



SINH BỆNH HỌC CỦA SINH NON TỰ PHÁT

TS. Lê Thị Thu Hà

Bệnh viện Từ Dũ

MỞ ĐẦU

Sinh non là nguyên nhân chính (70%) của bệnh suất và tử suất sơ sinh. Bệnh suất và tử suất trẻ sinh non tỉ lệ nghịch với tuổi thai và cân nặng lúc sinh. Sinh non dẫn đến chứng suy hô hấp trẻ sơ sinh do phổi chưa trưởng thành, tăng nguy cơ xuất huyết trong các não thất, nhiễm trùng huyết, viêm ruột hoại tử.

Tại Hoa Kỳ, sinh non chiếm khoảng 12% thai kì, trong đó đa phần là do chuyển dạ sinh non. Những nguyên nhân khác gây sinh non là ối vỡ non, tiền sản giật... và những bệnh lí của mẹ và thai. Theo báo cáo của WHO (2012), tỉ lệ sinh non tại Việt Nam là 9,4%.

Do vậy, việc tìm hiểu sinh bệnh học dẫn đến sinh non nhằm đưa ra biện pháp phòng ngừa hiệu quả là cần thiết.

NGUYÊN NHÂN

Khoảng 70% ca sinh non xảy ra tự phát: sau chuyển dạ sinh non (45%), ối vỡ non (25%); 30% còn lại do những can thiệp vì lí do mẹ hoặc thai (30%) như: tiền sản giật, sản giật, thai chậm phát triển, xuất huyết trong thai kì. Có nhiều yếu tố nguy cơ lâm sàng và dịch tễ học kèm với sinh non tự phát. Yếu tố di truyền đang ngày càng được công nhận là yếu tố quyết định quan trọng của sinh non. Tuy nhiên, mức độ tác động của yếu tố di truyền lên sinh non vẫn chưa được biết.

Bằng chứng lâm sàng cho thấy có bốn cơ chế chính dẫn đến sinh non tự phát, đó là:

- Hoạt hóa sớm của trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận.
- Đáp ứng viêm mạnh.
- Xuất huyết màng ối.

- Căng tử cung quá mức.

Những tiến trình này có thể được bắt đầu một khoảng thời gian dài trước khi có dấu hiệu chuyển dạ sinh non hoặc ối vỡ non.

HOẠT HÓA SỚM CỦA TRỤC HẠ ĐỒI-TUYẾN YÊN-THƯỢNG THẬN

Căng thẳng là yếu tố thường gặp kích hoạt hàng loạt các đáp ứng thích nghi sinh lí trong thành phần của mẹ và thai. Từ quan điểm này, kích hoạt sớm của trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận có thể khởi phát sinh non. Những căng thẳng về thể chất hoặc tâm lí lớn của mẹ (ví dụ: trầm cảm), có thể kích hoạt trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận ở người mẹ và kèm với một tỉ lệ cao của sinh non. Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu chứng minh rằng những phụ nữ với các triệu chứng trầm cảm sớm trong thai kì có nguy cơ sinh non gấp 2 lần so với nhóm chứng. Nguy cơ sinh non tăng lên tỉ lệ thuận với mức độ nghiêm trọng của bệnh trầm cảm. Ngoài ra, những dữ liệu xuất phát từ một cơ sở dữ liệu lớn ở New York cho thấy các bà mẹ có rối loạn tâm lí sau chấn thương có nhiều khả năng sẽ sinh non (OR = 2,48, 95% CI 1,05-5,84).

Kích hoạt trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận thai nhi non tháng có thể là kết quả từ bệnh lí mạch máu tử cung-nhau và có một mối tương quan cao với sinh non hơn là sự căng thẳng của mẹ. Trong một nghiên cứu, nguy cơ sinh non tự phát ở thai ≤ 36 tuần tăng gấp bốn đến bảy lần khi có bằng chứng bệnh lí mạch máu tử cung-nhau, tổn thương mạch máu của thai nhi hoặc có sự bất thường của động mạch xoắn ở tử cung. Nghiên cứu khác cho thấy tiền sản giật nặng có nguy cơ sinh non tự phát gấp 3 đến 4 lần so với nhóm chứng. Một nghiên cứu thứ ba cho thấy rằng phụ nữ mang thai lần đầu tiên có sinh non tự phát thì tăng nguy cơ sinh non, tiền sản giật và thai chậm phát triển ở thai kì thứ hai so với nhóm không có tiền căn sinh non.

Cơ chế kích hoạt trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận

gây nên sinh non tự phát bao gồm (Hình 1):

- Gia tăng sản xuất nhau thai và giải phóng corticotropin-releasing hormone (CRH).
- Tăng giải phóng chế tiết hormone vỏ thượng thận tuyến yên (adrenocorticotrophic hormone – ACTH) của thai. ACTH kích thích sản xuất các hợp chất estrogen nhau thai và prostaglandin – những chất này có thể kích hoạt cơ tử cung và gây chuyển dạ.

Corticotropin-releasing hormone

CRH đóng vai trò quan trọng trong cả sinh đủ tháng và sinh non. CRH được chế tiết từ hạ đồi nhưng trong thai kì, nó cũng được tạo ra bởi tế bào màng rụng, màng đệm, màng ối, tế bào nuôi và nhau. CRH kích thích tuyến yên chế tiết ACTH, từ đó thúc đẩy giải phóng cortisol từ tuyến thượng thận. Trong trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận của mẹ, cortisol sẽ ức chế vùng hạ đồi và tuyến yên tiết CRH và ACTH (theo vòng phản hồi âm).

Ngược lại, cortisol kích thích giải phóng CRH trong màng đệm-lá nuôi-màng rụng. CRH kích hoạt trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận của thai nhi, thiết lập một vòng phản hồi dương mạnh. CRH cũng thúc đẩy màng ối-màng đệm-màng rụng sản xuất prostaglandin. Đối lại, prostaglandin kích thích giải phóng CRH từ nhau thai, tạo ra một vòng lặp thông tin phản hồi tích dương tính thứ hai cho việc chế tiết CRH. CRH kích thích tăng tổng hợp cortisol thượng thận thai nhi và mẹ và sự sản xuất prostaglandin ở bánh nhau, yếu tố này thúc đẩy vòng phản hồi dương, dẫn đến tăng nồng độ CRH, cortisol và prostaglandin.

Sự gia tăng prostaglandin làm thúc đẩy cuộc chuyển dạ thông qua việc hình thành các protease đường sinh dục (như matrix metalloproteinases – MMPs) và gây co cơ tử cung.

Nếu chuỗi các sự kiện nêu trên xảy ra quá sớm trong thai kì, có thể dẫn đến dọa sinh non và sinh non.

Tăng kích thước vùng thượng thận của thai nhi tương



Viêm nha chu có thể đóng vai trò trong việc khởi phát chuyển dạ sinh non.

Viêm màng ối-màng đệm lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp trong sinh non hơn sinh đủ tháng, ước tính đến 50% sinh non trước 30 tuần thai kì.

Sự gắn kết của các phân tử của vi khuẩn với các thụ thể Toll-like (TLR) trong các tế bào của màng ối, màng ối-màng đệm, cổ tử cung, nhau thai và tế bào bạch cầu thường trú gây ra các yếu tố phiên mã NF-kappaB, lần lượt gây nên một loạt các phản ứng viêm của bà mẹ và / hoặc thai nhi và dẫn đến sinh non.

Phản ứng thông qua trung gian TLR này cuối cùng được đặc trưng bởi sự hiện diện của bạch cầu trung tính được kích hoạt, kể đến là các đại thực bào và các yếu tố trung gian tiền viêm khác nhau được kích hoạt (ví dụ: interleukin [IL] 1, 6, và 8; TNF, yếu tố kích thích thuộc bạch cầu hạt (G-CSF), yếu tố kích thích-2 (CSF-2) và MMPs). Các chất trung gian ban đầu quan trọng của phản ứng này là IL-1beta và TNF, tăng cường sản xuất prostaglandin trong màng ối và màng ối trong khi ức chế enzyme chuyển hóa prostaglandin, 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase (PGDH) ở màng đệm. Ngoài ra, IL-1 beta và / hoặc TNF thúc đẩy trực tiếp tác động của MMPs trên màng đệm, màng ối, màng ối và cổ tử cung làm suy yếu màng thai dẫn đến vỡ ối non.

Hơn nữa, viêm màng ối được kết hợp với tẩm nhuộm miễn dịch IL-8 và CSF-2 ở màng ối, các yếu tố này huy động bạch cầu trung tính có khả năng giải

phóng thêm MMPs và IL-1 beta và / hoặc TNF làm tăng thêm đáng kể IL-8 và CSF-2 trong tế bào màng ối của thai đủ tháng. TNF-alpha đóng một vai trò bổ sung, vì nó có thể gây ra chết tế bào sinh lí. Nồng độ TNF và sự chết tế bào sinh lí gia tăng trong tế bào biểu mô màng ối đã được liên kết với ối vỡ non.

Viêm màng ối được liên kết với tăng sản xuất IL-6 ở màng ối và màng ối, thúc đẩy sản xuất prostaglandin và G-CSF – những yếu tố này huy động và kích hoạt bạch cầu trung tính. Sự kích hoạt bổ sung cũng đóng một vai trò trong sinh non đã nêu trên. Như vậy, cả hai đáp ứng viêm của mẹ và thai đối với nhiễm trùng đều có thể dẫn đến sinh non và ối vỡ non. Ngược lại, có sự hiện diện của vi khuẩn nhưng không có đáp ứng viêm, không phải lúc nào cũng gây ra một kết quả bất lợi.

Vi khuẩn

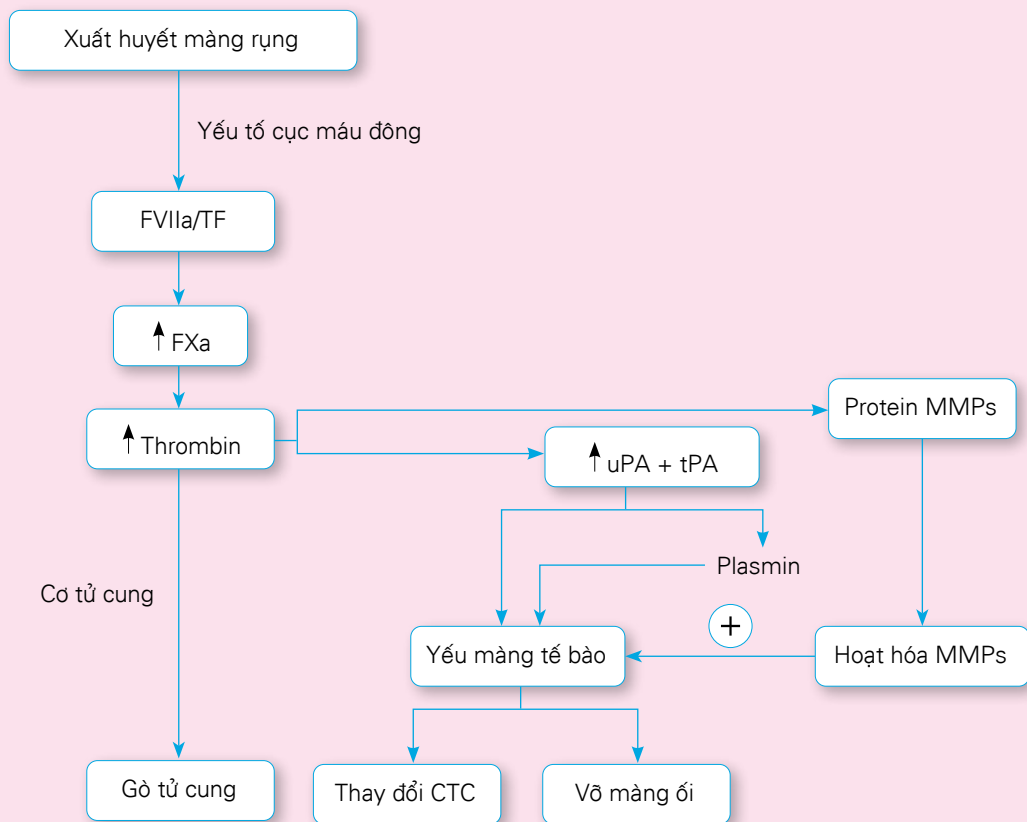
Bên cạnh đáp ứng viêm, vi khuẩn còn có vai trò trực tiếp trong sinh bệnh học của sinh non. Vài loại vi khuẩn như: *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides* và *Enterobacter* có khả năng sinh men protease, collagenase và elastase, có thể làm yếu màng thai. Vi khuẩn còn sản xuất men phospholipase A2 (giúp tổng hợp prostaglandin) và endotoxin chất kích thích cơ tử cung gây sinh non.

XUẤT HUYẾT MÀNG RỤNG

Chảy máu âm đạo từ xuất huyết màng ối kèm với nguy cơ sinh non và vỡ ối non. Xuất huyết màng ối (bong nhau) do mạch máu màng ối bị tổn thương, biểu hiện trên lâm sàng là chảy máu âm đạo hoặc hình thành khối máu tụ sau nhau.

Sinh non có liên kết mạnh mẽ đến bằng chứng mô học của tổn thương và xuất huyết của động mạch xoắn ở tử cung.

Sự phát triển của ối vỡ non trong nhau bong non có thể liên quan đến nồng độ cao của yếu tố mô tại



Hình 2. Cơ chế xuất huyết màng ối gây sinh non

Ghi chú: FVIIa: yếu tố VIIa; TF: yếu tố mô; FXa: yếu tố Xa; uPA: yếu tố hoạt hóa urokinase-type plasminogen; tPA: yếu tố hoạt hóa tissue-type plasminogen

màng ối, các yếu tố trung gian tế bào chính của hiện tượng đông máu. Sau hiện tượng xuất huyết trong tử cung từ nhau bong non, yếu tố mô của màng ối kết hợp với yếu tố VIIa để kích hoạt yếu tố Xa và đồng yếu tố của nó là yếu tố Va, để tạo ra thrombin (Hình 2). Ngoài tính chất cầm máu của nó, thrombin gắn vào thụ thể protease kích hoạt màng ối điều hòa tiến trình hoạt động của các protease như MMPs.

Nhau bong non có thể được đi kèm với một quá trình viêm không do nhiễm trùng. Những nghiên cứu về protein cung cấp bằng chứng cho thấy protease và chuỗi hemoglobin tự do kích hoạt miễn dịch bẩm sinh và tăng cường tiến trình viêm dẫn đến ối vỡ non và sinh non. Ngoài ra, thrombin là một chất cảm ứng mạnh của IL-8 trong tế bào màng ối, do vậy, các bạch cầu trung tính thâm nhiễm dày đặc hiện diện

trong trường hợp nhau bong non kèm với ối vỡ non không do nhiễm trùng.

Xuất huyết màng ối gây ra thoái biến thrombin tại chỗ. Yếu tố nội tiết như progesterone đóng vai trò điều tiết quan trọng. Thrombin cũng giúp tổng hợp các yếu tố của hệ thống tiêu sợi huyết trong các tế bào màng ối. Tuy nhiên, tác dụng chính của thrombin là ức chế sự hủy fibrin qua thể hệ của chất ức chế type-1 plasminogen (PAI-1). Điều này cho phép tránh hiện tượng xuất huyết trong việc thiết lập nhau bong non.

Những nghiên cứu ở phòng thí nghiệm cho thấy một lượng nhỏ thrombin được sinh ra trong quá trình đông máu có thể làm tăng về tần số, cường độ và trương lực của cơn co tử cung; hiệu ứng này bị ức chế bởi chất ức chế thrombin.



TỬ CUNG CĂNG QUÁ MỨC

Đa thai, đa ối và những nguyên nhân khác gây căng tử cung quá mức là yếu tố nguy cơ gây sinh non. Sự căng quá mức cơ tử cung tạo ra những mối nối khoảng cách (gap junction) trong cơ, tăng thụ thể oxytocin, tăng sản xuất prostaglandin E2 và F2 và kinase của chuỗi nhẹ myosin – đó là những sự kiện quan trọng của cơn co tử cung và mở cổ tử cung. Sự căng của tử cung góp phần kích hoạt cơ tử cung và các màng thai sản xuất cytokine, prostaglandin và collagenase, dẫn đến sinh non.

Thay đổi cổ tử cung

Hở eo tử cung liên quan đến tình trạng xóa mờ cổ tử cung khi chưa vào chuyển dạ, dẫn đến sảy thai hoặc sinh non.

Hở eo tử cung do yếu tố tại chỗ cổ tử cung thì hiếm gặp. Thường gặp hơn là do tiến trình ngắn dần cổ tử cung do hoạt hóa của con đường viêm từ xuất huyết màng ối tại một thời điểm trong thai kì khi không có cơn co tử cung. Như vậy, thay đổi cổ tử cung xảy ra mà không có dấu hiệu ối vỡ non hoặc dọa sinh non báo trước.

KẾT LUẬN

Có khoảng 70% trường hợp sinh non xảy ra tự phát: sau chuyển dạ sinh non (45%), ối vỡ non (25%); còn lại do những can thiệp vì lí do mẹ hoặc thai (30%) như: tiền sản giật, sản giật, thai chậm phát triển, xuất huyết trong thai kì.

Bốn cơ chế bệnh sinh chính gây sinh non bao gồm:

- Hoạt hóa sớm của trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận.
- Đáp ứng viêm mạnh.
- Xuất huyết màng ối.
- Căng tử cung quá mức.

Các cơ chế này có một con đường chung cuối cùng liên quan đến sự hình thành các tác nhân gây tăng trương lực cơ tử cung và protease, làm yếu màng thai và lớp đệm cổ tử cung. Mặc dù mỗi cơ chế có đặc điểm riêng nhưng không hoàn toàn tách biệt nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arcuri F, Toti P, Buchwalder L et al. (2009). Mechanisms of leukocyte accumulation and activation in chorioamnionitis: interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha enhance colony stimulating factor 2 expression in term decidua. *Reprod Sci*; 16:453.
2. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I et al. (2003). Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol*; 157:14.
3. Hitti J, Nugent R, Boutain D et al. (2007). Racial disparity in risk of preterm birth associated with lower genital tract infection. *Paediatr Perinat Epidemiol*; 21:330.
4. Kelly R, Holzman C, Senagore P et al. (2009). Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*; 170:148.
5. Li D, Liu L, Odouli R (2009). Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod*; 24:146.
6. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Scrimshaw SC (1992). Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol*; 11:32.
7. Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G et al. (2004). Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *Am J Obstet Gynecol*; 191:1996.
8. Miyake K (2007). Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. *Semin Immunol*; 19:3.
9. Murphy CC, Schei B, Myhr TL, Du Mont J (2001). Abuse: a risk factor for low birth weight? A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*; 164:1567.
10. Nemeth E, Tashima LS, Yu Z, Bryant-Greenwood GD (2000). Fetal membrane distention: Differentially expressed genes regulated by acute distention in amniotic epithelial (WISH) cells. *Am J Obstet Gynecol*; 182:50.
11. Pierce BT, Pierce LM, Wagner RK et al. (2000). Hypoperfusion causes increased production of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in the isolated, dually perfused placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol*; 183:863.
12. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A (2009). Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 22:423.