

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA TIỀN SẢN GIẬT Ở PHỤ NỮ ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ SINH SẢN

BS. Phan Thị Thanh Thảo, NHS. Nguyễn Thị Ngọc Nữ, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Rối loạn tăng huyết áp là một rối loạn thường gặp trong thai kỳ. Đây là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong mẹ và chu sinh. Hiện nay, số lượng thai kỳ sau điều trị hỗ trợ sinh sản ngày càng tăng. Các nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận có mối liên quan giữa các thai kỳ sau điều trị hỗ trợ sinh sản với nguy cơ tiền sản giật. Tiền sản giật là một trong các biến chứng trong thai kỳ, có ảnh hưởng tiêu cực lên sức khỏe người phụ nữ, kết cục điều trị hiếm muộn và sức khỏe của trẻ sơ sinh. Việc hiểu rõ các yếu tố nguy cơ liên quan đến tiền sản giật ở nhóm phụ nữ điều trị hỗ trợ sinh sản là quan trọng nhằm phục vụ cho việc tiên lượng và đề ra các phương pháp dự phòng phù hợp. Bài viết sau cung cấp thông tin liên quan đến các yếu tố nguy cơ cho tiền sản giật ở phụ nữ điều trị hỗ trợ sinh sản.

TIỀN SẢN GIẬT VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA TIỀN SẢN GIẬT

Tiền sản giật là một tình trạng rối loạn tăng huyết áp thai kỳ, trong đó ghi nhận tăng huyết áp mới khởi phát từ sau tuần thứ 20 của thai kỳ. Tăng huyết áp cùng với các dấu hiệu khác của tiền sản giật có thể hiện diện ở những phụ nữ có hoặc không có sự xuất hiện của đạ m niệ u (ACOG, 2020). Tiền sản giật có nguồn gốc phát sinh từ bánh nhau, gây ra do sự xâm nhập không hoàn toàn của các nguyên bào nuôi vào hệ thống tiểu động mạch xoắn, dẫn đến bất thường trong

tái cấu trúc của hệ thống mạch máu này. Thêm vào đó, bất thường của giường mạch máu bánh nhau tại chỗ có thể dẫn đến các rối loạn chức năng tế bào nội mô lan tỏa ở cơ thể người mẹ. Sự kết hợp của các cơ chế này làm cho bánh nhau vẫn giữ như một hệ thống mạch máu có trở kháng cao với tình trạng tưới máu không đầy đủ. Hiện tượng thiếu máu cục bộ tử cung – nhau thai dẫn đến tăng nồng độ các chất kháng tạo mạch trong tuần hoàn và sự mất cân bằng trong tạo mạch, dẫn đến sự co mạch dữ dội trong tiền sản giật. Hậu quả cuối cùng dẫn đến các biểu hiện lâm sàng như giới hạn phát triển thai, thiếu ối, nhau bong non. Trong dân số chung, các yếu tố nguy cơ liên quan đến tiền sản giật được ghi nhận bao gồm con so, mẹ lớn tuổi; có các bệnh lý nền như đái tháo đường type 1 và 2, tăng huyết áp, bệnh thận mạn tính, tan máu bẩm sinh, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng kháng phospholipid, chứng ngưng thở khi ngủ; thai kỳ đa thai, lần mang thai trước có đái tháo đường thai kỳ hoặc tiền sản giật. Phụ nữ có thai sau điều trị hỗ trợ sinh sản cũng được nhìn nhận như là một yếu tố nguy cơ cho tiền sản giật (ACOG, 2020).

HIẾM MUỘN VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT

Bệnh nhân hiếm muộn do nhiều nguyên nhân: lớn tuổi (≥ 35 tuổi), rối loạn phóng noãn (hội chứng buồng trứng đa nang, béo phì), khoảng cách giữa hai lần sinh dài. Các nguyên nhân gây ra hiếm muộn này có thể tồn tại dai

dẫn đến thời điểm người phụ nữ đã điều trị hỗ trợ sinh sản thành công và có thai. Chính từ nguyên nhân hiếm muộn trở thành yếu tố nguy cơ cho sự xuất hiện của tiền sản giật sau này. Tỷ lệ tiền sản giật được ghi nhận là tăng ở nhóm các nguyên nhân trên so với có thai tự nhiên (Tandberg và cs, 2015).

Lớn tuổi

Nghiên cứu của Lamminpää và cộng sự (2012) cho thấy nguy cơ tiền sản giật cao gấp 1,5 lần ở phụ nữ trên 35 tuổi so với phụ nữ dưới 35 tuổi. Các tác động sinh học của sự lão hóa bao gồm giảm sự đàn hồi của mạch máu, suy giảm các chức năng phụ thuộc vào nội mô và tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm dẫn đến xơ cứng động mạch và tăng huyết áp. Chức năng tế bào nội mô mạch máu giảm dần theo tuổi, vì vậy nhu cầu ngày càng cao của hệ tim mạch trong thai kỳ có thể không được đáp ứng do hệ mạch đã suy giảm chức năng. Hệ thống tuần hoàn ở thai phụ lớn tuổi khó thích nghi hơn với những thay đổi bình thường do thai nghén gây ra. Cơ chế căn bản của sự suy giảm chức năng hệ mạch là do các dấu ấn viêm (micro RNA-208a và chuỗi β -myosin mRNA) và suy giảm VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A – yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu). Nghiên cứu của Odame Anto và cộng sự (2018) cho thấy nồng độ sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase- yếu tố kháng tạo mạch) và PGF2 α tăng đáng kể so với phụ nữ dưới 30 tuổi, trong khi đó nồng độ PlGF (Placental Growth Factor – yếu tố tăng trưởng bánh nhau) và khả năng kháng oxy hóa giảm thấp đáng kể. Tương tự, đối với nhau thai có hiện tượng giảm tăng sinh nguyên bào nuôi, biến đổi yếu tố tăng trưởng nhau thai thành yếu tố kháng tạo mạch được ghi nhận ở phụ nữ trên 40 tuổi. Từ đó, nhau thai bị suy giảm cả về chức năng vận chuyển lẫn nội tiết, dẫn đến kết cục bất lợi trong thai kỳ như tiền sản giật, thai chậm tăng trưởng trong tử cung, sinh non (Cooke và Davidge, 2019).

Hội chứng buồng trứng đa nang

Hội chứng buồng trứng đa nang là một rối loạn thường gặp dẫn đến chậm thụ thai ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Cơ chế bệnh sinh quan trọng của hội chứng buồng trứng đa nang bao gồm tình trạng cường androgen và đề kháng insulin. Kumar và cộng sự (2018) ghi nhận có mối liên quan giữa cường androgen và tăng nguy cơ mắc tiền sản giật. Testosterone làm tăng nguy cơ tiền sản giật trong thai kỳ do tác động lên động mạch mạc treo tràng, động mạch tử cung và nhau thai. Đầu tiên, testosterone gây rối loạn chức năng nội mô tế bào do giảm hoạt động eNOS (enzyme tổng hợp nitric oxide nội mô – endothelial Nitric Oxide Synthase), PGI2 (prostaglandin I2) và EDHF (Endothelium derived hyperpolarizing factor). Sự co mạch quá mức gây tăng trở kháng hệ thống động mạch, giảm lưu lượng máu đến động mạch tử cung và động mạch mạc treo. Ở thai phụ bình thường, sự thích nghi của mẹ với nhau thai liên quan với tăng giải phóng các yếu tố giãn mạch có nguồn gốc từ tế bào nội mô mạch máu là NO, PGI2, EDHF. Ở động mạch tử cung, các chất này đóng vai trò quan trọng trong trung gian giãn mạch, trong khi đó NO và EDHF là các chất quan trọng trong giãn mạch ở hệ thống tuần hoàn. Testosterone làm biến đổi sự tổng hợp/giải phóng NO, cũng như ảnh hưởng sự giãn mạch qua trung gian EDHF và PGI2 do giảm biểu hiện của chất dẫn truyền hoạt hóa kênh calcium 3 và thụ thể PGI2. Như vậy, testosterone tăng cao trong thai kỳ gây giảm rõ rệt chất giãn mạch trung gian NO trong hệ thống vận mạch, tổn thương các con đường giãn mạch chính của động mạch tử cung. Các nghiên cứu cũng cho thấy sự gia tăng nồng độ testosterone trong thai kỳ gây ra sự điều hòa tăng có chọn lọc của thụ thể co mạch AT1 và điều hòa giảm thụ thể giãn mạch AT2 trong động mạch mạc treo tràng và tử cung. Sự gia tăng tỷ lệ AT1/AT2 có thể đóng một vai trò cơ bản trong cơ chế bệnh sinh của co mạch, gây co mạch quá mức co mạch quá mức (Chinnathambi và cs, 2014). Thứ hai, sự

gia tăng nồng độ testosterone ở nhau thai làm thay đổi cấu trúc và chức năng của nhau thai, giảm vận chuyển amino acid và oxy cung cấp cho thai nhi. Sự rối loạn chức năng nội mô, rối loạn điều hòa hệ thống renin-angiotensin với sự nhạy cảm quá mức của cơ trơn mạch máu, giảm phân bố mạch máu nhau thai và giảm vận chuyển dinh dưỡng do tăng testosterone đã dẫn đến hệ quả thiếu cung cấp oxy nhau thai, tiền sản giật và thai chậm tăng trưởng trong tử cung (Chinnathambi và cs, 2014).

Béo phì

Béo phì được ghi nhận có ảnh hưởng nghiêm trọng lên khả năng thụ thai tự nhiên cũng như làm giảm tỷ lệ thành công, tăng tỷ lệ sảy thai khi điều trị hỗ trợ sinh sản. Phụ nữ béo phì có tình trạng giảm nitric oxide (NO) thứ phát do tăng ADMA (Asymmetric dimethylarginine) và stress oxy hóa, tăng tương lực giao cảm và tăng biểu hiện của angiotensinogen bởi mô mỡ trắng. Béo phì có cơ chế phức tạp gây ra biến chứng tiền sản giật trong thai kỳ. Thứ nhất, béo phì làm tăng tình trạng viêm. Mô mỡ sản xuất 30% interleukin-6 trong tuần hoàn – là chất trung gian viêm chính gây tổn thương mạch máu. Đặc biệt ở những phụ nữ béo phì trung tâm, mô nội tạng sản xuất nhiều CRP (C-reactive protein) và cytokine viêm hơn, và gây stress oxy hóa nhiều hơn. Thứ hai, phụ nữ béo phì giảm đáng kể hoạt tính sinh học của NO và tăng gốc oxy hóa tự do làm tổn thương nội mô mạch máu. Nguyên nhân do quá trình viêm và stress oxy hóa làm giảm hoạt động của enzyme phân hủy dimethylarginine dimethylaminohydro, dẫn đến tăng ADMA. ADMA là chất đối kháng chuyển đổi arginine thành NO bởi NOS. Ngoài ra, ADMA còn tăng do rối loạn chuyển hóa lipid, kháng insulin, chế độ ăn kiêng, đáp ứng viêm và stress oxy hóa. Thứ ba, thực nghiệm cho thấy ở phụ nữ thừa cân và béo phì, nồng độ sFlt1 tăng cao trong thai kỳ, trong khi đó nồng độ PlGF thấp đáng kể ở giữa thai kỳ, làm tăng nguy cơ tiền sản giật. Cuối cùng, leptin trong mô mỡ

cũng đóng vai trò quan trọng trong tiền sản giật. Leptin tăng ở phụ nữ béo phì, tăng cùng với phản ứng viêm và phụ thuộc vào tình trạng đề kháng insulin. Ngoài ra, nhau thai sản xuất leptin với nồng độ mRNA tương đương với mô mỡ ở mẹ. Leptin có chức năng tương tự cytokine như hoạt hóa tế bào nội mô, kích thích hệ giao cảm, dẫn đến tăng huyết áp. Hệ quả là béo phì được ghi nhận làm nguy cơ tiền sản giật tăng gấp 3 lần khi mang thai (Roberts và cs, 2011).

ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ SINH SẢN VÀ NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tiền sản giật trong thai kỳ sau hỗ trợ sinh sản cao hơn so với thai tự nhiên, kết quả này không những liên quan đến nguyên nhân hiếm muộn mà còn có thể liên quan đến kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

Kích thích buồng trứng và chuyển phôi tươi

Nghiên cứu của Imudia và cộng sự (2012) ghi nhận nồng độ estradiol ngày khởi động tương đương thành noãn tăng cao (>4.500 pg/ml) trong chu kỳ kích thích buồng trứng chuyển phôi tươi làm tăng nguy cơ tiền sản giật và thai nhỏ so với tuổi thai. Estradiol có vai trò quan trọng trong quá trình biệt hóa về hình thái và chức năng của nguyên bào nuôi cũng như trong quá trình điều hòa lưu lượng tuần hoàn tử cung – nhau thai. Estradiol tăng cao dẫn đến bất thường sự xâm nhập vào nội mạc tử cung của nguyên bào nuôi và tái cấu trúc động mạch xoắn tử cung, ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và phát triển của thai. Nồng độ estradiol phù hợp sinh lý ở giai đoạn đầu của thai kỳ thấp cho phép quá trình xâm nhập của nguyên bào nuôi và tái cấu trúc động mạch xoắn tử cung diễn ra bình thường.

Chuyển phôi trữ lạnh

Một nghiên cứu của Li và cộng sự (2019) cho thấy chuyển phôi trữ là một yếu tố nguy cơ độc lập của tiền sản giật trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Những thay đổi môi trường trữ lạnh

bên ngoài có thể dẫn đến biến đổi thượng di truyền của phôi, như dấu ấn di truyền (genomic imprinting), dữ liệu biểu hiện của microRNA (miR expression profiles). Ảnh hưởng của yếu tố thượng di truyền gây nên những bất thường trong sự phát triển của nhau thai và tăng tỷ lệ mắc bệnh trong thai kỳ. Nghiên cứu của Sites và cộng sự (2017) cũng ghi nhận nguy cơ tiền sản giật trong thai kỳ đơn thai trong chuyển phôi trữ tăng 3,1 lần so với chuyển phôi tươi.

Phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung để chuyển phôi trữ lạnh

Trong nghiên cứu của Pereira, Mainigi, và Strauss (2021), khi chuẩn bị nội mạc tử cung để chuyển phôi trữ bằng phác đồ sử dụng nội tiết ngoại sinh, người phụ nữ có nguy cơ tiền sản giật cao hơn so với phác đồ chu kỳ tự nhiên. Nguy cơ tiền sản giật được giả thuyết có liên quan đến sự vắng mặt của hoàng thể. Hoàng thể có vai trò tiết progesterone, estradiol, relaxin, các chất vận mạch và tạo mạch, có vai trò quan trọng trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Ngoài các tác dụng đã biết của progesterone và estradiol đối với tử cung trong thời kỳ đầu mang thai, các chất chuyển hóa của chúng có đặc tính tạo mạch có thể tối ưu hóa quá trình làm tổ và hình thành nhau thai. Khi chuẩn bị nội mạc bằng nội tiết ngoại sinh, do không có hiện tượng phóng noãn, không tạo lập được hoàng thể dẫn đến vắng mặt relaxin và các chất tạo mạch. Sự mất cân bằng về nội tiết tố sinh dục, các chất chuyển hóa và polypeptide của chúng ảnh hưởng đến các quá trình sinh lý ban đầu như phóng noãn, hình thành mạch và huyết động ở mẹ. Những yếu tố này làm tăng nguy cơ tiền sản giật ở thai kỳ.

Đa thai

Đa thai là một trong những biến chứng của điều trị hỗ trợ sinh sản, thường gặp trong những chu kỳ chuyển nhiều phôi. Nghiên cứu của Bdolah và cộng sự (2008) cho thấy đa thai làm tăng nguy cơ tiền sản giật gấp 2 – 3 lần so với đơn thai. Tăng nồng độ sFlt1 trong huyết thanh

mẹ là đặc trưng của tiền sản giật và có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh lý này. Giả thuyết đầu tiên về mối liên hệ giữa đa thai và tiền sản giật là khi mang đa thai, nhau thai thiết lập để tạo ra nhiều sFlt1 hơn trên mỗi đơn vị của nhau thai hoặc do thiếu oxy nhau thai nhiều hơn. Giả thuyết thứ hai là do có sự hình thành nhiều nguyên bào nuôi hơn trong đa thai, vì vậy nồng độ sFlt1 trong huyết thanh cũng tăng lên. Ở các trường hợp song thai, nồng độ sFlt1 trong tuần hoàn và tỷ lệ sFlt1/PIGF cao gấp đôi so với đơn thai. Hơn nữa, khi mang song thai, người mẹ tiếp xúc với một số lượng lớn hơn các kháng nguyên từ thai nhi so với đơn thai, với khả năng gây ra phản ứng miễn dịch lớn hơn, làm tăng nguy cơ xuất hiện của tiền sản giật.

Xin noãn

Trong trường hợp xin noãn, phôi không phải bán dị ghép như ở những người sử dụng noãn tự thân mà là mảnh dị ghép hoàn toàn. Trong chu kỳ xin noãn, thai gây ra hiện tượng đáp ứng viêm hệ thống do kích thích phát sinh từ các mảnh vỡ hợp bào nuôi đi vào tuần hoàn mẹ, báo hiệu nguy hiểm cho hệ thống miễn dịch bẩm sinh của mẹ. Tăng đáp ứng viêm của người mẹ và rối loạn chức năng nội mô dẫn đến tăng kháng lực mạch máu. Tiền sản giật xảy ra khi phản ứng này được tăng đến mức mất bù, biểu hiện rõ về mặt lâm sàng ở giai đoạn thứ hai của tiền sản giật (Masoudian và cs, 2016). Bên cạnh các phản ứng miễn dịch, nguy cơ tiền sản giật còn tăng trong nhóm bệnh nhân xin noãn có suy buồng trứng sớm. Do sự suy giảm estradiol trong thời gian dài từ khi còn trẻ tuổi, người phụ nữ có nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch dẫn đến nguy cơ cao tiền sản giật trong thai kỳ (Heida và cs, 2016). Ngoài ra, một trong các nhóm bệnh nhân cần xin noãn là nhóm bệnh nhân lớn tuổi, thất bại điều trị nhiều lần với noãn tự thân. Ảnh hưởng của tuổi mẹ như đã đề cập ở trên, đây là yếu tố nguy cơ cho tổn thương nội mạc mạch máu cũng có vai trò trong sự phát triển của tiền sản giật ở nhóm phụ nữ này.

KẾT LUẬN

Có mối liên quan mật thiết của việc tăng nguy cơ tiền sản giật trong thai kỳ ở nhóm phụ nữ điều trị hỗ trợ sinh sản. Hiểu biết về các yếu tố này giúp bác sĩ tiên lượng, có các chiến lược chuẩn bị trước điều trị, dự phòng nguy cơ tiền sản giật và tối ưu hóa kết cục điều trị hỗ trợ sinh sản. Ngoài ra, có thể dựa vào những thông tin này để tư vấn cho bệnh nhân lựa chọn phương pháp điều trị cũng như hợp tác tốt trong các chiến lược quản lý thai kỳ dành cho mình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bđolah Y, Lam C, Rajakumar; Augustine, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, Kee D Lim H, Bđolah-Abram T, Epstein FH & Karumanchi S Ananth (2008). Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.783>
2. Chinnathambi V, Blesson CS, Vincent, KL, Saade GR, Hankins GD, Yallampalli C & Sathishkumar K (2014). Elevated testosterone levels during rat pregnancy cause hypersensitivity to ang ii and attenuation of endothelium-dependent vasodilation in uterine arteries. *Hypertension*, 64(2), 405. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03283>.
3. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. (2020). *Obstetrics and Gynecology*, 135(6), e237–e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>.
4. Imudia AN, Awonuga AQ, Doyle JQ, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, & Styer AK (2012). Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 97(6), 1374–1379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.028>
5. Kumar S, Gordon GH, Abbott DH & Mishra JS (2018). Androgens in maternal vascular and placental function: implications for preeclampsia pathogenesis. *Reproduction (Cambridge, England)*, 156(5), R155. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0278>
6. Li Y, Zhao S, Yu Y, Ma C, Zheng Y, Niu Y, Wei D & Ma J (2019). Risk factors associated with pre-eclampsia in pregnancies conceived by ART. *Reproductive BioMedicine Online*, 39(6), 969–975. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.09.006>
7. Masoudian P, Nasr A, Nanassy J de, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, & Demellawy D El (2016). Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 214(3), 328–339. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.020>
8. Odame Anto E, BA Owiredu WK, Asamoah Sakyi S, Archer Turpin C, D Ephraim RK, Ahenkorah Fondjo L, Obirikorang C, Adua E, & Acheampong E (2018). Adverse pregnancy outcomes and imbalance in angiogenic growth mediators and oxidative stress biomarkers is associated with advanced maternal age births: A prospective cohort study in Ghana. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200581>
9. Pereira MM, Mainigi M & Strauss JF (2021). Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia. *Human Reproduction Update*, 27(4), 651–672. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMAB003>
10. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE & Powers RW (2011). The Role of Obesity in Preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, 1(1), 6. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2010.10.013>
11. Tandberg A, Klungsoyr K, Romundstad L & Skjærven R (2015). Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(7), 915–922. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13051>

Mời viết bài nội san Y học sinh sản tập 62

Hạn chót nhận bài cho tập 62 là 28 . 2 . 2022

SÀNG LỌC VÀ CHẨN ĐOÁN

TRƯỚC SINH,

TRƯỚC KHI CÓ THAI



Hướng dẫn viết bài
cho Y học sinh sản tập 62