

Sinh bệnh học của các bệnh lý tăng huyết áp trong thai kỳ:

Các đợt xâm nhập của nguyên bào nuôi

Nguyễn Vũ Hà Phúc¹, Nguyễn Hữu Trung², Lê Hồng Cẩm³

© Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

¹ Giảng viên, Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: nvhpuc03@gmail.com

² Giảng viên, Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: drtrung@ump.edu.vn

³ Phó giáo sư, Trưởng bộ môn, Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: lehongcam61@yahoo.com

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các yếu tố nguy cơ của bệnh lý tăng huyết áp trong thai kỳ
2. Trình bày được cơ chế gây ra tiền sản giật
3. Trình bày được quá trình xâm nhập của nguyên bào nuôi vào hệ thống động mạch xoắn xảy ra trong tiền sản giật
4. Mô tả được tổn thương bệnh học của các cơ quan trong tiền sản giật

Bệnh lý tiền sản giật được đặc trưng bởi hiện tượng **co thắt dữ dội** của các tiểu động mạch, gây **tăng huyết áp**, **thoát quản huyết tương và huyết cầu**, cuối cùng dẫn đến **rối loạn đa cơ quan**.

Cơ chế chính xác gây ra tiền sản giật còn chưa rõ.

Giả thuyết hiện nay cho rằng tiền sản giật do nhiều nguyên nhân phối hợp.

Người ta chỉ biết rằng hậu quả cuối cùng của bệnh lý tiền sản giật là co mạch dữ dội, tăng huyết áp, thoát dịch tại mao mạch và dẫn đến rối loạn đa cơ quan (não, gan, thận và hệ thống đông máu).

Các cơ chế bệnh sinh có thể là:

1. Làm tổ bánh nhau với sự **xâm nhập bất thường của các nguyên bào nuôi** vào động mạch xoắn
2. Sự không tương hợp giữa mẹ, bố (bánh nhau) và mô thai, Cơ thể mẹ thích nghi kém với những thay đổi về tim mạch và đáp ứng viêm trong thai kỳ
3. Các yếu tố về di truyền.
4. Giả thuyết được chấp nhận nhiều nhất hiện nay là làm tổ bánh nhau với sự **xâm nhập bất thường của các nguyên bào nuôi** vào động mạch xoắn.

Các đợt xâm nhập của nguyên bào nuôi không hoàn toàn dẫn đến tái cấu trúc không trọn vẹn của động mạch xoắn.

Hệ quả là bánh nhau vẫn giữ như một hệ thống có trở kháng cao, với tưới máu không đầy đủ.

Dường như là tiền sản giật là một hội chứng trong thai kỳ có nguồn gốc phát sinh từ bánh nhau, gây ra do sự xâm nhập các nguyên bào nuôi không hoàn toàn dẫn đến sự rối loạn chức năng tế bào nội mô lan tỏa ở cơ thể người mẹ.

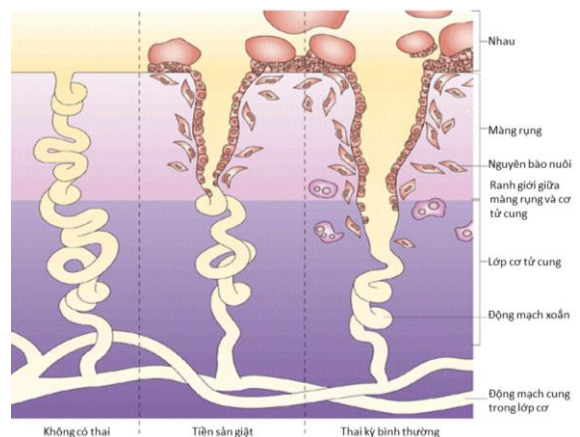
Trong sự phát triển bánh nhau bình thường, các nguyên bào nuôi trải qua quá trình giả tạo mạch (giả mạch máu) để có hình dạng giống như tế bào nội mô.

Trong giai đoạn sớm của sự phát triển bánh nhau, các nguyên bào nuôi ngoài gai nhau xâm nhập vào hệ thống động mạch xoắn tử cung ở màng rụng và cơ tử cung. Các **nguyên bào nuôi này thay thế cho lớp nội mô mạch máu** của động mạch xoắn, làm cho các động mạch xoắn đang có **khẩu kính nhỏ, để kháng thành mạch cao chuyển dạng thành khẩu kính lớn, để kháng thành mạch giảm** giúp cho sự tưới máu bánh nhau được đầy đủ, phù hợp để **dinh dưỡng thai**.

thành **khẩu kính lớn, để kháng thành mạch giảm** giúp cho sự tưới máu bánh nhau được đầy đủ, phù hợp để dinh dưỡng thai. Điều này tạo ra cho bánh nhau trở thành một hệ thống có **trở kháng thấp**, trong một thai kỳ bình thường.

Trong tiền sản giật, sự chuyển dạng này xảy ra không hoàn toàn, các đợt **xâm nhập của nguyên bào nuôi vào động mạch xoắn bị giới hạn, chỉ xảy ra ở phần nông là lớp màng rụng**. Đoạn trong lớp cơ tử cung vẫn hẹp. Hệ quả là trong tiền sản giật, hệ thống vẫn có trở kháng cao, với tưới máu không đầy đủ.

Cơ chế chính xác gây ra sự xâm nhập bất thường của nguyên bào nuôi và sự tái cấu trúc không trọn vẹn của động mạch xoắn xảy ra trong tiền sản giật còn chưa rõ.



Hình 1: Xâm nhập bất thường của nguyên bào nuôi vào hệ thống động mạch xoắn dẫn đến sự tái cấu trúc không trọn vẹn của động mạch xoắn. Trong sự phát triển bánh nhau bình thường, các nguyên bào nuôi trải qua quá trình **giả tạo mạch (giả mạch máu)** để có hình dạng giống như tế bào nội mô.

Trong giai đoạn sớm của sự phát triển bánh nhau, các nguyên bào nuôi ngoài gai nhau xâm nhập vào hệ thống động mạch xoắn tử cung ở màng rụng và cơ tử cung. Các nguyên bào nuôi này thay thế cho lớp nội mô mạch máu của động mạch xoắn, làm cho các động mạch xoắn đang có **khẩu kính nhỏ, để kháng thành mạch cao chuyển dạng thành khẩu kính lớn, để kháng thành mạch giảm** giúp cho sự tưới máu bánh nhau được đầy đủ, phù hợp để **dinh dưỡng thai**.

Trong tiền sản giật, sự chuyển dạng này xảy ra không hoàn toàn, các đợt xâm nhập của nguyên bào nuôi vào động mạch xoắn bị giới hạn, chỉ xảy ra ở **phần nông là lớp màng rụng**. Đoạn trong lớp cơ tử cung vẫn hẹp.

Nguồn: dundeemedstudentnotes.files.wordpress.com

Bánh nhau đóng vai trò then chốt trong sự phát triển và thoái lui của tiền sản giật.

Bánh nhau, không phải thai, là điều kiện cần trong sự phát triển tiền sản giật.

Có thể lấy dẫn chứng như trong trường hợp của **thai trứng**, khi đó dù không có mô thai hiện diện, vẫn có thể phát triển thành tiền sản giật. Hoặc một dẫn chứng khác là các trường hợp sản giật ở giai đoạn **hậu sản**, **có thể có liên quan đến các mảnh nhau còn sót**, do đó tình trạng bệnh nhân sẽ được cải thiện nhanh chóng sau khi nạo lòng tử cung lấy đi các mảnh này.

Có bằng chứng trên mô học cho thấy tiền sản giật nặng có liên quan đến sự giảm tưới máu và thiếu máu nuôi bánh nhau.

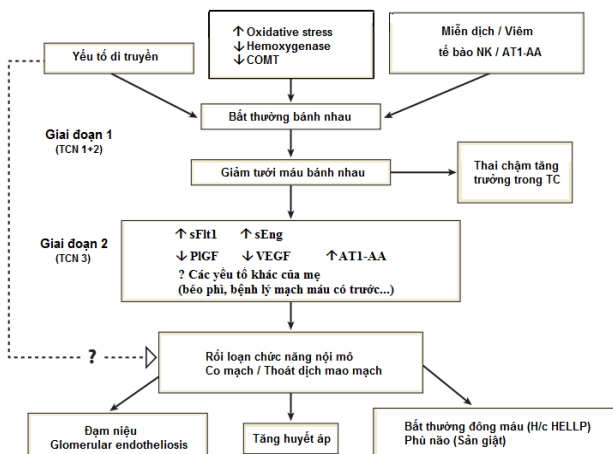
Bệnh sinh của tiền sản giật xảy ra theo hai giai đoạn:

1. Giai đoạn sớm với **giảm tưới máu bánh nhau** (giai đoạn nhau), không triệu chứng lâm sàng.
2. Giai đoạn muộn liên quan đến hệ quả của hiện tượng giảm tưới máu nhau (**giai đoạn ở mẹ**), với biểu hiện lâm sàng và các biến chứng đa cơ quan.

Giả thuyết 2 giai đoạn trong nguyên nhân bệnh sinh của tiền sản giật, đặc biệt là tiền sản giật khởi phát sớm.

Giai đoạn 1 hay **giai đoạn nhau** (xảy ra trước tuần thứ 20 thai kỳ): liên quan đến sự giảm tưới máu bánh nhau. Ở giai đoạn này chưa có biểu hiện hay triệu chứng trên lâm sàng.

Giai đoạn 2 hay **giai đoạn ở mẹ**: liên quan đến hậu quả của sự giảm tưới máu bánh nhau và gây các triệu chứng trên lâm sàng của tiền sản giật. Các biểu hiện ở giai đoạn 2 thay đổi phụ thuộc vào mẹ có hay không có tình trạng viêm và hoạt hóa tế bào nội mô trước đó như: bệnh lý tim mạch, thận, đái tháo đường, béo phì, miễn dịch và di truyền.



Sơ đồ 1: Giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật

1. COMT: catechol-O-methyltransferase
2. NK: natural killer
3. AT1-AA: angiotensin type II receptor
4. sFlt-1: soluble fms-like tyrosine kinase 1
5. sEng: soluble endoglin
6. PIGF: placental growth factor
7. VEGF: vascular endothelial growth factor
8. HELLP: elevated liver enzymes, low platelet count
9. Glomerular endotheliosis: tổn thương giống xơ vữa cầu thận

Mất cân bằng giữa yếu tố tân tạo và kháng tạo mạch giữ vai trò then chốt trong cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật.

Ở tiền sản giật có sự suy giảm xâm nhập của nguyên bào nuôi vào hệ thống động mạch xoắn làm cho bánh nhau bị thiếu máu cục bộ.

Để đáp ứng với tình trạng **thiếu oxy ở bánh nhau**, bánh nhau sản sinh ra nhiều **yếu tố đi vào dòng máu mẹ** gây ra tình trạng **rối loạn chức năng của tế bào nội mô** và các biểu hiện lâm sàng khác của bệnh, trong đó được quan tâm nhiều nhất là các yếu tố **kháng tạo mạch: sFlt-1(soluble fms-like tyrosine kinase 1)** và **sEng(soluble endoglin)**.

sFlt-1 đối vận với PIGF (Placental Growth Factor).

PIGF thuộc dòng họ VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), là một yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, là một protein tiền sinh mạch có liên quan trong việc điều hòa sự phát triển hệ thống mạch máu của bánh nhau và chức năng nội mô của mẹ trong suốt thai kỳ.

sFlt-1 sẽ gắn lên PIGF làm ngăn cản sự gắn kết bình thường của protein tăng sinh mạch máu này, do đó trong tiền sản giật có sự **giảm PIGF**, và **tăng sFlt-1**.

Khảo sát sFlt-1 và PIGF có thể giúp tiên đoán tiền sản giật.

Các nghiên cứu cho thấy khoảng 5 tuần trước khi tiền sản giật xuất hiện trên lâm sàng, tỷ số sFlt-1/PIGF tăng cao ở nhóm sau này bị tiền sản giật.

Điều này làm tiền đề cho việc sử dụng các xét nghiệm này cho việc tiên đoán tiền sản giật.

Nguồn gốc xuất hiện tiền sản giật bắt đầu từ bánh nhau nhưng cơ quan đích là các tế bào nội mô của mẹ.

Dòng thác chuỗi sự kiện gây ra hội chứng tiền sản giật đặc trưng bởi sự tổn thương nội mô dẫn đến sự **co mạch, thoát huyết tương, thiếu máu và hình thành các mảng huyết khối**.

Tổn thương tế bào nội mô của mẹ xảy ra ở **đa cơ quan**, nhất là **gan, não, thận**. Tổn thương bệnh học của các cơ quan trong tiền sản giật là sự giảm tưới máu lan rộng.

Co mạch làm tăng huyết áp.

Tổn thương nội mô gây thoát quản các thành phần huyết tương và huyết cầu, gây hệ quả là **cô đặc máu và tiêu thụ tiểu cầu ngoài lòng mạch**.

Tăng huyết áp là triệu chứng chính của tiền sản giật, do hậu quả của sự co mạch.

Giảm thể tích tuần hoàn làm tăng hematocrit do mất đạm gây giảm áp lực keo lòng mạch, nặng có thể gây sốc giảm thể tích làm hoại tử nhu mô tim.

Gan: nhồi máu, hoại tử và xuất huyết trong nhu mô, gây rối loạn chức năng tế bào gan và làm tiến triển thêm các rối loạn đông máu.

Tổn thương tế bào nội mô của thận làm tổn hại nghiêm trọng chức năng lọc vi cầu thận.

Tổn thương cấu trúc vi cầu thận gây tiểu đạm.

Tiểu đạm là một triệu chứng đặc trưng của hội chứng tiền sản giật.

Tổn thương tế bào nội mô có thể thấy rõ nhất ở thận, phản ánh đặc tính thay đổi bệnh học đặc trưng của tiền sản giật.

Thay đổi xảy ra ở siêu cấu trúc của cầu thận gây ra những tổn thương giống xơ vữa tại cầu thận, các tế bào nội mô bị phù lan tỏa và hình thành các khối bào bên trong, làm mất đi khoang mao mạch, đồng thời có sự lắng đọng fibrin dưới tế bào nội mô làm giảm diện tích lọc của cầu thận.

Trong tiền sản giật độ lọc cầu thận giảm tới 40% so với bình thường, hệ quả là gây tăng creatinin máu, tăng acid uric máu và xuất hiện đạm niệu.

Các triệu chứng thần kinh, mà nặng nhất là sản giật là hệ quả của tình trạng tổn thương tế bào nội mô ở não.

Tổn thương nội mô ở não gây phù não và xuất huyết trong nhu mô não.

Phù não trong tiền sản giật không liên quan đến mức độ nặng của tăng huyết áp, tình trạng phù này xảy ra thứ phát do rối loạn nội mô hơn là do tăng huyết áp.

Có thể lý giải được sự phát sinh của tiền sản giật trong một số trường hợp nguy cơ cao.

Từ hiểu biết về bệnh sinh, có thể lý giải được sự phát sinh của tiền sản giật trong một số trường hợp nguy cơ cao.

- Tiếp xúc lần đầu với gai nhau.
- Tiếp xúc với quá nhiều gai nhau: thai trứng, đa thai.
- Trên bệnh nền có viêm hoặc hoạt hóa tế bào nội mô.
- Tiền căn gia đình bị tăng huyết áp trong thai kỳ.

Bảng 1: Các yếu tố nguy cơ của tình trạng tiền sản giật đã được nhận diện

- Con so
- Béo phì
- Đa thai
- Mẹ lớn tuổi
- Tiền căn từng bị tiền sản giật trong lần mang thai trước
- Tăng huyết áp mạn, đái tháo đường, bệnh thận, Lupus
- Tiền sử gia đình có mẹ hoặc chị em gái bị tiền sản giật

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.