

CÁC TIỀN BỘ CỦA SIÊU ÂM VÀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH TRONG SẢN PHỤ KHOA

- 04 Tiếp cận siêu âm hình thái học thai nhi ở tam cá nguyệt thứ nhất
BS. Võ Tá Sơn
- 12 Siêu âm tầm soát dị tật quý I thai kỳ
BS. Huỳnh Chính, BS. Nguyễn Việt Hùng, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 19 Siêu âm bất thường thai trước 11 tuần
BS. Nguyễn Hải Đăng, BS. Võ Tá Sơn
- 27 Thai chậm tăng trưởng trong tử cung: những quan điểm và đồng thuận mới
BS. CKI Lâm Thị Ngọc Ánh, BS. CKI Nguyễn Anh Duy, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 35 Cơ chế điều hòa mạch máu và siêu âm doppler ở thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung
BS. CKI Trần Thị Minh Châu
- 40 Vai trò của cộng hưởng từ trong chẩn đoán bất thường não thai nhi
BS. Nguyễn Thị Thu Trang, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 49 Vai trò của siêu âm trong chẩn đoán Alpha Thalassemia
BS. CKI Trần Thế Hùng
- 52 Chẩn đoán trước sinh tật cằm nhỏ
BS. Tôn Thanh Tâm, BS. Võ Tá Sơn
- 57 Dấu hiệu “đường xếp chồng” (superimposed line sign – SLS) – một dấu hiệu siêu âm mới giúp chẩn đoán sớm chèn vòm khẩu cái ở thai
BS. CKI Lê Phước Hóa
- 59 Lựa chọn mô hình sàng lọc hội chứng Down trong giai đoạn chuyển giao NIPT
BS. Nguyễn Hoàng Long, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 65 Vai trò của siêu âm trong chuyển dạ
BS. Nguyễn Thị Tuyết Hà, ThS. BS. Hà Tố Nguyên
- 70 Giá trị của siêu âm nhũ 3D tự động ABVS so với siêu âm nhũ 2D trong phát hiện bất thường tuyến vú tại Bệnh viện Phụ nữ TP Đà Nẵng
ThS. BS. Bùi Thị Như Quỳnh, ThS. BS. Võ Xuân Phúc, ThS. BS. Nguyễn Thị Thùy Trang
- 74 Siêu âm khảo sát khuyết sọ mở lấy thai theo đồng thuận Dephi 2019
BS. CKI Lê Tiểu My
- 78 Vai trò của siêu âm trong chẩn đoán u xơ tử cung và bệnh tuyến cơ tử cung
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 84 Cập nhật một số cơ chế bệnh sinh tiền sản giật
TS. BS. Trương Thị Linh Giang
- 89 U xơ cơ tử cung và thai kỳ
BS. Tô Mỹ Anh, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 92 Cập nhật bệnh lý cổ tử cung liên quan đến chức năng sinh sản
Hồ Ngọc Lan Nhi, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 96 Sử dụng thuốc lá điện tử và sức khỏe sinh sản
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 100 Đáp án ca lâm sàng liên quan đến nhóm máu Rhesus âm ở phụ nữ có thai
Nhóm bác sĩ bệnh viện Mỹ Đức / GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng

Journal Club

- 103 Tiếp cận xử trí thai chết lưu (Đồng thuận của Hội Sản Phụ khoa Mỹ)
- 106 Ối vỡ trước chuyển dạ (Khuyến cáo thực hành của Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ)
- 108 Cập nhật Cytomegalovirus và thai kỳ từ Hướng dẫn của ISUOG 2020

Mời viết bài Y học sinh sản



Y học sinh sản tập 57 – Quý I/2021
Chủ đề “Thai lạc chỗ”
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2020



Y học sinh sản tập 58 – Quý II/2021
Chủ đề “Thai kỳ và các bệnh lý nội tiết, chuyển hóa”
Vui lòng nộp bài trước 28/02/2021

Hội viên liên kết
Bạch kim năm 2020



Hội viên liên kết
Vàng năm 2020



CẬP NHẬT MỘT SỐ CƠ CHẾ BỆNH SINH TIỀN SẢN GIẬT

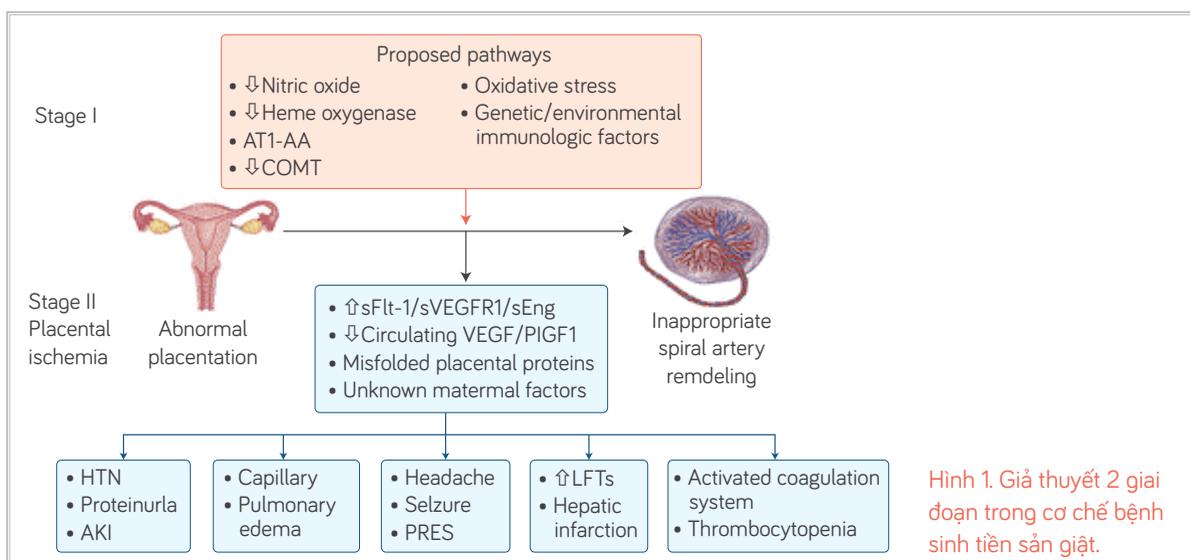
TS. BS. Trương Thị Linh Giang

Trường Đại học Y Dược Huế

Cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật hiện nay vẫn chưa được rõ ràng nhưng đã có nhiều nghiên cứu được thực hiện trong những thập kỷ qua. Trong đó bánh nhau là nguyên nhân cốt lõi trong cơ chế của tiền sản giật vì nghiên cứu cho thấy khi loại bỏ nhau thai, các triệu chứng sẽ thoái triển. Khi kiểm tra bánh nhau ở các trường hợp thai kỳ có tiền sản giật tiến triển thường cho thấy có nhiều ổ nhồi máu trong bánh nhau và động mạch bị hẹp xơ cứng. Giả thuyết cho rằng sự xâm nhập của tế bào nuôi bị khiếm khuyết gây giảm tưới máu tử cung – nhau có thể dẫn đến tiền sản giật, giả thuyết này được chứng minh bởi các nghiên cứu trên cả động vật và người. Do đó, một mô hình gồm hai giai đoạn đã được thiết lập: giai đoạn 1: tái cấu trúc không hoàn toàn các động mạch xoắn tử cung gây thiếu máu cục bộ nhau thai và giai đoạn 2: nhau thai bị thiếu máu cục bộ sẽ giải phóng các yếu tố kháng

tạo mạch vào tuần hoàn của mẹ gây tổn thương nội mạch. (Hình 1)

Trong quá trình xâm nhập, tế bào nuôi nhau thai xâm nhập và tái cấu trúc các động mạch xoắn tử cung, phá hủy đến lớp áo giữa của động mạch tử cung; điều này giúp các động mạch thích ứng với lưu lượng máu tăng lên một cách độc lập với sự thay đổi vận mạch của mẹ để nuôi dưỡng thai nhi đang phát triển. Một phần của việc tái cấu trúc này đòi hỏi các tế bào nuôi biến đổi kiểu hình tương tự nội mạch và các phân tử kết dính khác. Nếu hiện tượng tái cấu trúc này bất thường, nhau thai có khả năng bị thiếu oxy, dẫn đến tình trạng thiếu máu cục bộ tương đối và stress oxy hóa trong tình trạng tưới máu gián đoạn. Sự tái cấu trúc động mạch xoắn bất thường này đã được quan sát và mô tả qua hơn năm thập kỷ trước ở những phụ nữ mang thai bị tăng huyết áp. Hiện tượng này đã được chứng



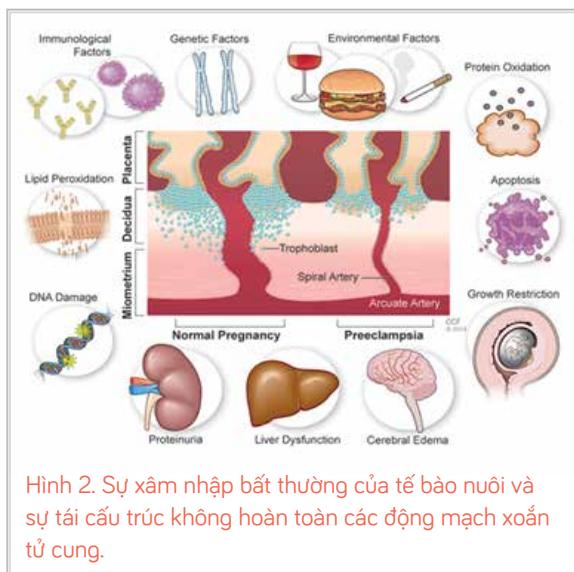
Hình 1. Giả thuyết 2 giai đoạn trong cơ chế bệnh sinh tiền sản giật.

minh là yếu tố gây bệnh chính ở thai chậm tăng trưởng trong tử cung, tăng huyết áp thai kỳ và tiền sản giật. Vì vậy, một hạn chế của thuyết trên là những phát hiện này không đặc hiệu với tiền sản giật đồng thời có thể giải thích sự khác biệt về biểu hiện giữa tiền sản giật nhau thai và tiền sản giật ở mẹ. (Hình 2, hình 3)

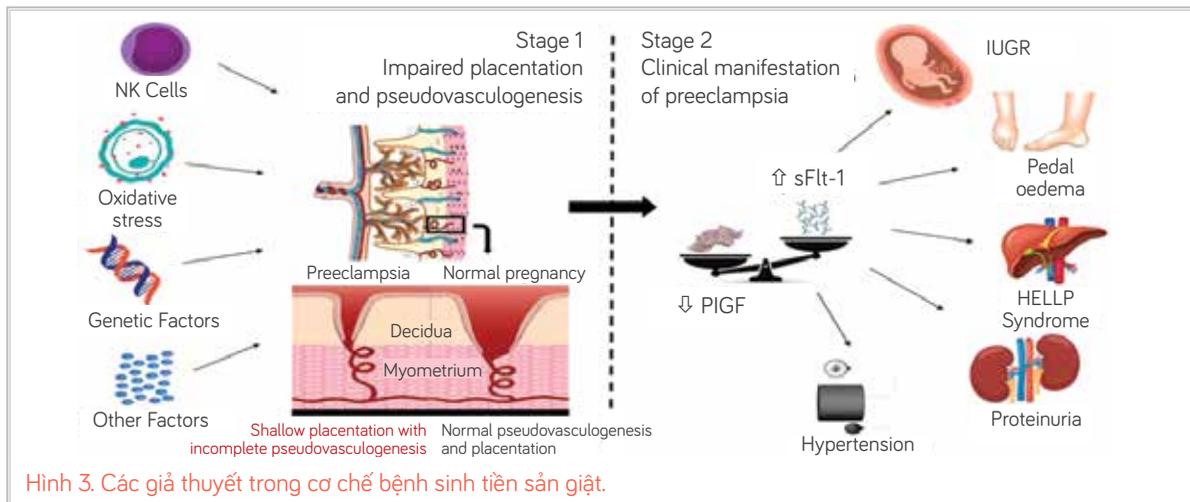
YẾU TỐ TẠO MẠCH

Năm 2003, Maynard và cộng sự^[11] đã tìm ra một chất, soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), có trong tuần hoàn của phụ nữ tiền sản giật. sFlt-1 là một thành phần liên kết với thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) fms-like tyrosine kinase 1. Nhờ không chứa các tế bào chất và màng tế bào của thụ thể, sFlt-1 được phép lưu hành, liên kết với VEGF và

yếu tố tăng trưởng nhau thai (PlGF), sự gắn kết của chúng với thụ thể fms-like tyrosine kinase 1 trên bề mặt tế bào (thụ thể VEGF 1) dẫn đến mất tác dụng của các chất này (tác dụng đối kháng – antagonizing). Khi sFlt-1 được tiêm vào những con chuột bị nhiễm adenovirus, những con chuột này xuất hiện tăng huyết áp, albumin niệu và thay đổi mô học đáng kể phù hợp với tiền sản giật (tổn thương cầu thận, tổn thương nội mạc tử cung và lắng đọng fibrin trong cầu thận). Do đó, sFlt-1 dường như là một chìa khóa trong sự phát triển của tiền sản giật^[8]. Ngoài ra, một protein thứ hai có nguồn gốc từ nhau thai, endoglin hòa tan (sEng), cũng được tìm thấy trong tiền sản giật^[9]. sEng là một coreceptor lưu hành của TGF- β , có thể liên kết với TGF- β trong huyết tương. Đối kháng với TGF- β , một yếu tố tiền tạo mạch, tương tự như sFlt-1 đối kháng với VEGF. Trên thực tế, nồng độ sEng tăng cao trong tuần hoàn đã được chứng minh gây ra các dấu hiệu tiền sản giật nặng ở chuột mang thai^[9]. Tuy nhiên, ý nghĩa thực sự của các marker này nằm ở khả năng dự đoán kết quả bất lợi của mẹ hoặc thai. Rana và cộng sự^[13] cho thấy, trong một nhóm phụ nữ có biểu hiện lâm sàng tiền sản giật, tỷ lệ sFlt-PlGF tăng cao (dạng angiogen) có liên quan đến kết cục xấu cho mẹ và thai nhi hơn so với nhóm phụ nữ có tỷ lệ này thấp hơn (dạng nonangiogenic). Gần đây có một nghiên cứu Dự đoán kết quả ngắn hạn trên nhóm phụ nữ nghi ngờ mắc tiền sản giật,



Hình 2. Sự xâm nhập bất thường của tế bào nuôi và sự tái cấu trúc không hoàn toàn các động mạch xoắn tử cung.



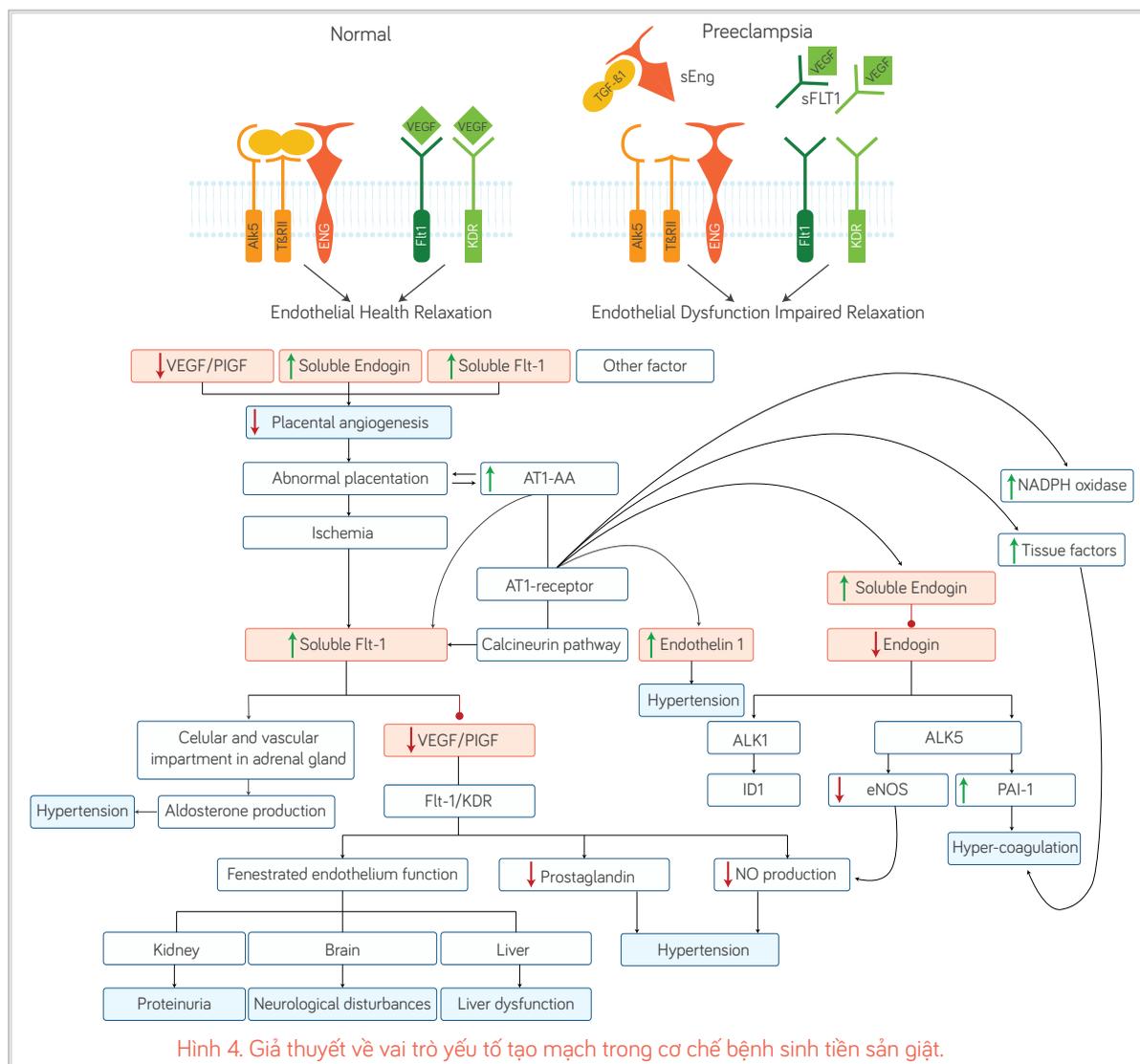
Hình 3. Các giả thuyết trong cơ chế bệnh sinh tiền sản giật.

đây là một thử nghiệm đa trung tâm trong số 14 quốc gia nghiên cứu trên sản phụ có nguy cơ cao vào quý II và quý III thai kỳ bằng cách sử dụng các marker angiogen, kết quả cho thấy một tỷ lệ sFlt-1 – PlGF ≤ 38 ở tuổi thai từ 24 đến 37 tuần có giá trị cao trong dự đoán âm tính tiền sản giật và kết quả bất lợi của thai nhi trong vòng 1 tuần, với các giá trị tiên đoán âm tương ứng là 99,3% (KTC 95%, 97,9% – 99,9 %) và 99,5% (KTC 95%, 98,1% – 99,9%)^[11]. Do đó, việc kết hợp các marker này có thể giúp sàng lọc ở nhóm phụ nữ nghi ngờ cao tiền sản giật. Tương tự, các marker này cũng được chứng minh là hữu ích để chẩn đoán phân biệt tiền sản giật với các bệnh lý khác như tăng huyết áp mạn tính, CKD và viêm thận Lupus^[5]. Sử dụng sFlt như một liệu

pháp hiện vẫn đang được nghiên cứu bằng kỹ thuật tách lọc^[11]. Kết quả cho thấy có nhiều hứa hẹn, tuy nhiên cần được xác nhận trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng. (Hình 4)

CON ĐƯỜNG HEME OXYGENASE

Hầu hết các nghiên cứu gần đây đã tập trung vào các quá trình cảm ứng sFlt-1. Trong đó có quá trình cảm ứng bởi heme oxygenase (HO). Enzyme HO tồn tại ở hai dạng là Hmox1 và Hmox2, enzyme này phân hủy heme thành carbon monoxide (CO) và các sản phẩm khác. Hmox được tiết ra khi có tình trạng thiếu oxy và thiếu máu cục bộ; sản phẩm tạo thành là CO, hoạt động như một thuốc dẫn mạch do đó làm giảm áp lực tưới máu bánh nhau. HO được tiết

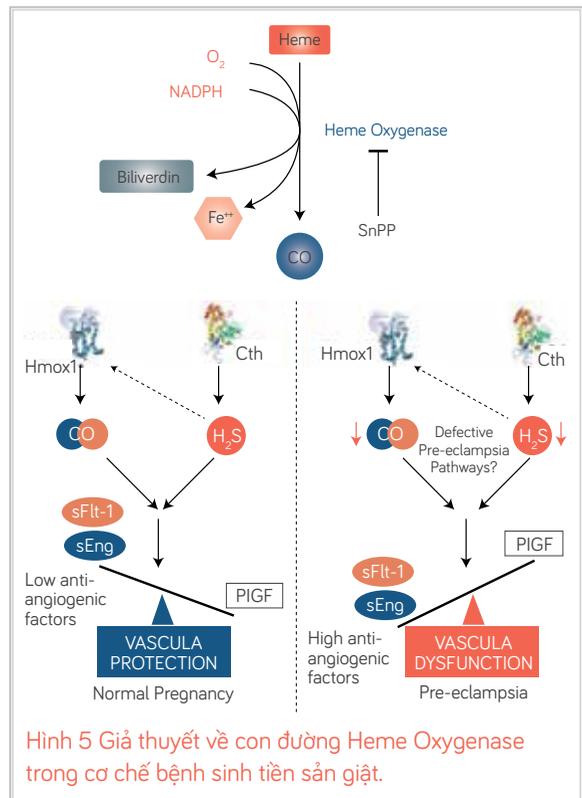


Hình 4. Giả thuyết về vai trò yếu tố tạo mạch trong cơ chế bệnh sinh tiền sản giật.

ra bởi tế bào nuôi, các nghiên cứu in vitro cho thấy khi sử dụng các tác nhân ức chế tiết Hmox sẽ dẫn đến giảm sự xâm nhập của tế bào nuôi. Các nghiên cứu ở người cũng chỉ ra rằng nồng độ Hmox giảm thấp ở những bệnh nhân bị tiền sản giật. Hơn nữa, việc bổ sung huyết thanh từ bệnh nhân bị tiền sản giật dẫn đến giảm nồng độ Hmox trong ống nghiệm. Ngược lại, sự biểu hiện gen bộc lộ Hmox tăng lên đã được chứng minh là làm giảm mức độ lưu hành của sFlt-1. Điều thú vị là nồng độ CO đã được tìm thấy tăng ở những người hút thuốc lá, con đường này có thể giải thích cho hiện tượng trên, vì hút thuốc dường như có tác dụng bảo vệ, chống tiền sản giật. Thật vậy, nồng độ CO thấp hơn đã được tìm thấy trong hơi thở của bệnh nhân bị tiền sản giật và tăng huyết áp thai kỳ so với người bình thường^[13]. (Hình 5)

CON ĐƯỜNG HYDRO SUNFUA

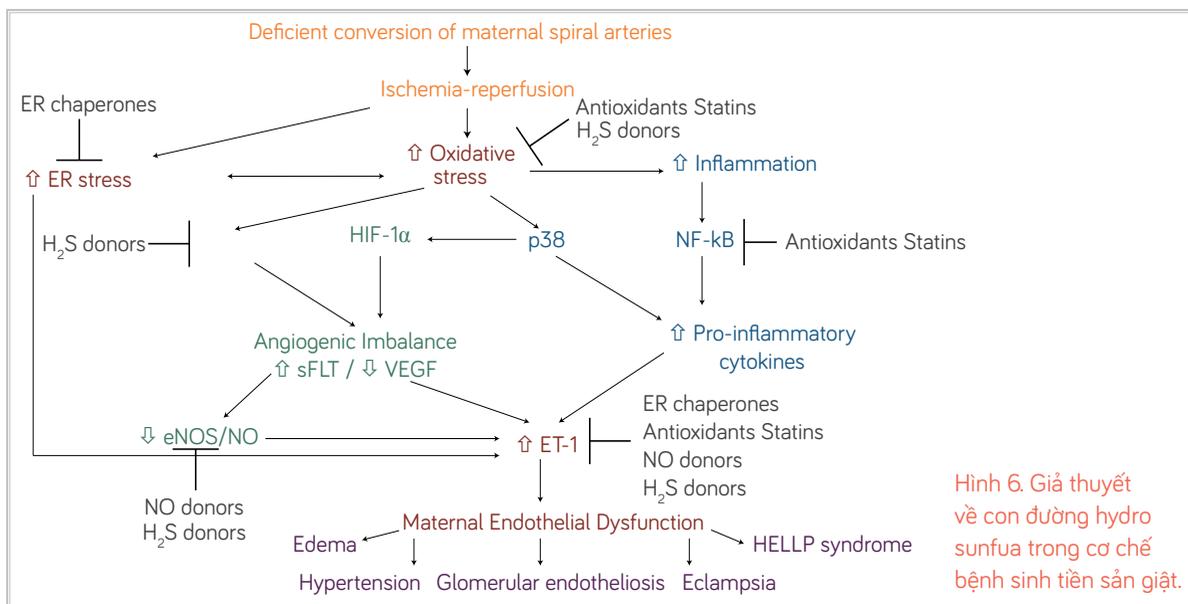
Quá trình sản xuất hydro sunfua (H_2S) cũng đã được chứng minh có liên quan đến sinh bệnh học của tiền sản giật. H_2S là một chất khí được biết đến có đặc tính dẫn mạch, bảo vệ tế bào và tạo mạch tương tự như CO. H_2S được tạo ra bởi ba enzyme: cystathionine-lyase, cystathionine β -synthase, và 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (sử dụng các cơ chất cystathionine, homocysteine, cysteine, và mercaptopyruvate)^[15]. Nồng độ H_2S không chỉ giảm trong tiền sản giật, mà còn có vai trò điều chỉnh mức sFlt-1 và sEng. Cơ chế này có thể phụ thuộc vào VEGF. Khi quan sát những con chuột được tiêm adenovirus biểu hiện quá mức sFlt-1 được điều trị bằng natri hydrosulfide (chứa H_2S), kết quả cho thấy nồng độ sFlt-1 huyết thanh giảm và VEGF huyết thanh tăng^[3,8]. Biểu hiện gen của VEGF ở thận cũng tăng lên, cho thấy tác dụng tiền tạo mạch (proangiogen) của H_2S được điều chỉnh bởi VEGF. Trên lâm sàng, những con chuột này cho thấy giảm protein niệu, giảm tình trạng tăng huyết áp và tổn thương cầu thận. Ngược lại, mức độ giảm các phân tử tiền chất của H_2S đã được tìm thấy ở những bệnh nhân bị



tiền sản giật. Sử dụng trong thời gian dài chất ức chế cystathionine γ -lyase, DL – propargylglycine, ở chuột mang thai dẫn đến tăng HA trung bình, tổn thương gan và giảm sự phát triển của bào thai. Tuy nhiên, việc sử dụng hợp chất tổng hợp H_2S tiếp theo sau đó cho những con chuột mang thai này đã ức chế mức sFlt-1, sEng và phục hồi sự phát triển của bào thai^[5,7]. Trên lâm sàng hay sử dụng natri thiosulfate. Natri thiosulfate đã được nghiên cứu trên mô hình angiotensin (gây tăng huyết áp) ở chuột và cho thấy nó làm giảm huyết áp, protein niệu, stress oxy hóa, và các thông số về chức năng – cấu trúc thận. (Hình 6)

CON ĐƯỜNG OXIT NITRIC

Hệ thống nitric oxide (NO)/nitric oxide synthase (NOS) cũng bị rối loạn trong bệnh lý tiền sản giật. NO là một chất dẫn mạch mạnh bằng cách làm giãn các tế bào cơ trơn mạch máu thông qua con đường cyclic guanosine monophosphate^[4]. Giảm nồng độ NO và tăng nồng độ arginase (làm suy giảm một phân tử tiền chất trong con đường NOS) đã được báo cáo trong tiền sản giật. Sự thiếu hụt NO được



Hình 6. Giả thuyết về con đường hydro sunfua trong cơ chế bệnh sinh tiền sản giật.

chứng minh là có liên quan đến các rối loạn chuyển hóa trong tiền sản giật, như tăng huyết áp, protein niệu và rối loạn chức năng tiểu cầu^[5]. Thiếu NO gây ra thay đổi các đặc tính tử cung – nhau trong tiền sản giật ở chuột mang thai, bao gồm giảm đường kính động mạch tử cung, chiều dài các động mạch xoắn và lưu lượng máu tử cung – nhau^[9]. Những nghiên cứu này cho thấy một hệ thống NOS nguyên vẹn là điều cần thiết cho việc tái cấu trúc các động mạch xoắn bình thường trong thai kỳ^[13,15].

STRESS OXY HÓA

Từ giai đoạn sớm của thai kỳ, nhau thai làm phát sinh một tình trạng stress oxy hóa do tăng hoạt động của ty thể bánh nhau và sản xuất các loại reactive oxygen species (ROS), chủ yếu là anion superoxide. Trong tiền sản giật, tình trạng stress oxy hóa tăng cao. Nguồn gốc của hiện tượng này được cho là do nhau thai, nơi xảy ra quá trình tổng hợp gốc tự do, cùng với sự đóng góp của bạch cầu và nội mạc của mẹ. Ví dụ, enzyme sản xuất superoxide, NADPH oxidase, đã được tìm thấy trong tế bào nuôi nhau thai. Ở những phụ nữ mắc tiền sản giật khởi phát sớm đã phát hiện có sự sản xuất superoxide cao hơn so với những người mắc bệnh khởi phát muộn. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp

chống oxy hóa với vitamin C (1.000 mg) và E (400 IU) đã tỏ ra không đem lại hiệu quả và có liên quan đến việc tăng số trẻ sơ sinh nhẹ cân ở nhóm điều trị. Liệu điều trị của các liệu pháp này để tác động lên hệ ROS vẫn chưa rõ ràng, mặc dù mức độ phù hợp với sinh lý. Liệu cao hơn, mặc dù được phép sử dụng, đã được khuyến cáo tránh sử dụng trong thai kỳ để tránh tác dụng phụ chưa biết rõ^[6,7].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ACOG 2019, Clinical Management Guidelines for Obstetrician - Gynecologist
2. Andrei Rebarber, Hypertensive disorders of pregnancy 255, Evidence - based Obstetrics and Gynecology, Wiley
3. Al-Nasiry S, Ghossein-Doha C, Polman SE, Lemmens S, Scholten RR, Heidema WM, Spaan JJ, Spaanderman ME (2015): Metabolic syndrome after pregnancies complicated by preeclampsia or small-for-gestational-age: A retrospective cohort. BJOG 122: 1818–1823.
4. Beckmann and Ling's, Obstetrics and Gynecology (2019), Eighth edition
5. Elizabeth Phipps, Devika Prasanna et al (2016), Preeclampsia : Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines, Clin J Am Soc Nephrol 11: 1102–1113.
6. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al (2016), Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med 374: 13–22.
7. Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August P: Angiogenic factors in superimposed preeclampsia (2012), A longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. Hypertension 59: 740–746.
8. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, Todros T, Piccoli GB (2013), Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. Kidney Int 83: 177–181.
9. Uptodate last up dated Jan,30,2020, Management of hypertension in pregnant and postpartum woman
10. Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY et al (2015): Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. Hypertension 65: 600–606.
11. 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. J Clin Invest 111: 649–658, 2003
12. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C et al (2006), Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 12: 642–649.
13. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, Verlohren S, Perschel FH, Arany Z, Lim KH, Thadhani R, Karumanchi SA (2013), Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. Hypertens Pregnancy 32: 189–201
14. Holwerda KM, Burke SD et al (2014), Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor. J Am Soc Nephrol 25: 717–725.
15. Holwerda KM, Bos EM et al (2012), Hydrogen sulfide producing enzymes in pregnancy and preeclampsia. Placenta 33: 518–521.