

GIÁ TRỊ VÀ ĐỘ CHÍNH XÁC CỦA FIBRONECTIN THAI TRONG DỰ BÁO SINH NON TỰ PHÁT

Nguyễn Mạnh Hoan

Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Mặc dù các nghiên cứu về Fibronectin thai (Fetal Fibronectin, FFN) đã góp phần vào sự hiểu biết hơn con đường dẫn tới sinh non, nhưng sử dụng xét nghiệm FFN trong thực hành lâm sàng vẫn còn chưa chắc chắn. Bài viết này đánh giá giá trị dự báo và độ chính xác của xét nghiệm FFN đối với sinh non trong thực hành lâm sàng: Làm thế nào để xét nghiệm dự báo sinh non có thể có ích trong việc chăm sóc lâm sàng? Thử nghiệm có thể xác định một nhóm các phụ nữ có thể được điều trị để ngăn ngừa hoặc làm giảm khả năng sinh non? **Thiết kế:** Phân tích dựa vào các bằng chứng từ các tổng quan hệ thống và khuyến cáo của hiệp hội nghề nghiệp. Nguồn dữ liệu: Medline, thư viện Cochrane, các bài báo, các hướng dẫn thực hành lâm sàng. Bài viết này xem xét các tài liệu hiện có liên quan đến các dự báo và phòng ngừa sinh non tự phát. **Kết quả:** (1) Giá trị của Fibronectin thai trong dự báo sinh non: Thai phụ có triệu chứng: Giá trị tiên đoán âm dự báo chính xác trên 99,2% không sinh trong vòng 7-14 ngày sau lấy mẫu. Giá trị tiên đoán dương sinh trước 34 tuần khoảng 77%. FFN dự báo sinh non chính xác hơn ở thời gian gần với thời điểm làm xét nghiệm. Thai phụ không có triệu chứng: giá trị tiên đoán dương sinh trước 34 tuần thấp, từ 17% - 25%. Ở tuổi thai dưới 32 tuần, nguy cơ tương đối sinh non của FFN dương (RR=14,1) cao hơn gấp 2 lần so với chiều dài CTC (RR=7,7) hoặc tiền sử sinh non (RR=7,1). (2) Độ chính xác của xét nghiệm Fibronectin thai trong dự báo sinh non tự phát: tổng hợp 64 bài viết chính, bao gồm 28 nghiên cứu ở phụ nữ không có triệu chứng và 40 ở phụ nữ có triệu chứng, với tổng số 26 876 phụ nữ. Trong số những phụ nữ không có triệu chứng tỷ số khả dĩ chung tốt nhất cho kết quả dương tính là 4,01 (KTC 95% 2,93-5,49) để dự báo sinh trước khi thai 34 tuần, tương ứng với tỷ số khả dĩ chung của kết quả âm tính 0,78 (0,72-0,84). Trong số những phụ nữ có triệu chứng, tỷ số khả dĩ chung tốt nhất cho kết quả dương tính là 5,42 (4,36-6,74) để dự báo sinh trong 7-10 ngày sau thử nghiệm, với tỷ số tương ứng cho kết quả âm tính 0,25 (0,20-0,31). **Kết luận:** Fibronectin thai là chính xác nhất trong việc dự báo sinh non tự nhiên trong vòng 7-10 ngày sau thử nghiệm ở những phụ nữ có các triệu chứng đe dọa sinh non trước khi mở cổ tử cung cao. Không có khuyến cáo sử dụng Fibronectin thai thường qui để sàng lọc phụ nữ mang thai có nguy cơ sinh non, nhưng phụ nữ được cho là có nguy cơ cao có thể được bảo đảm bởi các kết quả xét nghiệm FFN âm tính. Hiện tại sử dụng Fibronectin thai trong thai kỳ được giới hạn đến tình huống mà một kết quả âm tính có thể tránh được những can thiệp không cần thiết.

Từ khóa: Fibronectin thai, sinh non tự phát

Abstract

THE VALUE AND ACCURACY OF FETAL FIBRONECTIN IN THE PREDICTION OF SPONTANEOUS PRETERM BIRTH

Nguyen Manh Hoan

PhD Students of Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

Objective: Although studies of fetal fibronectin (FFN) have contributed to an expanded understanding of the pathways to preterm birth, use of these tests in clinical practice is still uncertain. This review addresses the current status of tests for preterm birth in clinical practice: How can tests to predict preterm delivery be helpful in clinical care? Testing might identify a group of women who could be treated to prevent or reduce the likelihood of preterm birth? **Design:** Analysis is based on evidence from the systematic review and recommended by professional associations. Data sources: Medline, Cochrane Library, review articles. and clinical practice guidelines. This article reviews the literature available regarding the prediction and prevention of spontaneous preterm birth. **Results:** (1) Value of fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: - Pregnant women with symptoms: predictive value (-) > 99.2% was not born

- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Mạnh Hoan, email: nguyenhoan84@gmail.com

- Ngày nhận bài: 10/8/2017, Ngày đồng ý đăng: 13/12/2017, Ngày xuất bản: 5/1/2018

within 7-14 days after sampling. Predictive value (+) forecast born before 34 weeks is about 77%. FFN better predict preterm birth in time close to the time of the test. - Pregnant women without symptoms: predictive value (+) born before 34 weeks was low, ranging from 17% - 25%. In less than 32 weeks gestational age, relative risk of the FFN (+) greater than 2 times (RR 14.1) than the length of the cervix (RR 7.7) or a history of premature birth (RR 7.1). (2) Accuracy of fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: Synthesis 64 primary articles were identified, consisting of 28 studies in asymptomatic women and 40 in symptomatic women, with a total of 26 876 women. Among asymptomatic women the best summary likelihood ratio for positive results was 4.01 (95% confidence interval 2.93-5.49) for predicting birth before 34 weeks' gestation, with corresponding summary likelihood ratio for negative results of 0.78 (0.72-0.84). Among symptomatic women the best summary likelihood ratio for positive results was 5.42 (4.36-6.74) for predicting birth within 7-10 days of testing, with corresponding ratio for negative results of 0.25 (0.20- 0.31).

Conclusion: Cervicovaginal fetal fibronectin test is most accurate in predicting spontaneous preterm birth within 7-10 days of testing among women with symptoms of threatened preterm birth before advanced cervical dilatation. There is no role for routine use fibronectin to screen pregnant women for preterm birth risk, but women thought to be at increased risk may be reassured by negative test results. Current use of fetal fibronectin in pregnancy is limited to situations where a negative result can avoid unnecessary interventions.

Key words: Fetal fibronectin, Spontaneous preterm birth.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thế giới đã có những tiến bộ to lớn trong việc cải thiện sống còn của trẻ từ năm 1990, giảm tỷ lệ tử vong trẻ dưới năm tuổi gần một nửa, từ 90 xuống còn 46 trường hợp tử vong trên 1.000 trẻ sinh sống vào năm 2013. Hiện nay, tỷ lệ tử vong toàn cầu dưới năm tuổi đang giảm nhanh hơn ở bất kỳ thời gian nào khác trong hai thập kỷ qua. Tuy nhiên, tiến độ là không đủ để đáp ứng các mục tiêu phát triển thiên niên kỷ 4 (the Millennium Development Goal 4, MDG 4) trong đó kêu gọi giảm hai phần ba tỉ lệ tử vong trẻ em dưới 5 tuổi giữa năm 1990 và 2015. Nếu xu hướng này tiếp tục ở tất cả các nước, thế giới sẽ không đạt được mục tiêu cho đến năm 2026, 11 năm so với kế hoạch. Để đẩy nhanh tiến độ sống của trẻ em, tập trung vào trẻ sơ sinh là rất quan trọng vì tỉ lệ tử vong của trẻ dưới năm tuổi xảy ra trong giai đoạn sơ sinh đang ngày càng tăng. Trên toàn cầu, vào năm 2013, 44 % của 6,3 triệu trường hợp tử vong trẻ dưới năm tuổi xảy ra ở giai đoạn sơ sinh. Trong đó, hơn một phần ba số ca tử vong ở trẻ sơ sinh là gây ra bởi biến chứng sinh non [7]. Nếu sống sót, trẻ sinh non thường phải chịu những hậu quả lâu dài đối với sức khỏe, sự phát triển và chức năng tâm lý xã hội.

Theo số liệu của WHO (2015)[15], mỗi năm thế giới có khoảng 15 triệu trẻ sinh non, chiếm tỷ lệ từ 5% đến 18% trên tổng số trẻ sinh sống và con số này có xu hướng tăng. Tuy nhiên, ba phần tư số trẻ sinh non có thể được cứu sống nếu được chăm sóc hiệu quả. Để giảm tỷ lệ sinh non, phụ nữ cần được cải thiện chăm sóc trước, trong và ngay sau khi sinh. Một loạt các can thiệp có thể cải thiện cơ hội sống còn cho trẻ non tháng, bao gồm: (1) Các biện pháp

can thiệp cung cấp cho mẹ: sàng lọc yếu tố nguy cơ sinh non; dự báo sinh non (đo chiều dài cổ tử cung, fibronectin thai); can thiệp lâm sàng (giảm co, corticosteroid, kháng sinh, và magnesium sulfate). (2) Các biện pháp can thiệp cung cấp cho trẻ sơ sinh: kangaroo tiếp xúc da với da và cho con bú thường xuyên, sử dụng oxy an toàn, kháng sinh điều trị nhiễm trùng sơ sinh.

Trong dự báo sinh non, từ đầu thập niên 90, sự phát triển của xét nghiệm phát hiện Fibronectin thai trong âm đạo đã gia tăng đáng kể khả năng xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao sinh non, giúp cho các can thiệp lâm sàng đối với sinh non tốt hơn, cải thiện được kết cục sơ sinh và giảm các chi phí chăm sóc không cần thiết. Tuy nhiên, việc sử dụng FFN trong thực hành vẫn còn chưa thống nhất. Bài viết này, dựa trên các tổng quan hệ thống, các bài báo, các khuyến cáo của hiệp hội nghề nghiệp, đánh giá các nghiên cứu quan trọng nhất về khả năng dự báo và tính chính xác của FFN, cung cấp một đề nghị quản lý cho cả bệnh nhân có triệu chứng và không có triệu chứng nguy cơ sinh non tự phát.

2. CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA SINH NON

2.1. Định nghĩa và tần suất sinh non

Từ trước năm 1978, sinh non được định nghĩa khi trẻ sinh ra có cân nặng dưới 2500 gam. Từ năm 1976 đến nay, định nghĩa được thay đổi, trẻ sinh non là trẻ sinh sống trước khi tròn 37 tuần (36 6/7 tuần hay 259 ngày) tuổi thai. Năm 2005, dựa trên khả năng sống còn, sinh non được chia thành: sinh cực non dưới 28 tuần tuổi thai (chiếm 6%); sinh rất non từ 28 đến 31 6/7 tuần tuổi thai (chiếm 10%); sinh non vừa từ 32 đến 33 6/7 tuần tuổi thai và sinh

non muộn từ 34 đến 36 6/7 tuần tuổi thai (chiếm 84% cho cả hai) [16]. Các tỷ lệ sinh non tiếp tục gia tăng tại Hoa Kỳ, 12,9% trong năm 2006, mặc dù có nghiên cứu mạnh mẽ để đảo ngược xu hướng này. Tính trung bình, mỗi phút xảy ra một ca sinh non, chiếm 75% - 80% tử vong chu sinh và 50% tỷ lệ mắc bệnh thần kinh. Phần lớn sự gia tăng tỷ lệ sinh non là do sự gia tăng chỉ định y khoa (khoảng 40%), trong khi đó tỷ lệ sinh non tự phát vẫn ổn định hoặc chỉ giảm

nhẹ trong vòng hai thập kỷ gần đây. Tuy vậy, sinh non tự phát vẫn chiếm phần lớn (khoảng 60%) của sinh non [1].

2.2. Khả năng sống của trẻ sinh non

2.3. Các yếu tố nguy cơ gây sinh non tự phát

Có nhiều yếu tố nguy cơ gây sinh non tự phát được biết đến, trong một nghiên cứu của Walkinshaw Stephen [12], nguy cơ tương đối của các yếu tố nguy cơ gây sinh non như sau: (Bảng 1)

Các yếu tố nguy cơ	
Không thay đổi được khi mang thai	Nguy cơ tương đối
Tuổi dưới 18	1,5-3,4
Tuổi trên 35	1,3-1,8
Có thể thay đổi được khi mang thai	
BMI < 20	1,5-1,8
Thuốc lá	1,3
Làm việc nặng	2,1-3,3
Stress	1,2-1,8
Chất gây nghiện	2,5-6,0
Tiền sử sản khoa	
Hai lần sảy thai ba tháng đầu	2,9
Sảy thai ba tháng giữa	4,2
Một lần sinh non	2-5
Hai lần sinh non	4,7-6,0
Biến chứng khi có thai	
Đa thai	1,6-2,0
Nhiễm khuẩn âm đạo	1,4-1,8
Cổ tử cung bất toàn	
Tử cung dị dạng	

2.4. Triệu chứng – chẩn đoán sinh non

Phát hiện sớm sinh non là rất khó khăn vì các triệu chứng ban đầu và những dấu hiệu này thường nhẹ và có thể xảy ra trong thai kỳ bình thường. Do vậy, nhiều phụ nữ khỏe mạnh sẽ báo cáo các triệu chứng sinh non trong những lần khám thai định kỳ, trong khi những phụ nữ khác bị sinh non thàng do đã bỏ qua những dấu hiệu cảnh báo sớm sinh non trong thai kỳ [8].

Các dấu hiệu và triệu chứng của sinh non bao gồm: Thay đổi về đặc điểm dịch tiết âm đạo (chất nhầy hoặc có máu, dịch ối); cảm giác đi trần vùng bụng dưới và/hoặc đau lưng âm ỉ; đau bụng nhẹ từng cơn có tần số do tử cung co thắt, cổ tử cung mở > 1cm. Trong hầu hết các báo cáo, chỉ có 30-40% phụ nữ nhập viện vì có triệu chứng sinh non tự phát đã có sinh non thực sự [5].

Chẩn đoán lâm sàng sinh non (ACOG 1997): chuyển dạ sinh non khi tử cung có các cơn co đều đặn gây biến đổi cổ tử cung (xoá, mở), xảy ra trước

37 tuần tuổi thai; có 4 cơn gò tử cung trong 20 phút hay 8 cơn gò tử cung trong 60 phút; cổ tử cung mở ≥ 3 cm hoặc xóa $\geq 80\%$. Tỷ lệ dương tính giả của chẩn đoán lâm sàng có thể đến 40% [8].

3. FIBRONECTIN THAI

Một trong những vấn đề khi cố gắng giảm tỷ lệ sinh non tự phát là thiếu yếu tố dự báo đáng tin cậy. Dự báo dựa trên các đặc điểm nhân trắc của người mẹ như tuổi tác, số con, dân tộc, các yếu tố rủi ro môi trường (hút thuốc, stress) là các yếu tố dự báo kém. Dự báo dựa trên tiền sử sinh non tự phát là một yếu tố dự báo quan trọng, với nguy cơ tái phát cao (RR = 4,0). Tuy nhiên, hiện nay một nửa số phụ nữ mang thai là con so, do đó hạn chế tiện ích của yếu tố dự báo này. Dự báo dựa vào các yếu tố lâm sàng có nguy cơ 40% dương tính giả, nhập viện không cần thiết, tổn chi phí điều trị. Một trong những tiến bộ lớn nhất trong dự báo nguy cơ sinh non tự phát là xét nghiệm FFN cổ tử cung âm đạo [1].

3.1. Fibronectin thai, dấu chỉ sinh hoá dự báo sinh non

Tiến bộ trong sự hiểu biết về sinh bệnh học của sinh non đã dẫn đến sự phát triển của các công cụ chẩn đoán mới được sử dụng để dự báo phụ nữ có nguy cơ cao sinh non. Hiện có hai xét nghiệm sinh hóa được FDA phê chuẩn là fibronectin thai và estriol nước bọt (Salivary estriol, SalEst). Sự hiện diện của một thử nghiệm FFN dương tính trong quý hai của thai kỳ kết hợp mạnh với sinh non tự phát sớm. Ngược lại, một xét nghiệm estriol nước bọt dương tính gắn liền với sinh non muộn, do đó estriol nước bọt bị hạn chế sử dụng trong lâm sàng. Cả hai xét nghiệm có độ nhạy thấp và hiện đang sử dụng trên lâm sàng cho các giá trị tiên đoán âm của chúng.

Theo bản tin thực hành số 43 của ACOG 2003: Hiện tại không có dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng các estriol nước bọt như chiến lược để xác định hoặc ngăn ngừa sinh non và “Nhiều thử nghiệm để xác định phụ nữ có nguy cơ sinh non đã được đề xuất và đánh giá. Tuy nhiên, chỉ có siêu âm cổ tử cung và xét nghiệm fibronectin thai đã được chứng minh là có lợi.” [2]

3.2. Chức năng sinh học của Fibronectin thai

Fibronectin thai không phải là mới trong thực hành sản khoa, năm 1985 FFN được biết đến như là một chất đánh dấu ung thư. Năm 1991, Lockwood và cộng sự đã có chuyên đề về FFN trong dự báo sinh non đăng trên New England J. of Medicine. Từ đó đến nay đã có trên 150 nghiên cứu có bình duyệt (peer-reviewed studies), với hơn 100000 phụ nữ tham gia, đã được công bố. FFN là một glycoprotein có trong chất cơ bản ngoại bào của màng ối (250 kDa), được ví như “keo sinh học” gắn kết màng đệm túi thai với màng rụng tử cung. FFN được tìm thấy trong các chất tiết cổ tử cung-âm đạo khi có thai cho đến khi thai 22 tuần và sau đó xuất hiện trở lại khi thai trên 37 tuần. FFN xuất hiện trước 37 tuần là một chỉ báo về nguy cơ sinh non. Xét nghiệm FFN được kết luận dương tính khi nồng độ FFN $\geq 50\text{ng/mL}$.

Chức năng của Fibronectin thai trong sinh bệnh học của sinh non không được biết rõ. Nghiên cứu của Haruta Mogami và cộng sự (2013) nhận thấy FFN kích hoạt các Metalloproteinases (MMP-1, MMP-9) và cyclooxygenase-2 (COX-2) trong các tế bào trung mô và gây sinh non ở chuột, và kết luận rằng FFN có hoạt tính sinh học và đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của sinh non [4]. Fibronectin thai, được đa số chấp nhận, là dấu chỉ sinh hóa duy nhất chung cho bốn con đường dẫn đến sinh non tự phát, bao gồm: (1) kích hoạt sớm của trục hạ đồi-

tuyến yên của thai nhi, (2) nhiễm trùng/viêm, (3) xuất huyết màng đệm hoặc thiếu máu cục bộ, và (4) căng dẫn tử cung quá mức. Mỗi một nguyên nhân có thể bắt đầu các đợt kích hoạt mà cuối cùng dẫn đến hoạt động cơ cơ của tử cung và giãn nở cổ tử cung [1].

4. GIÁ TRỊ DỰ BÁO SINH NON CỦA FIBRONECTIN THAI

4.1. Dự báo sinh non của Fibronectin ở phụ nữ có triệu chứng sinh non

Lams và cs: NC đa trung tâm (5), 192/418 phụ nữ, tuổi thai 24 -34, có triệu chứng sinh non, còn màng ối, độ mở CTC < 3cm, XN FFN khi vào viện. FFN được so sánh với sự giãn nở cổ tử cung và tần số cơn co tử cung về dự báo khoảng thời gian XN - sinh và thời điểm sinh (trước 37 tuần). *Kết quả:* FFN dự báo sinh trong vòng 7 ngày ((độ nhạy 93% [13/14], độ đặc hiệu 82% [146/178], giá trị tiên đoán dương 29% [13/45], và giá trị tiên đoán âm 99 % [146/147])) chính xác hơn so với độ mở CTC (> 1cm) hoặc cơn co TC (≥ 8 cơn co/giờ) với độ nhạy 29% và 42%, độ đặc hiệu 82% và 67%, giá trị tiên đoán dương 11% và 9%, và giá trị tiên đoán âm 94% và 94%, tương ứng. *Kết luận:* FFN dự báo sinh trong vòng 7 ngày sau lấy mẫu chính xác hơn so với độ mở cổ tử cung và tần số cơn co tử cung trong dân số phụ nữ có triệu chứng sinh non [9].

PeaceMan và cs: NC đa trung tâm (10), 763 phụ nữ có triệu chứng gợi ý sinh non, còn màng ối, độ mở CTC < 3cm, không có giảm co trước, test FFN khi vào viện. *Kết quả:* 20% (150/763) phụ nữ có XN FFN (+). So với những bệnh nhân có kết quả âm tính, bệnh nhân có kết quả dương tính với FFN có nhiều khả năng sẽ sinh trong vòng 7 ngày (nguy cơ tương đối 25,9 [KTC 95% 7,8-86]), trong vòng 14 ngày (nguy cơ tương đối 20,4 [KTC 95% 8,0-53]), và trước 37 tuần (nguy cơ tương đối 2,9 [KTC 95% 2,2-3,7]). Các giá trị tiên đoán âm không sinh non, lần lượt, trong vòng 7 ngày, 14 ngày, và < 37 tuần tuổi thai, là 99,5%, 99,2% và 84,5%, tương ứng. *Kết luận:* Trong dân số có triệu chứng, sự hiện diện của FFN trong các chất tiết âm đạo xác định tốt nhất một nhóm có nguy cơ cao sinh trong vòng 7 ngày; giá trị tiên đoán âm cao của FFN giúp hạn chế can thiệp đối với bệnh nhân có kết quả này [13].

Malak và cs: NC quan sát tiến cứu mù, 141 sản phụ nhập phòng sanh ở 24 - 37 tuần tuổi thai (112 trong khoảng 24 - 34 tuần) với triệu chứng gợi ý sinh non, màng ối và CTC < 2 cm. *Kết quả:* Tỷ lệ sinh non trước 37 tuần trong dân số nghiên cứu là 19,1%. FFN dự báo sinh non < 37 tuần: độ nhạy 63%, độ đặc hiệu 95,6%, giá trị tiên đoán dương 77,3% và

giá trị tiên đoán âm 91,6%. Phân tích dữ liệu từ các phụ nữ sinh dưới 34 tuần cho thấy kết quả tương tự. Một XN FFN (-) loại trừ chính xác (97,9%) cơ hội sinh trong khoảng thời gian 3 tuần sau khi lấy mẫu. **Kết luận:** Sự hiện diện của FFN trong dịch tiết cổ tử cung của phụ nữ nhập viện với triệu chứng gợi ý của sinh non chỉ ra một nguy cơ đáng kể cho sinh non sau này. FFN (-) là một dấu hiệu rất mạnh mẽ rằng sinh non khó có thể xảy ra trong vòng 3 tuần. Nếu kết hợp với những dấu hiệu lâm sàng, FFN có một vai trò tiềm năng quan trọng trong quản lý lâm sàng ở phụ nữ có triệu chứng gợi ý sinh non [11]. Ở dân số phụ nữ mang thai có triệu chứng gợi ý sinh non, xét nghiệm FFN cho sự báo ngăn hạn sinh non, 7-14 ngày sau lấy mẫu, chính xác hơn so với dự báo kết quả tổng thể.

4.2. Giá trị dự báo sinh non của FFN ở phụ nữ không có triệu chứng sinh non

Goldenberg và cs [3]: Để đánh giá về sự hiện diện của FFN âm đạo như một xét nghiệm sàng lọc sinh non tự phát. **Thiết kế:** NC đa trung tâm (10); thực hiện bởi "The Maternal Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)", tiến hành từ năm 1992 đến 1994; N = 2929 thai phụ (41,6% con so, 46% có tiền căn sinh non tự phát); không có triệu chứng sinh non tại thời điểm ghi danh; Lấy mẫu xét nghiệm FFN, lập lại mỗi 2 tuần đến khi thai 30 tuần. **Kết quả:** Trong mỗi giai đoạn thử nghiệm, có 3-4%

XN FFN cho kết quả dương tính. Mối tương quan giữa fibronectin thai ở cổ tử cung và ở âm đạo trong cùng lần khám luôn xấp xỉ 0,7 ($P < 0,001$), và giữa 2 lần XN FFN cổ tử cung hoặc âm đạo liên tiếp là trong khoảng 0,17 - 0,25 ($P < 0,001$). Độ nhạy của FFN ở tuần 22-24 để dự báo sinh non tự phát trước 28 tuần là 0,63, và nguy cơ tương đối của XN (+) so với XN (-) là 59. Độ đặc hiệu luôn là 96-98%, trong khi giá trị tiên đoán dương tăng từ 13% (< 28 tuần) đến 36% (< 37 tuần). Nguy cơ tương đối cho sinh non tự phát sau khi xét nghiệm FFN (+) so với xét nghiệm FFN (-) thay đổi đáng kể bởi giai đoạn xét nghiệm và theo định nghĩa của sinh non tự phát, nhưng vẫn luôn luôn lớn hơn 4 và có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** một xét nghiệm FFN (+) tại thời điểm 22-24 tuần dự báo hơn 50% các ca sinh non tự phát ở mức trước 28 tuần (độ nhạy 0,63). Giá trị dự báo của FFN giảm dần với các tuổi thai lớn hơn (sinh non muộn, theo định nghĩa sinh non mở rộng). Mặc dù FFN là một xét nghiệm tuyệt vời cho việc dự đoán sinh non tự phát, NC cho thấy không có bằng chứng cho việc sử dụng các test này sẽ cho kết quả giảm sinh non tự phát.

Daniel G Kiefer và cs [1]: Phân tích nghiên cứu của NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. Phân tích đa biến xác định các yếu tố nguy cơ tiền sử, nhân khẩu, dữ liệu lâm sàng và các xét nghiệm (FFN, chiều dài ctc) với nguy cơ sinh non tự phát (Bảng 2).

Bảng 2. Mối liên quan giữa các đặc điểm của mẹ và sinh non tự phát tại các tuổi thai khác nhau

Yếu tố nguy cơ	SNTP < 32 tuần	SNTP < 35 tuần	
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	
Da đen	1,5 (0,8–2,8)	1,4 (0,9–2,0)	SNTP: sinh non tự phát; RR, nguy cơ tương đối; BMI, chỉ số khối cơ thể.
BMI < 19,8	2,6 (1,1–6,2)	3,0 (1,7–5,1)	
Tiền sử sinh non	7,1 (3,8–13,2)	6,4 (4,4–9,2)	
Co thắt	1,5 (0,8–2,8)	2,2 (1,5–3,1)	
Xuất huyết âm đạo	2,7 (1,4–5,1)	1,9 (1,2–3,0)	
Viêm vùng chậu	1,1 (0,6–2,0)	1,2 (0,8–1,7)	
Viêm AD do vi trùng	2,7 (1,6–4,6)	1,4 (0,9–2,0)	
ffN +	14,1 (9,3–21,4)	6,7 (4,9–9,2)	
Kênh CTC ≤ 25 mm	7,7 (4,5–13,4)	6,5 (4,5–9,3)	

Kết luận: Khi đánh giá một số yếu tố nguy cơ cùng một lúc, ở thai con so, ffN (+) và chiều dài CTC ≤ 25 mm: tăng nguy cơ sinh non dưới 32 tuần tuổi 35,3 lần so với chiều dài CTC bình thường và ffN (-). Giá trị dự báo sinh non của FFN có độ chính xác cao ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao (người có tiền sử sinh non) hoặc khi kết hợp SA đo chiều dài cổ tử cung.

Leitch và Kaider: Trong phân tích gộp 40 nghiên cứu về sử dụng FFN ở hơn 10.000 bệnh nhân, Leitch

và Kaider thấy rằng lấy mẫu nối tiếp của FFN ở phụ nữ không có triệu chứng có nguy cơ cao đối với sinh non tăng thêm độ nhạy cho sinh non trước 34 tuần đến 92%, so với 23% với lấy một mẫu FFN duy nhất. Hiệu quả này ít hơn ở những phụ nữ có nguy cơ thấp (độ nhạy, 40% (lấy đơn) so với 68% (lấy mẫu nối tiếp).

Kết luận: Phân tích này khẳng định rằng dự báo cao nhất bằng cách sử dụng FFN được quan sát thấy ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (những người

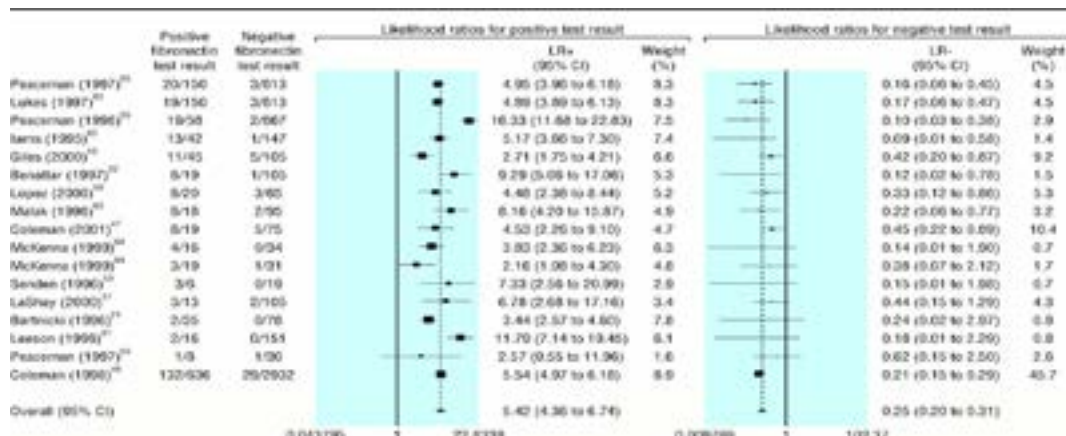
có tiền sử sinh non) và nó cũng cho thấy rằng xét nghiệm FFN nổi tiếp là thích hợp hơn chỉ xét nghiệm FFN một lần duy nhất [10].

5. ĐỘ CHÍNH XÁC CỦA XÉT NGHIỆM FIBRONECTIN THAI

5.1. Độ chính xác của xét nghiệm FFN ở phụ nữ có triệu chứng

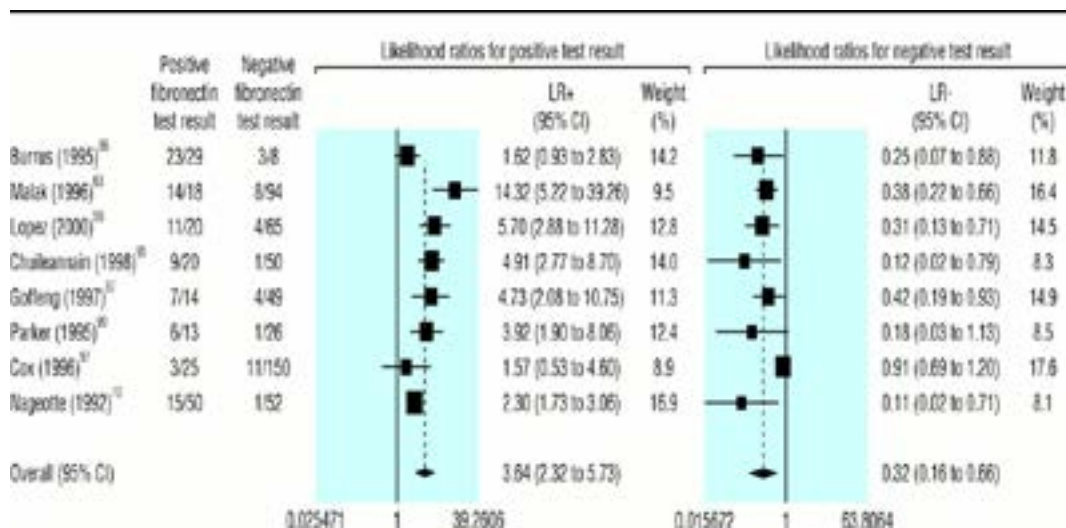
Một tổng quan hệ thống của Honest H và cộng

sự (2002) [6], với tiêu đề tạm dịch “Độ chính xác của xét nghiệm Fibronectin thai trong việc dự báo nguy cơ sinh non tự phát”. Tiêu chí lựa chọn là nghiên cứu ở phụ nữ mang thai không có triệu chứng hoặc có triệu chứng, xét nghiệm FFN trước khi mang thai 37 tuần, theo dõi đến lúc sinh tự phát, và thiết kế nghiên cứu thuần tập quan sát. Từ 132 NC ban đầu, có 28 NC không có triệu chứng và 40 NC có triệu chứng được phân tích; N = 29987. Kết quả như sau:



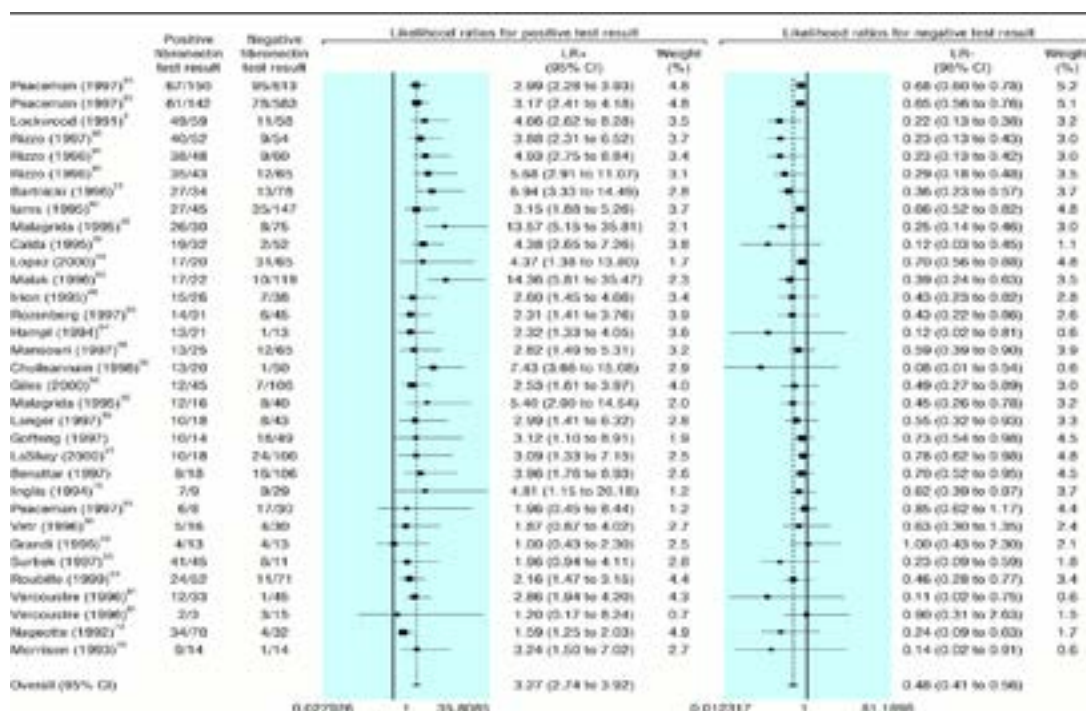
Bảng 3. Tỷ số khả dĩ (Likelihood ratios, LR) cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự báo sinh non tự phát 7-10 ngày sau khi xn FFN ở phụ nữ có triệu chứng.

Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trong 7-10 ngày tăng 5,42 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trong 7-10 ngày giảm 75%.



Bảng 4. Tỷ số khả dĩ cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự báo sinh non tự phát trước 34 tuần ở phụ nữ có triệu chứng.

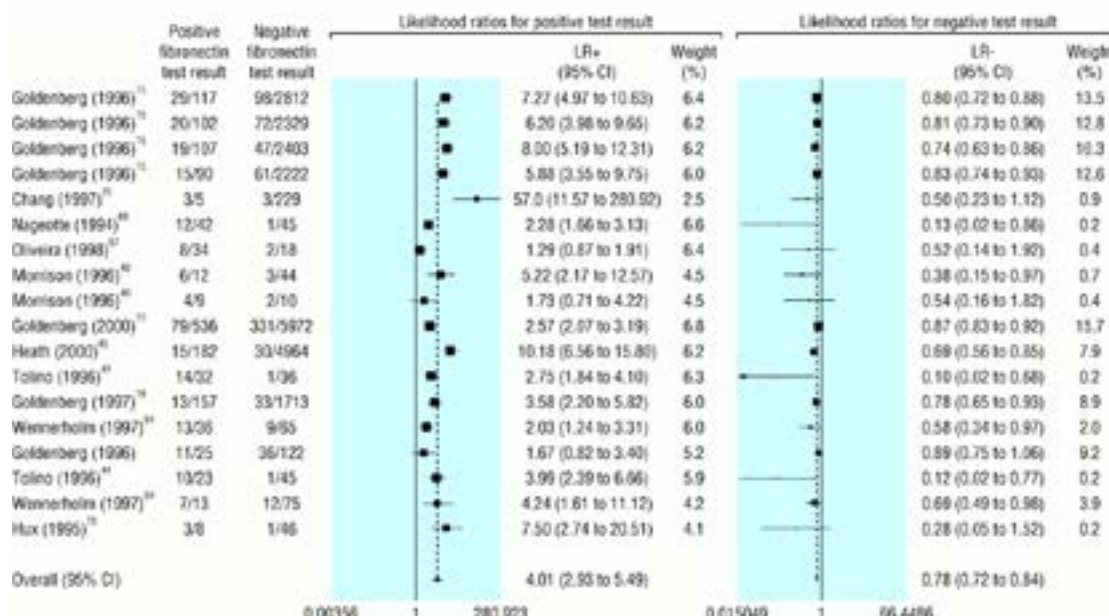
Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trước 34 tuần tăng 3,64 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trước 34 tuần giảm 68%.



Bảng 5. Tỷ số khả dĩ cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự báo sinh non tự phát trước 37 tuần ở phụ nữ có triệu chứng.

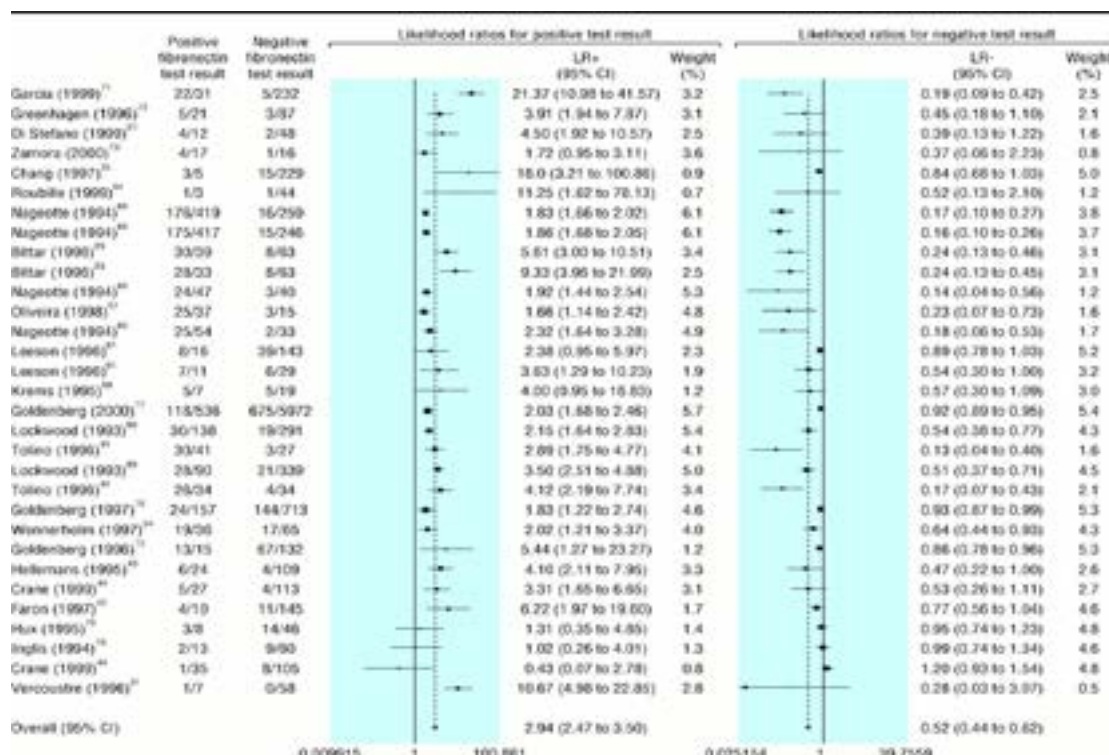
Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trước 37 tuần tăng 3,27 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trước 37 tuần giảm 52%.

5.2. Độ chính xác của xét nghiệm FFN ở phụ nữ không có triệu chứng



Bảng 6. Tỷ số khả dĩ cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự báo sinh non tự phát trước 34 tuần ở phụ nữ không có triệu chứng.

Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trước 34 tuần tăng 4,01 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trước 34 tuần giảm 22%.



Bảng 7. Tỷ số khả dĩ cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự báo sinh non tự phát trước 37 tuần ở phụ nữ không có triệu chứng.

Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trước 37 tuần tăng 2,94 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trước 37 tuần giảm 48%.

Kết luận: Xét nghiệm FFN chính xác nhất trong việc dự báo sinh non tự phát trong vòng 7-10 ngày sau lấy mẫu ở những phụ nữ có các triệu chứng đe dọa sinh non trước khi cổ tử cung mở cao (> 3cm). Cách tiếp cận này sẽ cho phép các bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định rõ ràng trên cơ sở xác suất thực tế hơn tạo ra bằng cách kiểm tra Fibronectin và cung cấp một khuôn khổ cho việc sử dụng bằng chứng chẩn đoán trong việc ra quyết định điều trị [6].

6. GIÁ TRỊ DỰ BÁO SINH NON KHI KẾT HỢP XÉT NGHIỆM FFN VỚI SIÊU ÂM CHIỀU DÀI CTC

Van Baaren và cs: Để ước tính hiệu suất của việc kết hợp đo chiều dài cổ tử cung với xét nghiệm Fibronectin thai trong việc dự báo sinh non ở những phụ nữ có các triệu chứng của sinh non. Phân tích gộp dữ liệu từ một nghiên cứu đoàn hệ thực hiện tại 10 trung tâm chu sinh, Hà Lan. **Kết quả:** từ 12/2009 đến 8/2012; 665 phụ nữ có thai trong 24 – 34 tuần, có triệu chứng dọa sinh non và ối chưa vỡ tham gia thực hiện xn fFN và đo chiều dài CTC. Có 12% (80/665) phụ nữ sinh trong vòng 7 ngày sau xét

nghiệm. Những phụ nữ có chiều dài cổ tử cung ít nhất là 30 mm hoặc trong khoảng 15 - 30 mm kết hợp với XN FFN (-) có nguy cơ thấp ($\leq 5\%$) sinh non trong vòng 7 ngày. **Kết luận:** Đo chiều dài CTC, kết hợp XN fFN trong trường hợp chiều dài CTC trong khoảng 15 – 30 mm, cải thiện việc xác định những phụ nữ có nguy cơ thấp sinh non trong vòng 7 ngày sau lấy mẫu [14].

7. KẾT LUẬN

Tỷ lệ sinh non đã tiếp tục tăng bất chấp những nỗ lực nghiên cứu chuyên sâu, trong nhiều thập kỷ qua, nhằm giảm tỉ lệ này.

Các nghiên cứu đã xác định FFN là một trong các công cụ hữu ích cho việc dự báo phụ nữ có nguy cơ sinh non, nhằm cung cấp một can thiệp lâm sàng kịp thời giảm nguy cơ cho thai.

Fibronectin thai âm tính có giá trị tiên đoán cao, giúp xác định những người phụ nữ không có nguy cơ sinh non, đặc biệt trong vòng 7 -10 ngày sau xét nghiệm: tránh tách người mẹ từ gia đình của họ quá sớm; tránh các chi phí không cần thiết như xét nghiệm; chi phí chuyển tuyến; sử dụng giảm co và corticosteroid không cần thiết và các ảnh hưởng tâm lý.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Daniel G Kiefer, Anthony M Vintzileos. The Utility of Fetal Fibronectin in the Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Rev Obstet Gynecol*. 2008 Summer; 1(3): 106–112
2. Fetal Fibronectin FFN. ACOG practice bulletin No. 43, 2003
3. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol*. 1996;87:643–648.
4. Haruta Mogami et al. Fetal Fibronectin Signaling Induces Matrix Metalloproteases and Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Amnion Cells and Preterm Birth in Mice. *J Biol Chem*. 2013 Jan 18; 288(3): 1953–1966.
5. Herbst A, Nilsson C. Diagnosis of early preterm labour. *BJOG*. 2008 Dec; 115 (5): 674-5.
6. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review *BMJ* 2002; 325 doi: [http://dx. doi.org /10.1136/bmj.325.7359.301](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7359.301)
7. [http://data.unicef.org/resources/unicef-report-enormous-progress-in-child-survival-but-greater-focus-on-newborns-urgently-needed/Reproductive Health](http://data.unicef.org/resources/unicef-report-enormous-progress-in-child-survival-but-greater-focus-on-newborns-urgently-needed/Reproductive%20Health), vol. 11, no.8, 2014, pp.1-4.
8. Jay D. Iams, MD Prediction and Early Detection of Preterm Labor 402 VOL. 101, NO. 2, FEBRUARY 2003 © 2003 by The American College of Obstetricians and Gynecologists.
9. Lams JD, Casal D, McGregor JA, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:141–145.
10. Leitch H, Kaider A. Fetal fibronectin-how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG*. 2003;110(suppl 20):66–70.
11. Malak TM, Sizmur F, Bell SC, Taylor DJ; Fetal fibronectin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm birth. *J Obstet Gynaecol*. 1996 Jul;103(7):648-53
12. Mukherjee. Current obstetrics and gynecology Page 111. <https://books.google.com.vn/books?isbn=8180619966>
13. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:13–18.
14. Van Baaren GJ Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2014 Jun;123(6):1185-92. doi: 10.1097/AOG.0000000000000229
15. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes, 2015
16. Williams Obstetrics 24th copyrigh 2014. Section 9 Chapter 34 Page 1358.