

TIẾP CẬN SÀNG LỌC BỆNH LÝ TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Vũ Quốc Huy, Cao Ngọc Thành, Trần Mạnh Linh

Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

Tóm tắt

Tiền sản giật chiếm tỉ lệ khoảng 2-10% trong thai kỳ và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong mẹ và tử vong chu sinh, đặc biệt tại các nước đang phát triển. Tuy nhiên, phần lớn các trường hợp tử vong do tiền sản giật có thể phòng ngừa được thông qua việc chẩn đoán sớm và dự phòng sự hình thành bệnh ở những thai phụ có yếu tố nguy cơ cao. Với tính chất quan trọng đó, Tổ chức Y tế thế giới và các hiệp hội sản phụ khoa chuyên ngành đã không ngừng xây dựng và cập nhật các khuyến cáo về sàng lọc và điều trị dự phòng tiền sản giật. Đặc biệt trong khoảng thập kỷ qua, nhiều nghiên cứu mới với những phương pháp sàng lọc mới đã góp phần làm thay đổi cách thức tiếp cận trong dự báo bệnh, trong đó, nổi bật với tiếp cận dự báo theo từng giai đoạn tương ứng với mục đích dự phòng và quản lý thai kỳ phù hợp. Đồng thời vai trò dự phòng tiền sản giật bằng aspirin ngày càng được khẳng định. Bài tổng quan dựa trên các khuyến cáo từ Tổ chức Y tế thế giới, các hiệp hội chuyên ngành trên thế giới, kết quả các nghiên cứu cập nhật về vai trò dự báo, dự phòng bệnh lý tiền sản giật trong thời gian gần đây và một loạt các bài báo nghiên cứu về lĩnh vực này được tiến hành tại Việt Nam công bố từ năm 2014 đến 2016. Qua đó, mong muốn có thể góp phần quản lý có hiệu quả bệnh lý này, đồng thời là một trong những mục tiêu trọng tâm của chương trình chăm sóc sức khỏe sinh sản và là một nhiệm vụ cần thiết để đạt được các mục tiêu phát triển thiên niên kỷ của Tổ chức Y tế thế giới.

Từ khóa: tiền sản giật, dự báo, sàng lọc

Summary

SCREENING FOR PREECLAMPSIA: A EVIDENCE-BASED REVIEW

Nguyen Vu Quoc Huy, Cao Ngoc Thanh, Tran Manh Linh
Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

Pre-eclampsia is part of a spectrum of conditions known as the hypertensive disorders of pregnancy and is defined as hypertension and proteinuria detected for the first time in the second half of pregnancy, after 20 weeks' gestation. Pre-eclampsia complicates 2–10% of pregnancies and is one of the important causes of maternal mortality and death perinatal, special focus on the developing country. However, the majority of deaths due to pre-eclampsia and eclampsia can be avoidable through the provision of timely and effective care to the women presenting with these complications, especially in women with high risk factors of pre-eclampsia. Optimizing to manage this disorders are screening and preventing women who is in high risk to develop preeclampsia. WHO and obstetrics and gynecology associations have developed and updated the recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia. This review base on the WHO and obstetrics associations recommendations as well as a series studies were performed and published in Viet Nam from 2014 to 2016. The review contributes to provid evidence-based recommendations for clinical practice and management of hypertensive disorders in pregnancy, this is a necessary step towards achieving the Millennium Development Goals.

Keyword: Preeclampsia, hypertension disorder, screening, high risk pregnancy, evidence-based

1. MỞ ĐẦU

Rối loạn tăng huyết áp (HA) trong thai kỳ là một trong những biến chứng thai sản thường gặp, có tỉ lệ khoảng 2-10%[1]. Trong đó, tiền sản giật (TSG) được định nghĩa gồm tăng HA và protein niệu hoặc xuất hiện các triệu chứng lâm sàng liên quan đến tổn thương đa cơ quan, phát triển sau tuần thứ 20 của thai kỳ và kết thúc trước 6 tuần hậu sản[2]. Tại Hoa Kỳ, tỉ lệ TSG đã tăng khoảng 25% trong vòng 2 thập kỷ vừa qua[1], đặc biệt, nhóm bệnh lý TSG nặng ngày càng có xu hướng tăng lên[3,4]. Tương tự, các báo cáo ở Châu Âu, Australia và Châu Mỹ cũng cho thấy tỉ lệ bệnh lý TSG không thuyên giảm so với thống kê 30 năm trước đó, mặc dù đã có những nỗ lực kiểm soát bệnh[5].

Định nghĩa và phân loại TSG cập nhật có một số thay đổi. Vai trò của triệu chứng protein niệu không còn là tiêu chuẩn bắt buộc. Thay vào đó các triệu chứng lâm sàng liên quan đến tổn thương đa cơ quan liên quan đến TSG được chú trọng và đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán. Các triệu chứng liên quan bao gồm: các dấu hiệu về thần kinh trung ương/thị giác, đau liên tục hạ sườn phải/thượng vị không đáp ứng với điều trị và phù phổi. Kết quả xét nghiệm bất thường bao gồm giảm tiểu cầu với số lượng tiểu cầu <100.000/mm³, nồng độ creatinine huyết thanh >1,1 mg/dL và tăng các men gan trên mức gấp đôi ngưỡng trên giá trị bình thường[1,6]. Phân loại TSG theo mức độ nặng của bệnh đã bỏ nhóm TSG nhẹ, thay vào đó là nhóm TSG và TSG nặng[2]. Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ gồm 4 nhóm: tăng HA thai nghén, TSG, tăng HA mạn tính và TSG trên nền tăng HA mạn tính[1,2]. Phân loại này theo các hiệp hội chuyên ngành hầu như thay đổi không đáng kể, về cơ bản vẫn giữ nguyên như phân loại truyền thống đã được sử dụng từ trước, chủ yếu chi tiết hơn về chẩn đoán các hình thái bệnh lý[7].

Cho đến hiện tại, TSG nói riêng và các rối loạn tăng HA trong thai kỳ nói chung vẫn là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong mẹ và tử vong chu sinh. Số liệu tổng hợp của WHO năm 2013 từ dữ liệu của 115 quốc gia, cho thấy các rối loạn tăng HA trong thai kỳ chịu trách nhiệm khoảng 14% trường hợp tử vong mẹ, đứng hàng thứ 2 trong những nguyên nhân gây tử vong mẹ liên quan đến thai kỳ[8]. Không những vậy, dự hậu của bệnh lý còn có thể tiếp tục ảnh hưởng lâu dài về sau và thậm chí qua các thế hệ kế tiếp[9]. Tuy nhiên, phần lớn tử vong và các biến chứng này có thể hạn chế được thông qua dự báo và dự phòng bệnh lý TSG. Trong nỗ lực đó, năm 2011, WHO đã đưa ra các khuyến cáo về dự báo và điều trị dự phòng bệnh lý TSG nhằm hướng dẫn cách quản lý tiền sản đối với bệnh lý này[10]. Tương tự, Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ

(ACOG), Viện Chăm sóc sức khỏe Quốc gia và Lâm sàng Anh (NICE), Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada (SOGC) và các hiệp hội chuyên ngành khác cũng đã có những hướng dẫn chi tiết và cập nhật về dự báo và dự phòng TSG[1,11,12]. Tuy nhiên, hầu hết các khuyến cáo sàng lọc này chỉ dựa trên các yếu tố nguy cơ liên quan đến yếu tố tiền sử, gia đình, bệnh lý người mẹ. Kết quả dựa trên những nghiên cứu cho thấy TSG dễ phát triển trên một số đối tượng có các yếu tố tiền căn nhất định[13]. Trong những năm gần đây, các nghiên cứu phát hiện những thay đổi về đặc điểm sinh lý mẹ ở những thai phụ phát triển TSG về sau, phản ánh qua thay đổi mức HA động mạch[14] và các thay đổi trên sóng Doppler động mạch tử cung[15]. Bên cạnh đó, sự phát triển bất thường của bánh nhau trong cơ chế bệnh sinh và sinh lý bệnh của TSG đã phóng thích một loạt chất chỉ điểm sinh hóa đi vào tuần hoàn máu mẹ. Đây chính là những cơ sở để nghiên cứu các tiếp cận sàng lọc[16]. Ngoài ra, những thay đổi liên quan đến miễn dịch, di truyền, chuyển hóa cũng đã được nghiên cứu.

Trong xu hướng phát triển chung, tại Việt Nam, công tác dự báo và dự phòng đã được chú trọng trong mô hình chăm sóc tiền sản hiện đại. Công trình nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam của tác giả Cao Ngọc Thành đã tiến hành sàng lọc trên 3.000 trường hợp và áp dụng điều trị dự phòng cho các đối tượng nguy cơ cao, đã báo cáo những kết quả đầy triển vọng[19,20]. Trong thời gian tới, những nghiên cứu tiếp theo hứa hẹn sẽ có các kết quả thiết thực, nhằm góp phần trong nỗ lực hạn chế những ảnh hưởng của bệnh lý này đến thai kỳ và sức khỏe sinh sản phụ nữ.

2. TIẾP CẬN SÀNG LỌC TIỀN SẢN GIẬT Ở THỜI ĐIỂM SỚM THAI KỲ

2.1. Sàng lọc tiền sản giật dựa vào các yếu tố nguy cơ mẹ

Tiếp cận sàng lọc TSG dựa vào các yếu tố nguy cơ cao (các đặc điểm thai phụ) cũng như yếu tố tiền sử bệnh sử được xem như cách tiếp cận sàng lọc truyền thống. Trong một phân tích gộp năm 2016 gồm các nghiên cứu thuần tập, nguy cơ xuất hiện TSG liên quan đến hội chứng kháng phospholipid (RR = 2,8), tiền sử mang thai bị TSG (RR = 8,4), tăng HA mạn tính (RR = 5,1), đái tháo đường (RR = 3,7), BMI >30kg/m² (RR = 2,8), đa thai (RR = 2,9), sử dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (RR = 1,8)[23]. Nghiên cứu của tác giả Cao Ngọc Thành cũng cho thấy tiền sử mang thai TSG, tiền sử gia đình có người bị TSG và BMI cao cũng được phát hiện có liên quan đến tăng nguy cơ TSG[19].

NICE đã đưa ra hướng dẫn xác định các trường hợp nguy cơ cao TSG như sau[12].

Bảng 1. Phân nhóm nguy cơ TSG theo NICE

Nhóm nguy cơ cao	Nhóm nguy cơ trung bình
Tiền sử mang thai bị TSG	Mang thai con so
Tăng huyết áp mạn tính	Tuổi mẹ ≥ 40 tuổi
Bệnh thận mạn tính	Gia đình có mẹ hoặc chị em gái mang thai bị TSG
Bệnh tự miễn và đái tháo đường	BMI ở lần khám thai đầu tiên $>35 \text{ kg/m}^2$
	Khoảng cách giữa các lần mang thai ≥ 10 năm
	Đa thai

Tương tự, theo khuyến cáo của ACOG, sử dụng các yếu tố tiền sử bệnh lý để đánh giá nguy cơ là cách duy nhất và tốt nhất cho đến hiện tại để xác định nguy cơ TSG. Các yếu tố nguy cơ gồm[24]:

Bảng 2. Các yếu tố nguy cơ theo ACOG

Các yếu tố nguy cơ cao theo ACOG	
Mang thai con so	Tiền sử gia đình bị TSG
Tuổi mẹ >40 tuổi	Tăng huyết áp mạn tính
BMI $>30 \text{ kg/m}^2$	Bệnh lý thận mạn tính
Thụ tinh trong ống nghiệm	Đái tháo đường
Tiền sử mang thai TSG	Lupus ban đỏ hệ thống, rối loạn đông chảy máu

Xác định nguy cơ xuất hiện TSG dựa vào các đặc điểm mẹ, yếu tố gia đình có ưu điểm là cách tiếp cận không phức tạp, có thể áp dụng cho các hệ thống y tế có nguồn lực thấp và có thể xác định sớm trong thai kỳ, thậm chí trước khi có kế hoạch mang thai. Tuy nhiên, nếu chỉ dựa vào các yếu tố này thì giá trị dự báo chỉ khoảng 30% cho mọi trường hợp TSG[25]. Nếu sử dụng các yếu tố nguy cơ TSG theo khuyến cáo của NICE như trên, tỉ lệ phát hiện TSG <34 tuần, <37 tuần và TSG mọi thời điểm tương ứng là 54%, 48% và 40%, tỉ lệ dương tính giả 11%[26]. Tương tự, nếu đánh giá khả năng dự báo TSG bằng sử dụng các yếu tố nguy cơ theo khuyến cáo điều trị dự phòng của ACOG cho thấy tỉ lệ phát hiện TSG sớm là 37%, TSG muộn là 29% với tỉ lệ dương tính giả 5%. Chính vì vậy, ACOG không khuyến cáo sử dụng các yếu tố tiền sử bệnh lý để dự báo sự xuất hiện TSG (bằng chứng mức trung bình, khuyến cáo mạnh)[24].

Như vậy, sàng lọc TSG dựa vào các yếu tố nguy cơ mẹ cho kết quả dự báo nhiều hạn chế. Các nghiên cứu gần đây cho thấy cách tiếp cận khả quan hơn khi sử dụng các yếu tố nguy cơ mẹ cho sàng lọc TSG là phối hợp các yếu tố dự báo khác theo mô hình phân tích đa biến, trong đó, các yếu tố nguy cơ mẹ đóng vai trò như nguy cơ tiền định (*a priori risk*), phối hợp các yếu tố dự báo khác để tăng hiệu quả sàng lọc và giảm tỉ lệ dương tính giả[13,26].

2.2. Sàng lọc tiền sản giật bằng các mô hình phối hợp

Những thay đổi trong bệnh sinh TSG liên quan đến sự thất bại trong tái cấu trúc các động mạch

xoắn tử cung, dẫn đến những thay đổi tưới máu qua đơn vị nhau thai, kéo theo thay đổi sóng Doppler trên siêu âm động mạch tử cung gồm: chỉ số trở kháng, chỉ số xung động mạch tử cung hoặc dấu hiệu khuyết thì tâm trương trên sóng Doppler[15].

Kết quả các nghiên cứu hiện nay cho thấy ưu điểm hơn của chỉ số xung động mạch tử cung trong dự báo TSG ở quý I thai kỳ, tỉ lệ phát hiện khoảng 59% các trường hợp TSG <34 tuần và 40% TSG <37 tuần với tỉ lệ dương tính giả 5%[22]. Một yếu tố dự báo khác đã được nghiên cứu là trị số HA động mạch, việc sử dụng các máy đo HA tự động và giá trị HA được hiệu chỉnh các yếu tố liên quan đã phần nào hạn chế được những sai số do cách đo trong các nghiên cứu trước đây[14].

Tỉ lệ phát hiện TSG >34 tuần và >37 tuần của trị số HA trung bình tương ứng là 58% và 44%, với giá trị dương tính giả 5%[22].

Hay một danh sách ngày càng được mở rộng các chất chỉ điểm sinh hóa trong máu mẹ, nổi bật trong đó là các yếu tố liên quan đến tăng sinh hay ức chế phát triển mạch máu (PIGF, sFlt-1), các yếu tố liên quan đến phát triển nhau thai (PAPP-A, PP13...) cũng đã được nghiên cứu[16].

Tuy nhiên, cho đến năm 2004, một tổng quan hệ thống của WHO dựa trên dữ liệu khoa học trong vòng 50 năm với gần 90 nghiên cứu đã cho thấy chưa có yếu tố sàng lọc nào hữu ích trong dự đoán phát triển bệnh lý TSG[27]. Việc thiếu một yếu tố dự báo có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt đã dẫn đến các hướng tiếp cận khác nhau trong dự báo TSG.

Trong khoảng vài năm trở lại đây, nhiều trung tâm trên thế giới đã tập trung nghiên cứu xây dựng các thuật toán dự báo TSG dựa trên phối hợp nhiều yếu tố.

Nhìn chung, mô hình dự báo nguy cơ hình thành TSG tại thời điểm 11-13⁺ tuần thai kỳ dựa vào ba nhóm yếu tố sau:

- Yếu tố tiền sử, bệnh sử mẹ: bao gồm các đặc điểm bệnh lý như đái tháo đường, tiền sử tăng HA mạn tính, bệnh hệ thống, tiền sử gia đình có người TSG. Mang thai con so hay con rạ có tiền sử mang thai TSG, phương pháp có thai. Các yếu tố này đóng vai trò là nguy cơ tiền định trong mô hình dự báo.

- Các đặc điểm sinh lý người mẹ gồm: HA động mạch và chỉ số siêu âm Doppler động mạch tử cung. Các đặc điểm sinh lý mẹ cần được hiệu chỉnh theo các yếu tố liên quan như: tuổi, chỉ số khối cơ thể

(BMI), chủng tộc trước khi kết hợp trong mô hình dự báo.

- Xét nghiệm các chất chỉ điểm sinh hóa máu: nồng độ PIGF, PAPP-A...

Khoảng trên 50 nghiên cứu về các mô hình phối hợp đã được công bố trong thời gian 10 năm (từ 2001 đến 2010), nếu như các mô hình phối hợp dự báo trước đây áp dụng dự báo chung cho TSG ở mọi thời điểm và kết quả tương đối hạn chế, AUC dự báo TSG trong khoảng 0,555 đến 0,753[28-30]. Tuy nhiên, đối với các mô hình phát triển về sau, được xây dựng sử dụng thuật toán Bayes kết hợp giữa nguy cơ tiền định mẹ dựa trên các yếu tố tiền căn được xác định bằng mô hình logistic đa biến, kết hợp với các biến số sinh lý và sinh hóa mẹ đã được hiệu chỉnh theo các yếu tố liên quan. Với cách tiếp cận này, hiệu quả sàng lọc cho thấy nhiều triển vọng hơn, đặc biệt cho nhóm TSG sớm.

Bảng 3. Các mô hình sàng lọc TSG và hiệu quả.

Các mô hình sàng lọc TSG ở 11-13 tuần thai kỳ			
Tác giả	Nhóm TSG	AUC	SE/SP
Plasencia W và cộng sự, 2008[32]	TSG <34 tuần	0,931	90,0%/77,3%
	TSG >34 tuần	0,779	90,0%/42,3%
Herraiz I và cộng sự, 2009[33]	TSG <34 tuần	0,779	90,0%/ 42,9%
	TSG >34 tuần	0,641	90,0%/23,1%
Poon LC và cộng sự, 2010[34]	TSG <34 tuần	0,912	90,0%/81,1%
	TSG >34 tuần	0,812	90,0%/45,3%
Ranjit Akolekar và cộng sự, 2013[35]	TSG <34 tuần	-	96,0%/90%
	TSG <37 tuần	-	54,0%/90%
Neil O'Gorman và cộng sự, 2016[36]	TSG <37 tuần	0,906	75,0%/90%
	TSG ≥37 tuần	0,796	47,0%/90%
Cao Ngọc Thành và cộng sự, 2016[19]	TSG ≤34 tuần	0,935	81,8%/95,0%
	TSG >34 tuần	0,811	45,6%/95,0%

Tiếp cận sàng lọc theo mô hình phối hợp cũng tỏ ra có hiệu quả tốt hơn sử dụng các khuyến cáo của NICE hay ACOG[37]. Một nghiên cứu đa trung tâm (gồm 6 trung tâm tại Anh, 3 tại Tây Ban Nha, 1 tại Bỉ, 1 tại Hy Lạp và 1 tại Ý) đã chứng minh sàng lọc TSG tại quý I thai kỳ bằng thuật toán Bayes phối hợp các đặc điểm mẹ, HA trung bình, chỉ số xung động mạch tử cung và nồng độ PIGF huyết thanh cho thấy, nếu khoảng 10% thai phụ nguy cơ cao được can thiệp dự phòng thì trong đó, 75% sẽ phát triển TSG nếu sàng lọc bằng mô hình phối hợp, trong khi chỉ khoảng 39% sẽ được phát hiện bằng khuyến cáo của NICE. Trong trường hợp sử dụng khuyến cáo của ACOG, chỉ khoảng 0,2% trong số trên nhận được điều trị dự phòng và chỉ 5% trường hợp phát triển TSG sớm có

thể nhận được can thiệp dự phòng[38].

Như vậy, các thuật toán phối hợp nhiều yếu tố cho phép xác định nguy cơ phát triển bệnh lý TSG tốt hơn so với cách sàng lọc truyền thống. Kết quả dự báo TSG sớm có nhiều triển vọng hơn so với nhóm TSG muộn, gợi ý đến các cơ chế bệnh sinh khác nhau ở các nhóm khác nhau. Sự phát triển TSG sớm có khả năng liên quan đến bất thường đơn vị nhau thai và hình thái mạch máu. Trong khi đó, TSG muộn liên quan nhiều hơn đến đáp ứng của cơ thể người mẹ khi mang thai. Hiệu quả dự báo TSG sớm có ý nghĩa rất quan trọng, đây là nhóm bệnh liên quan đến kết quả thai kỳ bất lợi, nếu tỉ lệ phát hiện TSG sớm cao là cơ sở có thể để áp dụng can thiệp dự phòng. Ngược lại, mặc dù ảnh hưởng của TSG muộn là không trầm

trọng như TSG sớm, nhưng tỉ lệ TSG muộn lại chiếm đa số trong mô hình phân bố bệnh tật, điều đó đòi hỏi cần có các chiến lược tiếp cận khác cho nhóm bệnh lý này.

3. TIẾP CẬN SÀNG LỌC BỆNH LÝ TIỀN SẢN GIẬT Ở QUÝ II VÀ QUÝ III

Khả năng dự báo TSG muộn tại thời điểm 11-13⁺ tuần thai kỳ còn nhiều hạn chế. Vì vậy, sàng lọc TSG ở quý II và III thai kỳ cần được thực hiện tiếp tục sau lần sàng lọc ở quý I như một quy trình sàng lọc liên tục. Đối với sàng lọc TSG ở giai đoạn muộn, các mô hình sàng lọc phối hợp và tỉ lệ sFlt-1/PIGF là các phương án dự báo cho thấy có nhiều triển vọng.

3.1. Các mô hình phối hợp dự báo tiền sản giật ở giai đoạn muộn trong thai kỳ

Theo hướng dẫn sàng lọc TSG của Hiệp hội Y khoa thai nhi (FMF), các mô hình sàng lọc TSG ở giai đoạn muộn gồm:

- Tại thời điểm 19-24 tuần của thai kỳ, mô hình phối hợp giữa nguy cơ tiền định mẹ với HA trung bình, chỉ số xung động mạch tử cung, PIGF cho thấy khả năng dự báo TSG xuất hiện <32 tuần, <37 tuần và ≥37 tuần tương ứng là 99%, 85% và 46% với tỉ lệ dương tính giả 10% [39]. Một nghiên cứu khác đề xuất điểm cắt nguy cơ của mô hình phối hợp các yếu tố trên sử dụng điểm cắt 1/100 cho TSG <32 tuần và điểm cắt 1/300 cho TSG <36 tuần để phân nhóm nguy cơ cao, trung bình và thấp. Kết quả cho thấy ở nhóm nguy cơ cao phát hiện được 97% các trường hợp TSG <32 tuần và 45% TSG 32-35 tuần. Đối với nhóm nguy cơ trung bình, xác định 46% trường hợp TSG 32-35 tuần, trong khi ở nhóm nguy cơ thấp chỉ có 0,03% TSG < 32 tuần và 9% TSG 32-35 tuần [40].

- Tại thời điểm 30-34 tuần của thai kỳ, mô hình phối hợp nguy cơ tiền định mẹ với HA trung bình, chỉ số xung động mạch tử cung, PIGF và sFlt-1 có thể dự báo 98% (95% CI 88-100%) cho TSG <37 tuần và 49% (95% CI 42-57%) cho TSG ≥ 37 tuần, với tỉ lệ dương tính giả tương ứng 5% [41]. Nếu sử dụng điểm cắt 1/50 dự báo TSG xuất hiện <4 tuần và điểm cắt 1/150 dự báo TSG xuất hiện >4 tuần để phân nhóm nguy cơ cao, trung bình và thấp thì trong nhóm nguy cơ cao, có 90% TSG xuất hiện <4 tuần và 40% trường hợp TSG xuất hiện >4 tuần, kể từ thời điểm sàng lọc đến tuần 40 thai kỳ. Ở nhóm nguy cơ trung bình, có 49% trường hợp TSG xuất hiện >4 tuần đến tuần 40 thai kỳ; ở nhóm nguy cơ thấp, không có trường hợp TSG nào xuất hiện <4 tuần và chỉ có 0,3% trường hợp TSG xuất hiện >4 tuần, kể từ thời điểm sàng lọc đến tuần 40 thai kỳ [42].

- Tại thời điểm 35-37 tuần của thai kỳ, mô hình phối hợp nguy cơ tiền định mẹ và HA trung bình,

chỉ số xung động mạch tử cung, PIGF và sFlt-1, cho tỉ lệ phát hiện khoảng 84% trường hợp TSG với tỉ lệ dương tính giả tương ứng 10% [43]. Nếu lấy điểm cắt nguy cơ 1/50 TSG xuất hiện <4 tuần làm nhóm nguy cơ cao và điểm cắt <1/100 cho TSG xuất hiện <42 tuần là nhóm nguy cơ thấp thì trong nhóm nguy cơ cao, có đến 92% các trường hợp TSG xuất hiện <40 tuần và 73% các trường hợp TSG xuất hiện >40 tuần. Trong khi đó, không có trường hợp TSG nào xuất hiện ở nhóm nguy cơ thấp [44].

Kết quả của những nghiên cứu cũng gợi ý rằng kết hợp thêm kết quả sàng lọc ở những trường hợp đã được thực hiện sàng lọc trước đó ở ba tháng đầu không làm cải thiện hoặc cải thiện không đáng kể hiệu quả sàng lọc ở thời điểm muộn hơn trong thai kỳ.

3.2. Vai trò của tỉ số sFlt-1/PIGF

Trong thai kỳ bình thường, nồng độ của PIGF tăng ở quý I và quý II thai kỳ, sau đó giảm dần cho đến lúc sinh; ngược lại, sFlt-1 ổn định trong quý I và quý II và tăng đều đến lúc sinh [45]. Một số nghiên cứu đã khẳng định sự liên quan của sFlt-1 và tỉ lệ sFlt-1/PIGF với xuất hiện triệu chứng của TSG cũng như các kết quả thai kỳ bất lợi khác có cùng cơ chế bệnh sinh. Xác định tỉ lệ sFlt-1/PIGF trong huyết thanh mẹ từ tuần 24-37 thai kỳ đang dần trở thành một công cụ để dự báo, chẩn đoán và theo dõi tiến triển bệnh lý.

Các nghiên cứu của Stefan Verlohren và các tác giả khác cùng đưa ra một công bố có tính đồng thuận tương đối cao trong hướng dẫn thực hành lâm sàng dựa trên việc sử dụng chỉ số sFlt-1/PIGF vào chẩn đoán và dự báo TSG. Tỉ số sFlt-1/PIGF được sử dụng như một công cụ để chẩn đoán và dự báo ngắn hạn sự phát triển TSG, thời điểm tối ưu để bắt đầu đo tỉ số sFlt-1/PIGF ở nhóm nguy cơ cao từ 24 đến 26 tuần thai kỳ. Ngưỡng tỉ số sFlt-1/PIGF được chia thành các nhóm sau [46,47]:

- Nếu tỉ số sFlt-1/PIGF ≤ 38: dự báo nhiều khả năng không xảy ra TSG hoặc các kết quả thai kỳ bất lợi trong 1 tuần cho mọi tuổi thai (giá trị tiên đoán âm tính trong nhóm xuất hiện bệnh là 99,5% (95% CI 98,1-99,9); giá trị tiên đoán âm tính trong nhóm chứng là 99,3% (95% CI 97,9-99,9)).

- Nếu tỉ số sFlt-1/PIGF > 38, dự báo sự xuất hiện xuất hiện bệnh trong 4 tuần (giá trị tiên đoán dương tính trong nhóm xuất hiện bệnh là 37,2% (95% CI 28,6-46,4); giá trị tiên đoán dương tính trong nhóm chứng là 47,5% (95% CI 38,4-56,8)).

Ở tuổi thai 30-37 tuần, tỉ lệ sFlt-1/PIGF > 38 cho tỉ lệ phát hiện TSG xuất hiện <1 tuần và TSG xuất hiện <4 tuần khoảng 78,6% và 76,6%, với tỉ lệ dương tính giả là 4,4% và 4,1%. Tuy nhiên, giá trị dự báo TSG xuất hiện ≥4 tuần chỉ 20,7% với tỉ lệ dương tính

giả 4,3% [48]. Ngoài ra, vai trò dự báo TSG của tỉ lệ sFlt-1/PIGF không cho thấy sự vượt trội so với dự báo TSG bằng mô hình phối hợp nguy cơ tiền đình mẹ với PIGF và sFlt-1. Tại thời điểm 31-34 tuần, mô hình dự báo phối hợp cho kết quả dự báo tương tự tỉ lệ sFlt-1/PIGF trong dự báo TSG xuất hiện <4 tuần (AUC, 0,987 (95%CI, 0,979-0,995) so với 0,988 (95% CI 0,981-0,994); $P = 0,961$) thậm chí cho kết quả dự báo TSG phát triển ≥ 4 tuần còn tốt hơn (AUC, 0,884 (95%CI 0,854-0,914) so với 0,818 (95% CI 0,775-0,860); $P < 0,0001$) [49].

Như vậy, đóng góp quan trọng của tỉ lệ sFlt-1/PIGF trong vai trò dự báo TSG ngắn hạn, qua đó hạn chế được những trường hợp nhập viện theo dõi và can thiệp không cần thiết.

3.3. Một số hướng tiếp cận kém hiệu quả trong dự báo tiền sản giật

Các thử nghiệm angiotensin II, thử nghiệm lần người roll-over-test, kiểm tra HA nằm ngửa, thử nghiệm các bài tập isometric cho đến hiện tại ít được sử dụng trên lâm sàng do chi phí, tốn thời gian và quan trọng nhất là mức độ tin cậy thấp. Xét nghiệm nồng độ uric huyết thanh cũng không hữu dụng trong vai trò dự báo TSG. Xác định đột biến yếu tố V Leiden, đột biến gen prothrombin, thiếu protein C hoặc S, thiếu antithrombin và sàng lọc các kháng thể kháng phospholipid cũng không hữu dụng trong dự báo TSG [10].

Phân tích các chất chỉ điểm huyết thanh mẹ trong tầm soát thể lệch bội trong quý I thai kỳ mặc dù có thể có liên quan đến các kết quả thai kỳ bất lợi trong đó bao gồm cả TSG. Tuy nhiên, những bất thường này không đủ mạnh và hằng định để khẳng định chắc chắn những thay đổi trong các xét nghiệm huyết thanh này có liên quan đến TSG.

4. LỰA CHỌN NHÓM NGUY CƠ CHO TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG

Chiến lược dự phòng bệnh lý TSG đã được nghiên cứu rộng rãi trong gần 40 năm qua. Nhiều tiếp cận dự phòng khác nhau đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, nhưng chính sự phức tạp trong bệnh nguyên, sinh bệnh học của TSG và không đồng thuận trong lựa chọn nhóm cần can thiệp kéo theo kết quả chưa thống nhất. Nếu số lượng bệnh nhân cần điều trị được xác định bởi tỉ lệ bệnh và hiệu quả của phương pháp can thiệp, thì lựa chọn nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ bệnh xuất hiện cao sẽ tránh bỏ sót cũng như can thiệp không cần thiết.

- ACOG (2016) khuyến cáo điều trị dự phòng cho những đối tượng có tiền sử mang thai TSG hoặc sinh

non trước 34⁺⁷ tuần hay tiền sử trên một lần mang thai bị TSG (bằng chứng trung bình, mức khuyến cáo đủ điều kiện) [50]. Tuy nhiên, như đã phân tích trên [38], lựa chọn này chưa thực sự tối ưu.

- Khuyến cáo của NICE can thiệp dự phòng ở những đối tượng thuộc nhóm nguy cơ cao hoặc có từ 2 yếu tố thuộc nhóm nguy cơ trung bình [12], nhưng theo khuyến cáo này, chỉ khoảng 39% trường hợp TSG sẽ được can thiệp dự phòng [38].

- WHO khuyến cáo dự phòng trên các đối tượng có tiền sử TSG, đái tháo đường, tăng HA mạn tính, bệnh thận hoặc bệnh tự miễn và đa thai [10].

- Trong dự án đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng TSG bằng sử dụng aspirin - ASPRE của FMF, đây là dự án nghiên cứu hiệu quả dự phòng TSG sử dụng mô hình sàng lọc để lựa chọn nhóm đối tượng nguy cơ cao. Đồng thời cũng là nghiên cứu đầu tiên đưa ra ngưỡng nguy cơ áp dụng cụ thể. Định nghĩa kết quả sàng lọc dương tính khi ngưỡng nguy cơ TSG trên 1:50 (2%) với tỉ lệ dương tính khoảng 10%. Ngưỡng can thiệp dự phòng khi nguy cơ TSG < 37 tuần trên 1:100 (1%) [51].

- Trong nghiên cứu của tác giả Cao Ngọc Thành, ngưỡng can thiệp dự phòng khi nguy cơ TSG mọi thời điểm trên 1:100 (1%), với ngưỡng nguy cơ này, tỉ lệ TSG xuất hiện trong nhóm nguy cơ cao là 12,94%, trong khi ở nhóm nguy cơ thấp chỉ 0,88% [20].

5. KẾT LUẬN

Tiếp cận quản lý thai nghén hiện nay có nhiều thay đổi, trong mô hình kim tự tháp chăm sóc tiền sản, xác định nguy cơ cho từng trường hợp cụ thể ở quý I đối với các biến chứng xảy ra trong thai kỳ sẽ là nền tảng cho kế hoạch quản lý thai nghén về sau. Đối với TSG, các nghiên cứu trong thập kỷ qua đã hình thành mô hình sàng lọc TSG gồm hai giai đoạn. Ở giai đoạn đầu, tại thời điểm 11-13 tuần thai kỳ, kết quả sàng lọc triển vọng đối với nhóm TSG sớm bằng các mô hình dự báo phối hợp. Do đó, mục tiêu sẽ tập trung sàng lọc TSG sớm và các bằng chứng đã khẳng định triển vọng điều trị dự phòng nhóm bệnh này bằng aspirin liều thấp bắt đầu trước 16 tuần. Ở giai đoạn hai, sàng lọc tại quý II và quý III sẽ được tiếp tục thực hiện cho cả TSG sớm và TSG đủ tháng, mục đích sàng lọc cho giai đoạn này là cải thiện kết quả thai kỳ bằng tăng cường quản lý các trường hợp thai nghén nguy cơ cao, xác định thời điểm, địa điểm và cách thức kết thúc thai kỳ hợp lý. Các mô hình dự báo phối hợp cho quý II, III sẽ tiếp tục được thực hiện, tỉ số sFlt-1/PGF chủ yếu có giá trị dự báo TSG ngắn hạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hind N Moussa, Sara E Arian Mehr, Baha M Sibai. Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Women's Health*. 2014;10(4):385-404.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Classification of Hypertensive Disorders. *Hypertension in Pregnancy*. 2013; 13-7.
3. Cande V Ananth et al. Temporal changes in prevalence of pre-eclampsia: US, 1980 to 2010. *BMJ* 2013;347:bmj.f6564
4. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension in United States, 1987-2004. *Am J Hypertens*. 2008; 21:521-6.
5. Roberts CL, Ford JB, Algert CS. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open*. 2011;1:e000101.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Establishing the Diagnosis of Preeclampsia and Eclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2013:17-9.
7. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2014;4:97-104.
8. Say L et al. Global causes of maternal death, a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2:e323-33. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
9. Seelyet al. Risk of future cardiovascular disease in women with prior preeclampsia: a focus group study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013; 13:240.
10. WHO. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *World Health Organization*. 2011.
11. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *SOGC Clinical practice guideline*. 2014;No.307.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. *NICE clinical guideline 107*. www.nice.org.uk/guidance/CG107.
13. Poon LCY et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *Journal of Human Hypertension*. 2010; 24,104-110.
14. Poon LCY, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for Measurement of Mean Arterial Pressure at 11-13 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 31:42-8.
15. Su Lynn Khong et al. First-Trimester Uterine Artery Doppler Analysis in the Prediction of Later Pregnancy Complications. *Disease Markers*. Volume 2015. 2015.
16. Pensée Wu. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta - Analysis. *Int J Mol Sci*. 2015 Sep; 16(9):23035-56.
17. Stéphanie Roberge, Pia Villa, Kypros Nicolaides. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Fetal diagnosis and theraph*. 2012; 31:141-146.
18. Maged M, Costantine et al. Pravastatin for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2013 Feb; 121(201).
19. Cao Ngọc Thành và cộng sự. Mô hình sàng lọc bệnh lý tiền sản giật tại thời điểm 11-13⁶ tuần thai kỳ dựa vào các yếu tố nguy cơ mẹ, huyết áp động mạch trung bình, PAPP-A và siêu âm Doppler động mạch tử cung. *Tạp chí Phụ Sản*. 2015; 13(3):38-46.
20. Cao Ngọc Thành và cộng sự. Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý tiền sản giật - sản giật bằng aspirin ở những thai phụ có nguy cơ cao. *Tạp chí Phụ Sản*. 2015; 13(3):47-53.
21. Kypros H. Nicolaides. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*. 2011;31:3-6.
22. Poon LCY, Kypros H Nicolaides. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International*. 2014; Volume 2014, Article ID 297397.
23. Bartsch E et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016; 353:i1753.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prediction of Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2013; 21-27.
25. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorgiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25:343.
26. David Wright et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.018>.
27. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. WHO systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005 Oct;106(4):869.
28. Florio P, Reis FM, Pezzani I, Luisi S, Severi FM, Petraglia F. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:165-9.
29. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther*. 2005;20:48-53.
30. Parra M et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1486-91.
31. Pilalis A et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-

14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:135-40.

32. Plasencia W et al. Uterine artery Doppler at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ weeks and 21⁺⁰ to 24⁺⁶ weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:138-46.

33. Herraiz I et al. Application of a first-trimester prediction model for preeclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn*. 2009;29:1123-9.

34. Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2010;30:216-23.

35. Akolekar Ranjit, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013; 33(1):8-15.

36. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034>

37. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:62.e1-10.

38. Neil O'Gorman et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendation *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jun; 49(6):756-60.

39. Gallo DM, Wright D, Casanova C, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19e24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:619.e1-17

40. Magdalena Litwinska, David Wright, Tunay Efeturk, Irene Ceccacci, Kypros H. Nicolaides. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for preeclampsia at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan 29.

41. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30e34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gy-*

necol 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.016>
42. Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30-34 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:194-200.

43. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48:72-9.

44. Panaitescu AM, Wright D, Militello A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for preeclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan 29. doi: 10.1002/uog.17419.

45. Di Lorenzo G et al. First trimester maternal serum PIGF, freeb-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta* 33 (2012):495-501.

46. Stefan Verlohren et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016; 374:13-22.

47. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:58.e1-8

48. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan;49(1):73-77.

49. Tan MY, Wright D, Koutoulas L, Akolekar R, Nicolaides KH. Comparison of screening for preeclampsia at 31-34 weeks' gestation by sFlt-1/PIGF ratio and a method combining maternal factors with sFlt-1 and PIGF. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Feb;49(2):201-208.

50. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Preeclampsia. Hypertension in Pregnancy. 2013; 26-29.

51. Kypros H Nicolaides, Leona Y Poon et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. June 28, 2017. Doi: 10.1056/NEJMoa1704559.

52. Cao Ngọc Thành và cộng sự. Nghiên cứu hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý tiền sản giật-sản giật bằng canxi ở những thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật - sản giật. *Tạp chí Phụ Sản*. 2015;13(3):54-61.