấn lớn về mặt tinh cảm cho mọi cặp vợ chồng, việc đánh giá thường sẽ gặp khó khăn do nguyên nhân của RM có thể không thể xác định được và hiện nay, các chiến lược chẩn đoán cũng như điều trị chưa có được nhiều dữ liệu ủng hộ từ y học chứng cứ (Plouffe và cs., 1992; Trott và cs., 1996).

NGUYÊN NHÂN CỦA SẢY THAI TÁI PHÁT VÀ CƠ CHẾ MIỄN DỊCH HỌC LIÊN QUAN

Có nhiều nguyên nhân gây RM, nhưng có thể chia làm

hai nhóm nguyên nhân lớn: do phôi thai (chủ yếu do bất thường nhiễm sắc thể) và do các yếu tố từ mẹ làm ảnh hưởng đến nội mạc tử cung và/hoặc sự phát triển nhau thai (Aplin, 2000). Các yếu tố từ mẹ bao gồm các rối loạn đông máu, bệnh lý tự miễn, rối loạn nội tiết hoặc bất thường tại nội mạc tử cung (Regan và Rai, 2000; Li và cs., 2002). Khoảng 50% trường hợp RM không rõ nguyên nhân (vô căn), và một số tác giả cho rằng một phần những trường hợp RM vô căn là do nguyên nhân miễn dịch. Các cytokine có liên quan đến đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (MDTB) có thể đóng một vai trò nào đó trong những trường hợp này. Người ta cho rằng một thai kỳ bình thường (thành công) sẽ kèm theo sự giảm hoạt động của tế bào T loại Th1 và tăng hoạt tính tế bào T loại Th2. Tế bào Th1 tiết ra interleukin (IL)-2, interferon (IFN)- γ và TNF – đây là các loại cytokine gây độc trên thai do hoạt tính gây độc tế bào và kích hoạt quá trình viêm. Các tế bào Th2 tiết ra IL-4, IL-5, IL-6, IL-10

và IL-13 – các hoạt chất này liên quan đến quá trình đáp ứng miễn dịch qua trung gian dịch thể (MDDT), một số những hoạt chất này có tính chất kháng viêm.

Người ta đã báo cáo có sự gia tăng nồng độ cytokine IL-2 và IFN- γ (từ Th1) và giảm nồng độ cytokine IL-10 (từ Th2) từ các bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại biên (PBMC) ở những phụ nữ có tiền căn RM. Raghupathy và cộng sự cũng cho thấy ở phụ nữ RM, có sự gia tăng nồng độ IFN- γ , TNF- α , TNF- β và IL-2 tiết ra từ PBMC, còn ở phụ nữ có thai kỳ bình thường, có sự gia tăng nồng độ IL-4, IL-5, IL-6 và IL-10 từ PBMC vào cuối tam cá nguyệt I. Nghiên cứu của Piccinni và cộng sự cũng cho thấy có sự gia tăng đáng kể số lượng tế bào T tiết ra IL-4 và IL-10 nằm trong màng ối ở những phụ nữ có thai kỳ bình thường. Các nghiên cứu này cho thấy ở thai kỳ bình thường có xu hướng tăng hoạt động của tế bào Th2, còn ở phụ nữ RM lại có xu hướng tăng hoạt tính của Th1.

Tuy nhiên, vấn đề không đơn giản như vậy và có tác giả cho rằng có thể có nhiều nguyên nhân miễn dịch dẫn đến RM. Các rối loạn này sẽ làm hệ miễn dịch của mẹ phát hiện được các kháng nguyên từ người cha nằm trên vị trí bánh nhau-thai nhi, từ đó dẫn đến hiện tượng tiêu hủy thai, mặc dù các chứng cứ trên người hiện vẫn còn hạn chế. Một trong những vấn đề chính khiến việc tìm ra các nguyên nhân miễn dịch học này trở nên khó khăn là cơ chế nào giúp thai nhi thoát khỏi sự tác động của hệ miễn dịch người mẹ vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Ngoài ra, cũng có một số nghiên cứu cho những kết

quả ngược lại với các nghiên cứu trên, ví dụ Shimada và cộng sự báo cáo có sự tăng số lượng tế bào T sản xuất IL-4 (Th2) ở những thai phụ RM, cho thấy có sự tăng nồng độ các cytokine nhóm Th2 ở những thai phụ này. Mặc dù vẫn có những kết quả trái ngược như vậy, nhưng số lượng nghiên cứu ủng hộ RM có liên quan với tình trạng tăng Th1 tỏ ra chiếm ưu thế.

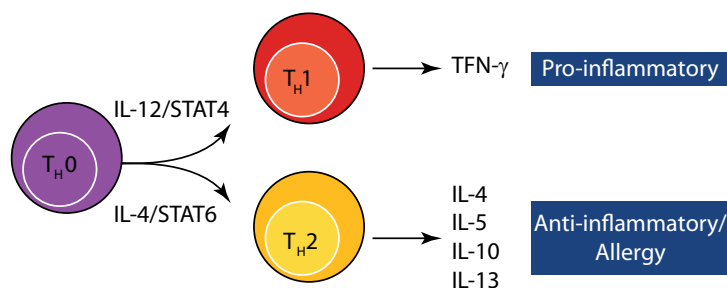
SINH LÝ BỆNH

Cytokine (Hình 1)

Cytokine thường được chia ra thành nhiều họ (family) tùy vào nguồn gốc tế bào miễn dịch và các tác dụng miễn dịch của chúng. Các tế bào T-helper CD4+ là những tế bào miễn dịch đóng vai trò chính trong việc sản xuất cytokine. Các cytokine được chia làm ba nhóm nhỏ dựa theo chức năng. Các tế bào Th1 sản xuất ra IFN- γ , IL-2 và TNF- β , đóng vai trò trong đáp ứng MDTB. Tế bào Th2 tiết ra IL-4, IL-5, IL-6 và IL-10 tham gia vào đáp ứng MDDT. Loại T-helper thứ 3 là Th0 – các tế bào này có thể biến đổi thành Th1 hoặc Th2, do vậy có thể sản xuất ra các cytokine của cả hai nhóm trên, ngoài ra còn sản xuất TNF- α và GM-CSF. Có một họ cytokine nữa được sản xuất bởi đại thực bào, đây là các cytokine tiền viêm (pro-inflammatory cytokine) (Bảng 1).

Tuy nhiên, một điều quan trọng khác cần chú ý là tất cả các loại cytokine trên cũng có thể được sản xuất từ các

Helper T Cell Differentiation



Hình 1. Sự biệt hóa của tế bào lympho T. Th1 là tế bào quan trọng trong miễn dịch tế bào, trong khi đó, Th2 đóng vai trò chính trong miễn dịch dịch thể

(Nguồn: Courtesy of Dr. Thomas Prud'Homme và Dr. Scott Zamvil)

Bảng 1

Nguồn gốc	Cytokine	Hoạt tính
T-helper Th1	IFN- γ , IL-2, TNF- β	MDTB, gây độc tế bào, kích hoạt phản ứng viêm
T-helper Th2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10	MDDT, một số có hoạt tính kháng viêm
T-helper Th0	[Th1] hoặc [Th2], TNF- α , GM-CSF	
Đại thực bào	IL-1, TNF- α , IL-6, LIF	Cytokine tiền viêm

tế bào khác không phải tế bào miễn dịch (tế bào màng rụng, tế bào hợp bào nuôi...). Điều này đặc biệt đúng đối với những trường hợp sảy thai, vì số lượng tế bào T-helper chỉ chiếm một phần nhỏ trong nội mạc tử cung và mô nhau trong tam cá nguyệt I, do đó có thể T-helper không phải là nguồn gốc sản xuất cytokine chính yếu. Ngoài ra, có sự tương tác phức tạp giữa các loại cytokine khác nhau, đặc biệt là giữa nhóm Th1 và Th2, vì vậy, nồng độ tương đối giữa hai nhóm (tỉ số Th1/Th2) quan trọng hơn là trị số tuyệt đối của từng nhóm cytokine.

Đáp ứng Th1 và Th2 ở thai kỳ bình thường và thai phụ có tiền căn sảy thai tái phát

Trong thai kỳ bình thường, đáp ứng miễn dịch chủ yếu là MDDT. Bệnh lý tự miễn qua trung gian tế bào, ví dụ: viêm khớp dạng thấp sẽ giảm triệu chứng khi mang thai, còn những bệnh lý liên quan đến kháng thể (đáp ứng MDDT) thì triệu chứng sẽ nặng hơn khi mang thai (ví dụ: SLE). Điều này cũng gợi ý cho thấy thai kỳ bình thường MDTB giảm hoạt động và MDDT tăng hoạt động, điều này tương ứng với giảm các cytokine Th1 (MDTB) và tăng cytokine Th2 (MDDT).

Trong nghiên cứu của mình, Hill và cộng sự cho thấy PBMC ở phụ nữ có tiền căn RM (hiện tại không mang thai) sẽ tiết ra TNF- α và IFN- γ khi cho tiếp xúc (phối nhiễm) với tế bào nuôi. Còn đối với phụ nữ không mang thai có tiền căn thai kỳ bình thường hoặc đối với nam giới, PBMC sẽ tiết ra IL-10 khi cho tiếp xúc với tế bào nuôi. Hill cũng chỉ ra rằng đáp ứng Th1 bất thường như trên không xảy ra ở thai phụ có tiền căn RM nhưng xác định được nguyên nhân như bất thường

nhiễm sắc thể thai nhi hoặc tử cung có cấu trúc cơ thể học bất thường. Các chất tiết từ PBMC ở phụ nữ RM có đáp ứng Th1 bất thường cũng gây độc khi cho tiếp xúc với phôi chuột và người ta đã xác định được nguyên nhân là IFN- γ .

CHỌN LỰA ĐỐI TƯỢNG ĐỂ TIẾN HÀNH ĐÁNH GIÁ SẢY THAI TÁI PHÁT

Hiện có một đồng thuận chung giữa các nhà lâm sàng là chúng ta không nên đánh giá quá kỹ lưỡng đối với một phụ nữ khỏe mạnh sau 1 lần sảy thai trong giai đoạn sớm trong thai kỳ (tam cá nguyệt I hoặc giai đoạn đầu tam cá nguyệt II), do đây là một hiện tượng khá phổ biến vì tỉ lệ sảy thai đối với thai kỳ <20 tuần chiếm khoảng 10-15%. Trong các nghiên cứu tiền cứu, nếu bị sảy thai một lần thì nguy cơ sảy thai trong thai kỳ kế tiếp vẫn duy trì ở mức #15%. Nếu bệnh nhân có hai lần sảy thai liên tiếp thì nguy cơ sảy thai ở thai kỳ kế tiếp tăng lên khoảng 17-31%, còn nếu có tiền căn sảy thai liên tiếp ba lần thì nguy cơ sảy thai lần kế tiếp là khoảng 25-46%. Do vậy, dựa vào các dữ liệu trên, đa số các bác sĩ lâm sàng sẽ tiến hành đánh giá và điều trị RM sau khi sảy thai hai hoặc ba lần liên tiếp.

Một điều quan trọng ta nên nhớ là đa số những phụ nữ bị RM sẽ có tiên lượng tốt và cuối cùng sẽ có được một thai kỳ thành công, thậm chí trong cả những trường hợp ta không thể xác định được nguyên nhân RM và không điều trị gì cả. Trong một nghiên cứu, Clifford và cộng sự đã báo cáo 8/17 bệnh nhân có tiền căn sảy thai ≥ 6 lần liên tiếp (không rõ nguyên nhân)

cuối cùng đã có được một thai kỳ thành công.

MỘT SỐ TEST HỮU ÍCH NHẤT TRONG ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG SẤY THAI TÁI PHÁT

Đánh giá tử cung

Siêu âm bơm nước (sonohysterography)

Siêu âm bơm nước (sonohysterography) giúp ta thấy được các thành trong của buồng tử cung, ngoài ra cũng quan sát rõ được bề mặt ngoài của tử cung. Ta cũng có thể quan sát xem vòi trứng có nguyên vẹn hay không, và có thể giúp ta phân biệt chính xác một tử cung có vách và một tử cung có hai sừng. Trong một số nghiên cứu so sánh kỹ thuật này với HSG (chụp tử cung-vòi trứng) cho thấy siêu âm bơm nước tỏ ra chính xác hơn so với HSG.

Siêu âm ngả âm đạo

Siêu âm ngả âm đạo (Transvaginal Ultrasound – TVS) là một kỹ thuật có ích trong chẩn đoán tình trạng tử cung có vách và các bất thường tại thận. Ngoài ra, nó còn giúp ta xác định trong tử cung có u cơ trơn không và vị trí của u (nếu có). Hơn nữa, trong thai kỳ, TVS còn giúp ta phát hiện tình trạng hở eo cổ tử cung và xác định thai còn sống hay không. Siêu âm 3D là

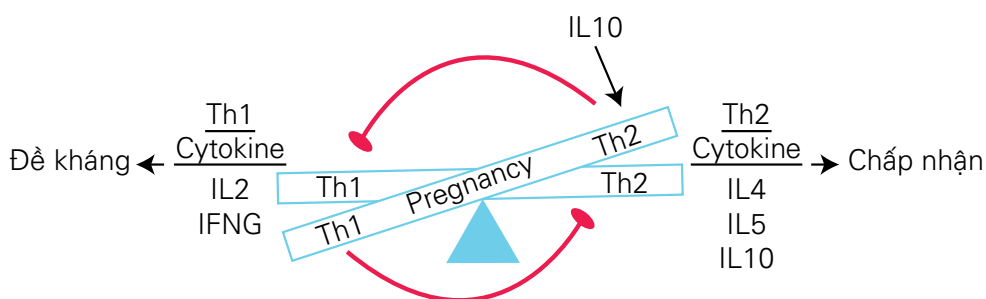
một phương tiện chẩn đoán rất chính xác đối với các bất thường cấu trúc ở tử cung và giúp ta thấy được cả buồng tử cung và đường viên bên ngoài tử cung (đây là điểm khác biệt so với siêu âm 2D, nhưng tương tự với kỹ thuật MRI).

DYDROGESTERONE – CHỨNG CỨ Y HỌC TRONG SẤY THAI TÁI PHÁT

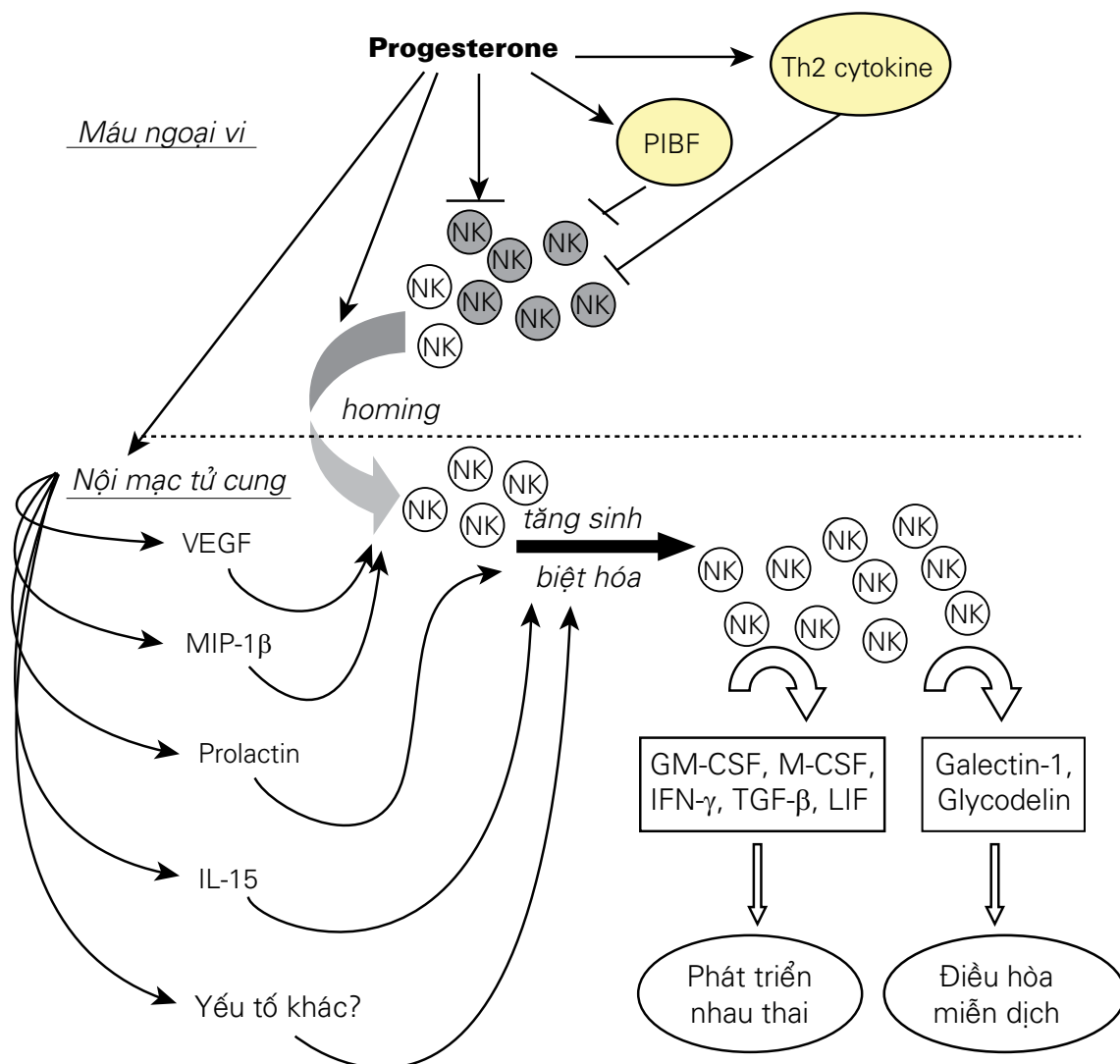
Mối liên quan có thể có giữa RM và sự gia tăng các cytokine Th1 đưa ra khả năng có thể bằng cách nào đó can thiệp vào tỉ số Th1/Th2, cụ thể là giảm Th1 hoặc tăng Th2 nhằm mục đích tăng khả năng thành công cho thai kỳ (giảm nguy cơ sảy thai) (Hình 2).

Progesterone là một chất có hoạt tính kháng viêm và ức chế miễn dịch, do vậy tạo thuận lợi cho sự sản xuất các cytokine Th2. Progesterone cũng ức chế sản xuất cytokine Th1 từ lymphocyte (in vitro) khi cho các tế bào này tiếp xúc với kháng nguyên tế bào nuôi.

Dydrogesterone là một progesterone tổng hợp đường uống, có cấu trúc phân tử và tác động dược lý tương tự progesterone nội sinh. PIBF là một protein được tiết ra trong thai kỳ (từ tế bào lymphocyte) dưới sự tác động của progesterone. PIBF ức chế MDTB, đặc biệt là quá trình gây độc tế bào và hoạt tính của tế bào NK. Người ta cho rằng quá trình này đóng một vai trò quan trọng để bảo vệ thai kỳ khỏi những đáp ứng miễn dịch có hại.



Hình 2. Khi tỉ số Th1/Th2 giảm, người ta cho rằng sẽ gia tăng khả năng thành công cho thai kỳ



Hình 3. Trong thai kỳ, progesterone giúp làm giảm lượng tế bào NK trong máu ngoại biên thông qua tác động trực tiếp lên tế bào NK hoặc gián tiếp qua sự tăng nồng độ cytokine Th2 hoặc PIBF (Dosiou và cs., 2005)

Trong nghiên cứu của mình, Raghupathy và cộng sự (2005) đã cho thấy có sự giảm nồng độ các cytokine Th1 là IFN- γ và TNF- α và gia tăng nồng độ cytokine Th2 IL-4 và IL-6 khi sử dụng dydrogesterone hoặc progesterone. Từ đó, dẫn đến tỉ số Th1/Th2 giảm đáng kể. Nghiên cứu này cũng cho thấy dydrogesterone làm tăng sản xuất PIBF. Một nghiên cứu khác của Kalinka và cộng sự cho thấy có sự tăng PIBF khi sử dụng dydrogesterone ở những thai phụ có triệu chứng dọa sẩy thai và tác giả cho rằng phương pháp này có thể làm gia tăng tỉ lệ thai kỳ thành công ở những thai phụ bị dọa sẩy thai.

El-Zibdeh và cộng sự tiến hành một thử nghiệm lâm sàng trên 180 thai phụ có tiền căn RM và phân ngẫu nhiên thành 3 nhóm: nhóm điều trị với dydrogesterone, nhóm điều trị với hCG và nhóm chứng; tác giả cho thấy có sự khác biệt đáng kể về tỉ lệ sẩy thai giữa nhóm dydrogesterone và nhóm chứng (13% và 29%). Đối với nhóm hCG, dù tỉ lệ sẩy thai có thấp hơn so với nhóm chứng nhưng chưa đạt được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (18% và 29%). Ngoài ra, dydrogesterone và hCG đều không làm tăng nguy cơ bị tai biến sản khoa hoặc các vấn đề khác khi sinh (Hình 3).



Chúng tôi xin tóm tắt lại một số vấn đề cơ bản trong việc ủng hộ progestogen trong điều trị sẩy thai:

- Đầu tiên, progesterone đã được chứng minh mang lại lợi ích đối với rối loạn suy pha hoàng thể (LPD) – đây là một nguyên nhân quan trọng dẫn đến vô sinh và sẩy thai, tỉ lệ có thể đến 35% trong RM. Do vậy, liệu pháp hormone với progestogen có thể có lợi đối với những phụ nữ đã được chẩn đoán LPD, ngoài ra cũng có thể mang lại lợi ích đối với những trường hợp RM không rõ nguyên nhân.
- Progesterone là một chất điều hòa miễn dịch. Các cytokine Th1 và Th2 có sự tương tác phức tạp với nhau, nhưng nói chung, trong nhiều nghiên cứu đã cho thấy có sự chiếm ưu thế của cytokine Th1 ở những phụ nữ có tiền căn RM và sự chiếm ưu thế của các cytokine Th2 ở phụ nữ có tiền căn thai kỳ bình thường. Dydrogesterone hoặc progesterone đã cho thấy làm giảm sản xuất Th1 và tăng sản xuất Th2, dẫn đến giảm tỉ lệ Th1/Th2, khiến các cytokine Th2 chiếm ưu thế.
- Sự thiếu hụt progesterone cũng dẫn đến nhiều hậu quả có hại cho thai kỳ như đáp ứng viêm, ví dụ: phóng thích các prostaglandin, thâm nhập của bạch cầu và tăng tính thấm mạch máu.
- Cuối cùng, progesterone kích thích lymphocyte sản xuất PIBF. PIBF giúp ngăn ngừa phản ứng viêm và tạo huyết khối tại tế bào nuôi, tăng nồng độ cytokine Th2, giảm nồng độ cytokine Th1 và ức chế tế bào NK.

KẾT LUẬN

Còn thiếu nhiều thử nghiệm lâm sàng lớn, ngẫu nhiên để chứng minh hiệu quả của progesterone, tuy nhiên, đây là thuốc được dùng rộng rãi trong RM. Một số tác giả đề nghị điều trị với progesterone đối với RM không tìm được nguyên nhân. Liệu pháp hỗ trợ hormone với dydrogesterone trong giai đoạn sớm của thai kỳ có thể làm giảm nguy cơ sẩy thai tự phát ở phụ nữ có tiền căn RM.

Tóm lại, hiện tại chưa có bằng chứng đủ mạnh để ủng hộ việc dùng progesterone thường qui trong giai đoạn sớm thai kỳ nhằm ngăn ngừa sẩy thai. Tuy nhiên, dường như liệu pháp này mang lại lợi ích cho những phụ nữ có tiền căn RM. Liệu pháp này được ủng hộ ở những phụ nữ RM vì có khả năng giảm tỉ lệ sẩy thai ở nhóm có điều trị so với nhóm chứng và không có sự khác biệt có ý nghĩa nào về các tác động có hại cho mẹ và con trong các nghiên cứu hiện tại. Nhiều thử nghiệm lâm sàng lớn hơn đang được tiến hành trên nhóm đối tượng phụ nữ này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (1995). Early pregnancy loss. ACOG Technical Bulletin No.212.
2. Aplin J (2000). Maternal influences on placental development. Semin Cell Dev Biol; 11(2):115-125.
3. Li TC et al. (2002). Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. Hum Reprod Update; 8(5):463-481.
4. Plouffe L Jr et al. (1992). Etiologic factors of recurrent abortion and subsequent reproductive performance of couples: have we made any progress in the past 10 years? Am J Obstet Gynecol; 167(2):313-320. Discussion 320-321.
5. Regan L and Rai R (2000). Epidemiology and the medical causes of miscarriage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol; 14(5):839-854.
6. Trott EA, Russell JB and Plouffe L Jr (1996). A review of the genetics of recurrent pregnancy loss. Del Med J; 68(10):495-498.
7. Tulandi T (2013). Evaluation of couples with recurrent pregnancy loss. UpToDate. DS Basow, Editor. Waltham, MA.