

Thai nghén thất bại sớm liên tiếp

Nguyễn Thị Hương Xuân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các định nghĩa của thai nghén thất bại sớm liên tiếp
2. Trình bày được các nguyên nhân của thai nghén thất bại sớm liên tiếp
3. Trình bày được nguyên tắc tiếp cận một trường hợp thai nghén thất bại sớm liên tiếp

Thai nghén thất bại sớm liên tiếp được xác định khi thai nghén bị thất bại từ hai lần trở lên, không bao gồm thai ngoài tử cung hay thai trứng.

Thai nghén thất bại sớm được định nghĩa khi thai kì sập đổ tự phát trước khi thai nhi có khả năng sinh sống.

Mốc này thường được xác nhận ở **24 tuần tuổi thai vô kinh**. Mặc dù có những trường hợp ghi nhận sự sống sót của thai nhi trước 24 tuần do tiến bộ của sơ sinh nhưng không phải là phổ biến nên định nghĩa này có thể thay đổi tùy theo quốc gia.

Thai kì này phải được xác định ít nhất với sự xác định của β -hCG trong máu hay nước tiểu bao gồm cả các trường hợp thai nghén thất bại không quan sát được (thai sinh hóa và/hoặc thai không rõ vị trí ngừng tiến triển).

Thai nghén thất bại sớm liên tiếp (Recurrent Pregnancy Loss - RPL) được xác định khi thai nghén bị thất bại từ hai lần trở lên, không bao gồm thai ngoài tử cung hay thai trứng.

RPL chiếm 1-2% tổng số phụ nữ, có ảnh hưởng sâu sắc đến đời sống của các cặp vợ chồng.

Có sự phân biệt giữa RPL nguyên phát và RPL thứ phát:

RPL *nguyên phát* được miêu tả khi RPL xảy ra mà không có thai kì nào vượt qua 24 tuần trước đó.

RPL *thứ phát* được xác định là một RPL xảy ra sau một hoặc nhiều thai kì trên 24 tuần.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

RPL là một tình trạng liên quan đến nhiều yếu tố nguy cơ và thói quen về sức khỏe. Biết rõ các yếu tố này có thể dự phòng hay có những khuyến cáo có ích cho các cặp vợ chồng.

Phụ nữ dưới 30 tuổi có nhiều cơ hội thành công sau RPL hơn phụ nữ trên 30 tuổi.

Lớn tuổi luôn luôn là một yếu tố nguy cơ trong sản khoa, liên quan mật thiết đến nhiều vấn đề: vô sinh, dị tật thai, thai chết lưu, biến chứng sản khoa ...

Có nhiều chứng cứ cho thấy phụ nữ dưới 30 tuổi có nhiều cơ hội thành công sau RPL hơn phụ nữ trên 30 tuổi. Phụ nữ trên 35 tuổi tăng gấp đôi nguy cơ mất thai sau RPL và trên 35 tuổi được xác định là mốc có ý nghĩa thống kê về nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể ở RPL thường xuyên và tái phát.

Tuổi cha có mối liên quan với sảy thai tuy nhiên không có chứng cứ trực tiếp cho thấy mối liên quan này với RPL.

ESHRE khuyến cáo như sau (chứng cứ mức độ mạnh):

Phụ nữ cần được thông báo rằng nguy cơ mất thai ít nhất ở độ tuổi 20-35.

Nguy cơ mất thai tăng cao sau 40 tuổi.

Stress có liên quan đến RPL nhưng Stress không được xác định là nguyên nhân trực tiếp gây ra RPL.

Môi trường và nghề nghiệp: hiện tại chỉ có một vài nghiên cứu nhỏ chỉ ra rằng các yếu tố nghề nghiệp và môi trường tiếp xúc (thuốc trừ sâu, kim loại nặng, thiếu vi chất) làm tăng RPL tuy nhiên chưa có đủ chứng cứ chống lại các yếu tố nghề nghiệp và môi trường phơi nhiễm.

Viêm mạn nội mạc tử cung: có nhiều nghiên cứu chỉ ra mối liên quan giữa viêm mạn nội mạc tử cung và tăng nguy cơ RPL tuy nhiên cần có thêm nhiều nghiên cứu quan sát cũng như đối chứng ngẫu nhiên trước khi tiến hành tầm soát thường quy cho RPL.

Các nghiên cứu về microbiota của buồng tử cung cũng ủng hộ luận điểm này.

Bất thường màng rụng hóa nội mạc tử cung: cơ chế thay đổi nội mạc tử cung trong giai đoạn sớm của thai kì cũng như trong suốt chu kì kinh nguyệt chưa được hiểu một cách thấu đáo. Các tế bào nội mạc tử cung dường như tạo thành một trạm kiểm soát chất lượng phôi dẫn đến quá trình làm tổ thành công ở các phôi bình thường và sự sập đổ nhanh chóng ở các trường hợp phôi bất thường. Một vài quan sát gần đây trên các trường hợp RPL cho rằng NMTC có thể nhạy cảm quá mức trong việc kiểm soát làm tổ của phôi (bất thường trạm kiểm soát) nhưng cần nghiên cứu thêm trước khi có kết luận hoặc xây dựng các khuyến cáo cho lâm sàng.

Hút thuốc lá, béo phì và uống rượu làm giảm cơ hội có trẻ sinh sống và ảnh hưởng tiêu cực đến kết cục của thai kì.

Các cặp vợ chồng có RPL được khuyến cáo ngừng hút thuốc, uống rượu và giữ BMI trong mức cho phép.

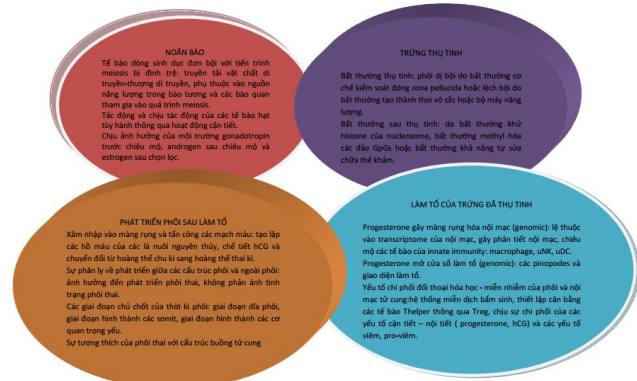
Uống cà phê và tập thể dục chưa đủ chứng cứ khuyến cáo.

TIẾP CẬN RPL

Có rất nhiều khảo sát có thể được thực hiện trong RPL tuy nhiên khảo sát nào có giá trị chẩn đoán, tiên lượng và giúp xử trí để tăng cơ hội thành công cho thai kì sau RPL thì cần cân nhắc và cá thể hóa các trường hợp.

Quá trình phát triển từ noãn bào đến trứng thụ tinh cho đến phôi thai và cuối cùng chào đời một em bé hoàn chỉnh là một tiến trình vô cùng phức tạp với sự tham gia của rất

hiều yếu tố. Bất cứ yếu tố nào bất thường cũng có thể dẫn đến sự lặp lại của thai nghén thất bại sớm.



Hình 1: Các yếu tố tham gia vào quá trình phát triển phôi và làm tổ
Nguồn: ESHRE guideline

Khảo sát vật chất di truyền

Bất thường vật chất di truyền của phôi là yếu tố quan trọng nhất gây RPL.

Có hai loại bất thường phổ biến nhất trong thời kỳ thai sớm: bất thường về phát triển và bất thường về di truyền.

Những bất thường này chiếm 86-91 % các trường hợp sảy thai sớm có mô thai.

Xác định di truyền của mô thai từ phụ nữ có RPL có thể cung cấp cho họ nguyên nhân hoặc lý do cụ thể tuy nhiên không giúp loại trừ các tình trạng bệnh dưới chưa được xác định.

Khuyến cáo làm array-CGH vì hạn chế nhiễm chéo từ mẹ.

Bất thường di truyền bố mẹ chỉ chiếm 1.9-3.5 % các cặp vợ chồng có RPL.

Các bất thường quan trọng là chuyển đoạn Robertson, đảo đoạn, vi mất đoạn, mất đoạn, đột biến...

Karyotype bố mẹ không được khuyến cáo thường quy, chỉ làm khi có yếu tố nguy cơ từ bố, mẹ: có tiền sử sinh con bị dị tật bẩm sinh, phát hiện mất cân bằng bộ nhiễm sắc thể ở những đứa trẻ trong gia đình hoặc phát hiện chuyển đoạn trong mô thai bị mất.

Các cặp vợ chồng nên được thông báo hạn chế của làm karyotype: không tiên lượng được chuyển đoạn cho thai kỳ tiếp theo, dù bất thường được tìm ra thì cơ hội có một đứa trẻ khỏe mạnh là hoàn toàn khả thi ..., để các cặp vợ chồng cân nhắc việc tiếp tục cố gắng thụ thai, ngừng cố gắng hay lựa chọn các xét nghiệm xâm lấn tiền làm tổ (PGT).

Khảo sát các trường hợp RPL có thể tìm thấy các chuyển đoạn Robertson, đảo đoạn, vi mất đoạn, mất đoạn, đột biến...

Bất thường vật chất di truyền của giao tử là nguyên nhân trực tiếp, xảy ra trong meiosis tạo giao tử.

Tầm soát bất thường di truyền giao tử và phôi thể hiện qua hợp tử, và có thể phát hiện bằng khảo sát tiền làm tổ (PGT).

1. Noãn: lệch bội, bất thường DNA ti thể

2. Tinh trùng: lệch bội, đứt gãy DNA

3. Phôi: lệch bội, bất thường thượng di truyền

Khảo sát tăng đông

Thrombophilia là một tình trạng di truyền hay mắc phải trong đó phụ nữ có RPL dễ có huyết khối tĩnh mạch (tắc mạch và thuyên tắc phổi).

Tầm soát Thrombophilia di truyền: không khuyến cáo tầm soát thường quy. Chỉ thực hiện khi có yếu tố nguy cơ gia đình.

Thrombophilia mắc phải (hội chứng kháng phospholipid - APS): Lupus anticoagulant (LA) và Anticardiolipin antibodies (ACA IgG và IgM) là khuyến cáo có chứng cứ mạnh, β_2 Glycoprotein 1 antibodies cần nhắc thực hiện ở những phụ nữ có RPL.

Tầm soát miễn dịch

Tầm soát miễn dịch: không được khuyến cáo trong thực hành lâm sàng.

Các khảo sát tầm soát miễn dịch gồm HLA và HLA antibodies, Anti-HY antibodies, Cytokine và Cytokine polymorphism, Antinuclear antibodies không được khuyến cáo trong thực hành lâm sàng.

Các khảo sát này chỉ được cân nhắc theo trường hợp.

Tầm soát nội tiết-chuyển hóa

Tầm soát TSH và TPO-Ab được khuyến cáo thường quy với phụ nữ có RPL.

Bất thường TSH và TPO-Ab nên được theo dõi bằng FT₄ (chứng cứ mạnh).

Hormone tuyến giáp rất cần thiết cho sự phát triển của phôi thai.

Những nghiên cứu mới đây chỉ ra rằng rối loạn hormone tuyến giáp và tăng Thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) liên quan đến sự phát triển của vi sinh vật gây bệnh, sinh tinh, thụ tinh và phôi, có vai trò quan trọng của trong khả năng thụ thai và mất thai.

Tầm soát TSH và TPO-Ab được khuyến cáo thường quy với phụ nữ có RPL. Bất thường TSH và TPO-Ab nên được theo dõi bằng FT₄ (chứng cứ mạnh).

Kháng Insulin được ghi nhận ngày càng nhiều trên phụ nữ có RPL.

Chưa có đủ bằng chứng can thiệp trên PCOS và kháng insuline cải thiện tiên lượng cho chu kỳ tiếp theo.

Kháng Insulin được ghi nhận ngày càng nhiều trên phụ nữ có RPL.

Tuy nhiên tầm soát PCOS, đường huyết đói, Insulin đói không khuyến cáo trong thực hành lâm sàng vì chưa có đủ bằng chứng cải thiện tiên lượng cho chu kỳ tiếp theo.

Khảo sát Prolactin không khuyến cáo nếu không có dấu hiệu lâm sàng (vô kinh, thiếu kinh, tiết sữa).

Prolactin là một hormon rất cần thiết trong quá trình sinh sản nữ. Prolactin có thể đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì hoàng thể và tiết progesterone mặc dù cơ chế chưa được biết rõ.

Khảo sát Prolactin không khuyến cáo nếu không có dấu hiệu lâm sàng của tăng prolactin máu (vô kinh, thiếu kinh, tiết sữa).

Khảo sát sex steroids, androgens, LH, Progesterone pha hoàng thể không khuyến cáo thực hiện thường quy.

Thiếu Vitamin D có liên quan đến RPL.

Tuy nhiên thai kì luôn luôn được bổ sung vitamin D.

Khảo sát giải phẫu học tử cung

Bất thường giải phẫu tử cung	Điều trị
Tử cung có vách ngăn	Nội soi buồng tử cung cắt vách ngăn
U xơ tử cung	Nội soi buồng tử cung cắt u xơ dưới niêm hoặc phẫu thuật tối thiểu trên UXTC có gây biến dạng lòng tử cung trên bệnh nhân chọn lọc.
Polyp nội mạc tử cung	Nội soi buồng tử cung cắt polyp
Dính buồng tử cung	Nội soi cắt dính và phòng ngừa dính tái phát
Các bất thường cấu trúc khác: tử cung đôi, tử cung hai sừng, tử cung có sừng chột, tử cung đôi có một cổ tử cung...	Không khuyến cáo can thiệp vì không có bằng chứng lợi ích rõ ràng

Khảo sát giải phẫu học tử cung được khuyến cáo thực hiện thường quy.

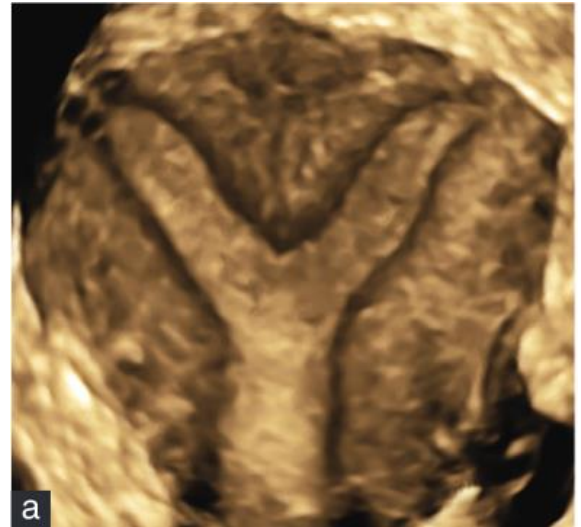
Lựa chọn đầu tay là siêu âm 3D vì độ nhạy và độ chuyên tốt, phân biệt được vách ngăn tử cung và tử cung đôi mà có một cổ tử cung.

Siêu âm bơm nước buồng tử cung (SIS) chính xác hơn HSG khi khảo sát bất thường tử cung, có thể kết hợp khảo sát hai vòi trứng, lựa chọn nếu không có sẵn siêu âm 3D.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

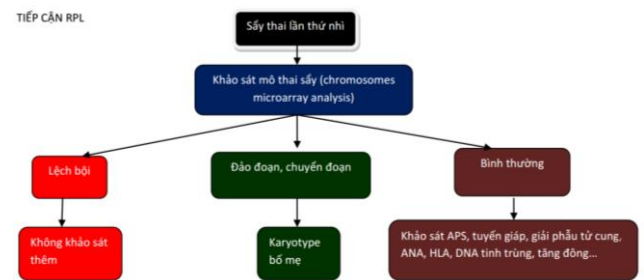
1. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. ESHRE publication. Nov 2017. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.

Nếu có dị dạng tử cung nên kết hợp khảo sát thêm hệ niệu. Nếu không có siêu âm 3D có thể lựa chọn thay thế bằng MRI.



Hình 2: Vách ngăn dọc của tử cung qua siêu âm 3D

Nguồn: ISUOG



Hình 2: Lưu đồ khảo sát nguyên nhân trong RPL

Nguồn: ESHRE guideline