

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sảy thai liên tiếp là một bệnh lý thai sản hay gặp ảnh hưởng đến 1-3% thai kỳ và chiếm tỷ lệ 16% các bệnh lý cần theo dõi ở quý I thai kỳ [1]. Điều trị can thiệp để bệnh nhân sinh được đứa trẻ khỏe mạnh là mong muốn của các bác sỹ sản khoa và cũng là tâm nguyện lớn của các cặp vợ chồng không may mắc phải căn bệnh này.

Theo định nghĩa kinh điển sảy thai liên tiếp là có từ 3 lần sảy thai liên tục trở lên, loại trừ những trường hợp chữa ngoài tử cung, chữa trứng, sảy thai sinh hoá và các thai sảy này phải dưới 20 tuần [2]. Theo Hướng dẫn Quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản của Việt Nam năm 2009, tuổi thai sảy được tính là dưới 22 tuần theo kỳ kinh cuối [3].

Để điều trị thành công các trường hợp sảy thai liên tiếp cần tìm được nguyên nhân gây bệnh. Một nguyên nhân hay gặp nhất và có thể chữa khỏi hoàn toàn là hội chứng kháng phospholipid. Năm 1983, khi tìm ra hội chứng này, Graham Hughes đã chỉ ra được nguyên nhân chính gây nên rất nhiều bệnh lý mà biểu hiện lâm sàng vô cùng đa dạng, liên quan đến hầu hết các chuyên ngành trong y học. Riêng trong lĩnh vực sản khoa, hội chứng kháng phospholipid là nguyên nhân chủ yếu dẫn tới tắc các vi mạch trong bánh rau, từ đó gây nên biểu hiện như sảy thai liên tiếp trong 3 tháng đầu, thai chết lưu, thai chậm phát triển hoặc đẻ non, tiền sản giật nặng vv. Chẩn đoán và điều trị các rối loạn đông máu do hội chứng kháng phospholipid nâng tỷ lệ thai sống từ 20% lên đến 80% [4].

Từ năm 2009 đến nay, các nhà sản khoa Việt Nam đã bắt đầu tìm hiểu vai trò của hội chứng này trong bệnh lý sảy thai liên tiếp. Các nghiên cứu ban đầu đã khẳng định sự có mặt của kháng thể kháng phospholipid trong máu

của những bệnh nhân sảy thai liên tiếp. Tiêu chuẩn chẩn đoán mới nhất của thế giới về hội chứng kháng phospholipid - tiêu chuẩn Sydney 2006 đã được áp dụng trong chẩn đoán sảy thai liên tiếp tại Việt Nam. Tuy nhiên, qua một thời gian thực hành, người thầy thuốc sản khoa nhận thấy còn có nhiều vướng mắc trong áp dụng tiêu chí cận lâm sàng để chẩn đoán hội chứng này ở quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp. Một số nghiên cứu của Việt Nam đã tiến hành chưa khảo sát đầy đủ cả 2 loại kháng thể kháng phospholipid chính, hoặc chưa áp dụng quy định phải xét nghiệm hai lần cho các bệnh nhân có kháng thể dương tính nên việc xác định vai trò của hội chứng và đánh giá kết quả điều trị trong bệnh lý sảy thai liên tiếp còn chưa thực sự thuyết phục.

Chính vì vậy, đề tài: ***“Nghiên cứu hội chứng kháng phospholipid ở thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp đến 12 tuần”*** được tiến hành với 2 mục tiêu:

- (1) *Phân tích tiền sử sản khoa và một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp.*
- (2) *Đánh giá hiệu quả điều trị giữ thai ở các thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid bằng phác đồ phối hợp aspirin liều thấp và heparin trọng lượng phân tử thấp.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Sảy thai liên tiếp

1.1.1. Khái niệm về sảy thai liên tiếp

Định nghĩa sảy thai: Sảy thai là hiện tượng thai nhi bị tống ra khỏi buồng tử cung trước tuổi thai có thể sống được. Tuổi thai đó được tính từ lúc thụ tinh là 180 ngày hay 28 tuần vô kinh [5]. Sau này, khi trình độ y học phát triển tuổi thai sảy được tính trước 22 tuần [3].

Định nghĩa kinh điển về sảy thai liên tiếp: sảy thai liên tiếp là có từ 3 lần sảy thai liên tục trở lên, loại trừ những trường hợp chữa ngoài tử cung, chữa trứng, sảy thai sinh hoá và các thai sảy này phải dưới 20 tuần [2]. Nên lựa chọn thuật ngữ sảy thai liên tiếp cho những người sảy thai liên tục từ 2 lần trở lên vì:

Thứ nhất, theo nghiên cứu của Hager năm 1983: nguy cơ sảy thai lần tiếp theo của người sảy thai 2 lần tiếp và 3 lần liên tiếp là ngang nhau, xấp xỉ 30% [6]. Nên rất nhiều tác giả đồng ý là nên lựa chọn thuật ngữ sảy thai liên tiếp cho những người có từ 2 lần sảy thai liên tục trở lên [7],[8],[9],[10].

Thứ hai, theo một nghiên cứu của Jaslow trên 1020 bệnh nhân sảy thai liên tiếp, các nhóm nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp như: bất thường tử cung, bất thường nhiễm sắc thể, kháng thể aPL dương tính, rối loạn đông máu, nội tiết ở người sảy thai 2 lần, 3 lần và 4 lần liên tục đều ngang nhau [11]. Hiệp hội Sinh sản Hoa kỳ khuyến cáo nên sử dụng thuật ngữ sảy thai liên tiếp cho những người sảy từ 2 lần [12].

Trong quần thể chung, tỷ lệ sảy thai tự nhiên chiếm là 15%, tỷ lệ sảy thai 2 lần liên tiếp là 5%, 3 lần liên tiếp là 2% [13].

1.1.2. Nguyên nhân sảy thai liên tiếp

Có 5 nhóm nguyên nhân chính dẫn đến sảy thai liên tiếp.

Bảng 1.1: Năm nhóm nguyên nhân sảy thai liên tiếp [14]

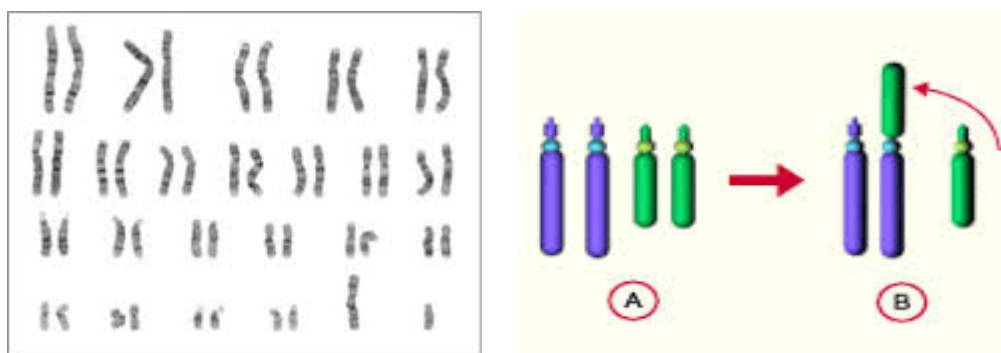
Năm nhóm nguyên nhân sảy thai liên tiếp	
Bất thường nhiễm sắc thể	Bệnh lý miễn dịch
<ul style="list-style-type: none"> • Chuyển đoạn tương hỗ • Đảo đoạn • Lệch bội • Nhiễm sắc thể giới X • Tam bội thể • Trisomy hoặc monosomy • Bộ nhiễm sắc thể dạng khảm 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiphospholipid <ul style="list-style-type: none"> - aCL - LA - β2Glycoprotein I - Kháng thể phosphatidylserin • Lupus ban đỏ hệ thống
Rối loạn nội tiết	Bệnh lý đông máu
<ul style="list-style-type: none"> • Tiểu đường • Suy hoàng thể • Buồng trứng đa nang • Prolactin máu cao • Suy giáp, cường giáp và kháng thể kháng giáp trạng 	<ul style="list-style-type: none"> • Prothombin G20210 A gen trội • Thiếu yếu tố V Leiden trội • Thiếu yếu tố Protein S, C • Thiếu Antithrombin III
Bất thường tử cung	
<ul style="list-style-type: none"> • Vách ngăn • Tử cung đôi, 2 sừng • U xơ • Dính buồng tử cung • Hở eo 	

1.1.2.1. Nguyên nhân do gene và nhiễm sắc thể bất thường

Trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, tỷ lệ thai nhi sảy do bất thường nhiễm sắc thể không cao. Bất thường nhiễm sắc thể của phôi thai có thể về số lượng hoặc về cấu trúc ví dụ như: đơn bội thể, bộ nhiễm sắc thể khảm, nhiễm sắc thể chuyển đoạn, đảo đoạn, 1 gene đơn độc, bất thường gene trên nhiễm sắc thể X, các rối loạn gene phức tạp khác. Những bất thường nhiễm sắc thể ở thai xuất hiện do đột biến xảy ra trong quá trình thụ thai hoặc do di truyền từ những bất thường trong bộ nhiễm sắc thể của bố mẹ. Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể của bố hoặc mẹ trong bệnh lý sảy thai liên tiếp chiếm 3-5% số cặp vợ chồng [15].

(a) Bất thường về cấu trúc nhiễm sắc thể của bố mẹ

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể hay gặp nhất là loại chuyển đoạn tương hỗ (reciprocal translocation), trong đó kiểu hình của bố hoặc mẹ có thể bình thường nhưng trong quá trình phân ly giảm phân sẽ dẫn tới 50-70% giao tử và phôi có bộ nhiễm sắc thể không ổn định (unbalanced) [15]. Các nhiễm sắc thể hay bị chuyển đoạn là nhiễm sắc thể 13, 14, 15, 21 và 22. Ở những cặp vợ chồng bị sảy thai liên tiếp, người phụ nữ thường dễ mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn hơn nam giới theo Rai tỷ lệ 2 nữ: 1 nam. Ngược lại, nam giới mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn thường dẫn tới vô sinh nam. Người mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn số 22 luôn luôn bị sảy thai còn những trường hợp chuyển đoạn nhiễm sắc thể 13, 14 thì nguy cơ sảy thai là 25%. Nguy cơ di truyền sang con của người bố bị nhiễm sắc thể chuyển đoạn là 2-5% còn nguy cơ của mẹ là 10-20%.



Hình 1.1. Chuyển đoạn nhiễm sắc thể

(Trích dẫn từ nguồn “google hình ảnh”)

Cần nghĩ đến bất thường bộ nhiễm sắc thể của bố khi người mẹ còn trẻ mà bị sảy thai liên tiếp và anh chị em ruột của chồng hoặc bố mẹ chồng cũng đẻ ra thai bất thường hoặc thai lưu.

Một câu hỏi đặt ra là tình trạng bất thường nhiễm sắc thể có lặp lại hay không? Các tài liệu về lĩnh vực này còn chưa thống nhất. Hassold nghiên cứu 40 cặp vợ chồng và thấy nguy cơ thai có nhiễm sắc thể bất thường lên tới 70% nếu trước đó cặp vợ chồng này đã mang thai bất thường nhiễm sắc thể. Nguy cơ này chỉ còn là 20% nếu thai trước đó không bất thường nhiễm sắc thể. Ngược lại, trong sảy thai tự nhiên, Warburton và cộng sự nhận thấy nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể ở thai nghén lần sau không tăng lên [16].

(b) Bất thường về số lượng nhiễm sắc thể của phôi

Ba nhiễm sắc thể (Trisomy): hay gặp trisomy 13, 16, 18. Tỷ lệ trisomy tăng tỷ lệ thuận với số tuổi mẹ. Tỷ lệ trẻ sinh ra bị trisomy 13, 18, 21 chiếm 0,1% trong đó hay gặp nhất là trisomy 21. Theo Rai, những bà mẹ sảy thai liên tiếp thường có xu hướng sinh ra phôi trisomy khác nhau ở các lần mang thai. Khi sử dụng kỹ thuật FISH để sàng lọc các phôi làm thụ tinh ống nghiệm ở cặp vợ chồng sảy thai liên tiếp, người ta nhận thấy tỷ lệ bất thường phôi là 70% cao hơn hẳn so với cặp cùng lứa tuổi nhưng không có tiền sử sảy thai liên tiếp [15].

Một nhiễm sắc thể (Monosomy): 98% trường hợp monosomy dẫn tới sảy thai trong quý I. Hay gặp nhất là loại mang bộ nhiễm sắc thể 45 X tức là thiếu một nhiễm sắc thể giới. Các bất thường về số lượng còn có thể gặp: tam bội thể chiếm 17% các trường hợp sảy thai do bất thường nhiễm sắc thể. Bộ nhiễm sắc thể dạng khảm hay gặp nhất là loại 45,X/46,XX cũng là một nguyên nhân gây sảy thai.

Nhiễm sắc đồ rau thai

Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể của bố hoặc mẹ trong bệnh sảy thai liên tiếp không nhiều chỉ 3-5%. Trái lại, nhiều nghiên cứu về sảy thai liên tiếp cho thấy tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể của phôi thai bị sảy chiếm khoảng 25-51%. Chính vì vậy, cần phải làm nhiễm sắc đồ rau thai cho những trường hợp sảy thai liên tiếp [17], [18], [19], [20]. Nhiễm sắc đồ rau thai đặc biệt cần thiết ở những trường hợp mẹ lớn tuổi (trên 35 tuổi) vì nguy cơ đột biến dẫn đến bất thường nhiễm sắc thể của noãn cao hơn.

(c) Bất thường ở mức độ gene của bố mẹ

Những nghiên cứu mới đây đã phân lập được rõ ràng những gen có liên quan đến quá trình sảy thai liên tiếp ví dụ Glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1) và Glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1) có vai trò trong chu trình khử độc Glutathione, bảo vệ phôi không bị suy yếu bởi quá trình oxy hóa [21]. Hoặc nghiên cứu khác của Wu X., Zhao L., Zhu H. cho thấy người có bộ gen chứa MTHFR C677 T liên quan với bệnh lý sảy thai liên tiếp [22].

Trong trường hợp có bằng chứng về bất thường nhiễm sắc thể và gen của bố mẹ có thể áp dụng thụ tinh ống nghiệm kết hợp với kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ để loại trừ phôi bất thường, tăng tỷ lệ thai sống. Một nghiên cứu gộp trên 13 báo cáo dựa trên 129 trường hợp bất thường chuyển đoạn nhiễm sắc thể cho thấy tỷ lệ thai sống khi không can thiệp là 4% (19 trên 484 thai kỳ) và tỷ lệ thai sống khi áp dụng các phương pháp chẩn đoán di truyền tiền làm tổ tăng đến 35% (7 trên 20 ca thụ tinh ống nghiệm) [23].

1.1.2.2. Rối loạn nội tiết

Các rối loạn của nội tiết của buồng trứng hoặc hệ thống nội tiết chung của toàn cơ thể có thể là nguyên nhân dẫn đến thai sảy liên tiếp. Theo Ford, nguyên nhân nội tiết dẫn đến sảy thai liên tiếp rất đa dạng, tỷ lệ tìm thấy các rối loạn này trong bệnh lý sảy thai liên tiếp khoảng 17-20% [24].

(a) Suy hoàng thể

Theo Kiwi R, trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, nguyên nhân suy hoàng thể có thể chiếm từ 23 - 60% [16]. Sau khi phóng noãn, nếu noãn gặp được tinh trùng thì phần nang còn lại sẽ không thoái hóa trở thành hoàng thể thai nghén. Hoàng thể thai nghén tiết ra progesterone- chất cần thiết cho sự làm tổ và duy trì sự phát triển của thai nghén. Nồng độ progesterone thấp làm giảm sự phát triển và chế tiết của niêm mạc tử cung, làm trứng sau khi thụ tinh khó làm tổ. Ngoài ra, progesterone có tác dụng ức chế các hiệu ứng miễn dịch có hại cho thai, giúp thai tiếp tục phát triển. Mặt khác, progesterone làm cho tử cung không co bóp do ức chế tổng hợp prostaglandin từ đó ngăn cho thai không bị đẩy ra ngoài.

Một số nghiên cứu còn chỉ ra rằng trong suy hoàng thể nồng độ LH và androgen thường tăng cao dẫn tới hoàng thể hóa sớm các nang trứng và làm cho niêm mạc buồng tử cung phát triển không đồng bộ cũng dẫn tới sảy thai liên tiếp [24].

(b) Buồng trứng đa nang

Buồng trứng đa nang vừa là nguyên nhân gây vô sinh vừa làm tăng nguy cơ sảy thai lên, chiếm tỷ lệ 20-40% [25], [26]. Theo một nghiên cứu của Rai, tỷ lệ bệnh nhân sảy thai liên tiếp bị buồng trứng đa nang là 40,7% (895/2199) [26].



Hình 1.2. Buồng trứng đa nang.

(Trích từ nguồn google hình ảnh)

Bệnh nhân buồng trứng đa nang vừa có nồng độ LH cao, vừa có nồng độ glucose máu cao tương tự như những bệnh nhân tiểu đường nhóm II chính vì vậy mà vừa khó có thai và khi có thai nguy cơ sảy thai cao hơn người bình thường. Những bệnh nhân này cần được sử dụng metformin để điều trị trước và trong khi có thai đến tận tuần 12 -20, để tránh nguy cơ sảy thai [16].

Các trường hợp buồng trứng đa nang còn liên quan tới các rối loạn đông máu và từ đó cũng dẫn tới sảy thai. Những bệnh nhân này có thể có các bất thường gen liên quan đến bệnh lý đông máu như yếu tố V Leiden G1691, hoặc prothombin G20210A, có sự lặp lại gen 4G4G PAI-1. Vì có rối loạn đông máu nên bệnh nhân cần được điều trị dự phòng tắc mạch bằng heparin [27].

(c) Bệnh lý suy tuyến giáp trạng

Bệnh lý suy tuyến giáp không được điều trị tốt cũng dẫn tới vô sinh và sảy thai. Theo nghiên cứu trên 1020 bệnh nhân sảy thai liên tiếp, số bệnh nhân có nồng độ TSH bất thường chiếm tới 7,2%. Người ta tìm thấy mối liên quan giữa sảy thai liên tiếp và các kháng thể kháng tuyến giáp (antithyroid antibodies) ở một người bình giáp [24].

(d). Tiểu đường

Tiểu đường nhóm I làm tăng đường huyết của mẹ, dẫn đến bệnh lý mạch máu và các rối loạn yếu tố miễn dịch sẽ dẫn tới sảy thai sớm. Ngược lại, theo Mills và Simson, người tiểu đường được điều trị tốt nguy cơ sảy thai không tăng lên. Tỷ lệ tiểu đường ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp 0,3%. Chỉ nên thử đường huyết sau khi loại trừ các nguyên nhân hay gặp của sảy thai liên tiếp mà thôi [11].

(e) Prolactin máu cao

Prolactin máu ở nồng độ bình thường là một yếu tố rất cần thiết duy trì sự phát triển của thai giai đoạn sớm. Điều trị bệnh lý tăng prolactin máu sẽ làm tăng cơ hội phát triển của thai [11], [28]. Nghiên cứu của Gurbuz cho thấy ở những bệnh nhân sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân, nồng độ prolactin tăng cao hơn nhóm chứng [29].

1.1.2.3. Bất thường tử cung

Theo nghiên cứu của Jaslow trên 1020 bệnh nhân sảy thai liên tiếp, bất thường giải phẫu tử cung là 1 trong 2 nguyên nhân chính dẫn tới sảy thai liên tiếp chiếm tỷ lệ 18,1% [11].

Tử cung bất thường do bẩm sinh hoặc mắc phải sẽ gây sảy thai do vị trí làm tổ của trứng bất thường, mạch máu nuôi dưỡng giảm, hoặc do tình trạng viêm nhiễm đi kèm [16].



Hình 1.3. Nhân xơ tử cung. (Trích từ google hình ảnh)

(a) Vách ngăn tử cung

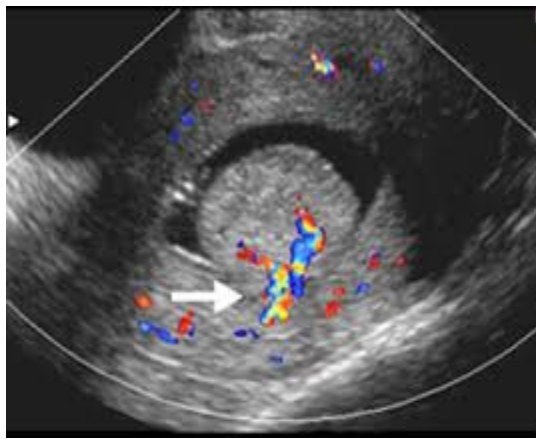
Bất thường bẩm sinh hay gặp nhất và có tiên lượng xấu nhất trong sảy thai liên tiếp là vách ngăn tử cung [30],[31]. Tỷ lệ sảy thai ở những người có vách ngăn tử cung cao hơn 60% nếu không được khắc phục [15], [18], khả năng thai sinh ra sống được chỉ từ 6-28% [16], [32], [33].

(b) U xơ tử cung dưới niêm mạc

U xơ tử cung dưới niêm mạc lồi vào trong buồng tử cung hoặc khối u ở kẽ nhưng lớn hơn 5 cm có thể cản trở sự làm tổ hoặc dẫn tới sự làm tổ bất thường. Mức độ ảnh hưởng lên thai do vị trí nhân xơ, độ phát triển của màng rụng tại chỗ nhân xơ quyết định [24].

(c) Polyp buồng tử cung

Polyp buồng tử cung cũng gây sảy thai liên tiếp do dẫn tới rong huyết, nhiễm khuẩn trong buồng tử cung, từ đó dẫn tới khó có thai được và dễ sảy thai.

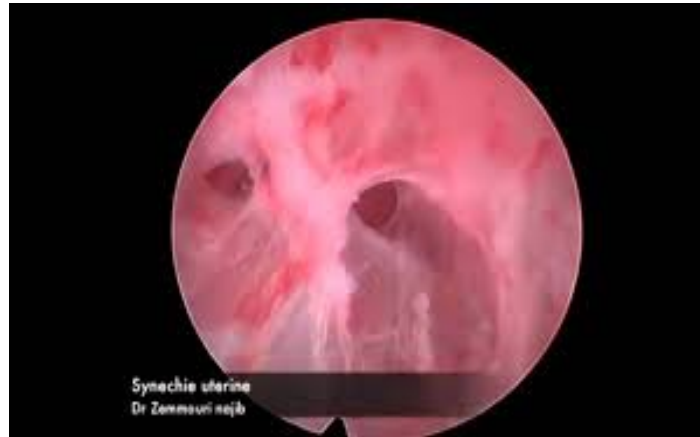


Hình 1.4. Polyp buồng tử cung (Trích từ nguồn google hình ảnh)

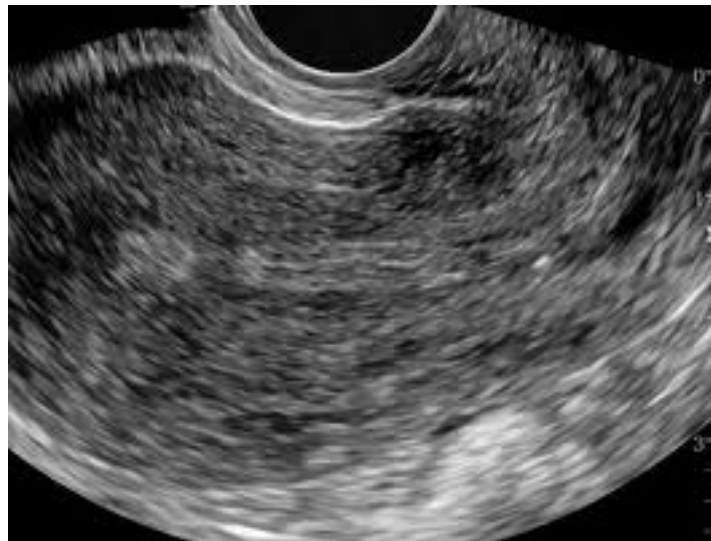
(d) Dính buồng tử cung

Dính buồng tử cung làm niêm mạc tử cung phát triển không đủ dày không phải là điều kiện thuận lợi cho thai làm tổ. Nguyên nhân chính gây dính buồng tử cung là nạo hút thai. Chính vì vậy càng nạo thai nhiều, nguy cơ sảy

thai liên tiếp càng tăng. Theo một nghiên cứu trên 200 bệnh nhân dính buồng tử cung, tỷ lệ vô sinh chiếm 43%, tỷ lệ sảy thai liên tiếp chiếm 14% [16].



Hình 1.5. Soi buồng tử cung: dính buồng tử cung
(Google hình ảnh)



Hình 1.6. Hình ảnh siêu âm đầu dò âm đạo: dính buồng tử cung

Quan sát thấy niêm mạc tử cung mỏng và không liên tục (Google hình ảnh)

(e) Hở eo tử cung

Hở eo tử cung là nguyên nhân chính gây sảy thai liên tiếp từ 12 đến 28 tuần của thai kỳ. Hở eo tử cung có thể là hậu quả của hội chứng DES (do mẹ

sử dụng estrogen trong thời kỳ mang thai) hoặc do làm các thủ thuật khi đẻ như forceps đặc biệt khi cổ tử cung chưa mở hết hoặc do các thủ thuật tại cổ tử cung như khoét chóp, đốt laser, làm LEEP cổ tử cung.

Cách xác định hở eo tử cung: dùng nệm nong Hegar số 6-8 (mm) đưa qua lỗ trong cổ tử cung một cách dễ dàng (khi không có thai) là một tiêu chuẩn chẩn đoán hở eo tử cung, đây là cách làm kinh điển nhất vẫn được công nhận từ trước đến nay.

Hiện tại có thể dựa vào siêu âm đường âm đạo đo độ dài cổ tử cung đồng thời đánh giá tình trạng của lỗ trong cổ tử cung. Bình thường, chiều dài cổ tử cung khoảng 35 mm và lỗ trong cổ tử cung phải đóng. Trong trường hợp cổ tử cung ngắn lại, lỗ trong mở, cổ tử cung có hình phễu hoặc hình chữ “V” hoặc chữ “U” là dấu hiệu bất thường [16].

1.1.2.4. Rối loạn đông máu

Khi có thai, cơ thể người mẹ sẽ ở trong tình trạng tăng đông thứ phát do tăng một số yếu tố đông máu trong máu, giảm các protein chống đông và giảm các chất gây tiêu sợi huyết. Giả thuyết về các trường hợp sảy thai liên tiếp hoặc các biến chứng muộn của thai kỳ do nguyên nhân tăng đông quá mức dẫn tới tắc mạch khi có thai đã được nhắc tới từ lâu. Sự tăng đông bất thường dẫn tới quá trình tắc mạch chủ yếu xảy ra tại tuần hoàn tử cung rau và dẫn tới thai chết. Giả thuyết này được chứng minh rõ ràng khi tìm thấy các cục máu đông vi thể ở mạch máu bánh rau và tỷ lệ các yếu tố đông máu tăng cao ở phụ nữ bị sảy thai liên tiếp [15].

Các bệnh lý rối loạn đông máu có thể là bệnh di truyền hoặc mắc phải. Bệnh lý di truyền dẫn tới rối loạn đông máu cũng rất phổ biến ở Châu Âu, có hơn 15% dân số da trắng mang gen đột biến gây rối loạn đông máu [24]. Bệnh lý rối loạn đông máu hay gặp nhất là đột biến gen quy định yếu tố V Leiden

và đột biến gen mã hóa methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR). Rất may mắn là các đột biến này lại chỉ dẫn đến những rối loạn đông máu nhẹ. Ngược lại rối loạn đông máu do thiếu antithrombin và protein S, thì hiếm gặp hơn nhưng lại dẫn đến những rối loạn trầm trọng hơn [25].

Bệnh lý sảy thai liên tiếp liên quan đến rối loạn đông máu phổ biến nhất là đột biến gen trội yếu tố V Leiden và yếu tố II prothombin G20210 [16]. Ngoài ra, thiếu hụt yếu tố XII cũng liên quan rõ rệt đến tình trạng sảy thai liên tiếp và là một xét nghiệm thường quy cần phải thăm dò khi tìm nguyên nhân sảy thai liên tiếp [34].

1.1.2.5. Rối loạn miễn dịch

Theo nghiên cứu của Yetman và Kutteh trên 1000 bệnh nhân sảy thai liên tiếp, các tác giả nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân bị rối loạn miễn dịch là 15% [16].

(a) Do cơ chế miễn dịch

Cơ chế vì sao hệ miễn dịch của người mẹ dung nạp thai nhi có một nửa nguồn gốc gene lạ còn chưa được biết rõ. Có những bằng chứng cho rằng thai nhi và rau được bảo vệ bởi các yếu tố biến đổi miễn dịch. Theo Ford có đến 10 giả thuyết cho các biến đổi miễn dịch như thế [24].

Có quan điểm lại cho rằng quá trình thai nghén dẫn tới một phản ứng viêm vô khuẩn tương tự như quá trình viêm diễn ra trong chấn thương, hay tại nội mạc tử cung vào thời kỳ kinh nguyệt. Sự thay đổi do quá trình viêm sẽ giúp cho phôi làm tổ tốt hơn thông qua việc làm cho gai rau bám vào niêm mạc tử cung tốt hơn, bánh rau phát triển tốt hơn. Tuy nhiên, phản ứng viêm với quá trình thai nghén mà kéo dài không kiểm soát được sẽ có hại cho quá trình phát triển của bánh rau, thậm chí ảnh hưởng cả tới sức khỏe của người mẹ. Quá trình viêm này diễn ra như sau: khi tế bào mẹ và thai tiếp xúc với nhau, một quá trình viêm vô khuẩn xuất hiện giúp cho quá trình tăng sinh

mạch và phát triển của gai rau. Các tế bào T giúp đỡ (T helper) loại 1 sẽ chuyển thành T loại 2 hoặc 3 (là các interleukin IL-4 và IL-10) làm cho cơ thể mẹ dung nạp được cơ thể con, từ đó giúp cho quá trình làm tổ và phát triển thai bình thường. Có rất nhiều tế bào miễn dịch như: tế bào NK (natural killer), tế bào T gây hại cho tế bào (cytotoxic T), NK –T, tế bào T điều hòa là các tế bào có liên quan tới phản ứng viêm này. Nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp định lượng tế bào T giúp đỡ loại 1 cao hơn hẳn ở người có thai bình thường. Ngược lại, số lượng tế bào T giúp đỡ 2 IL- 6, IL-10 ở người mang thai bình thường lại cao hơn nhiều người sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân.

Các yếu tố di truyền đa gen có thể dẫn đến sảy thai liên tiếp bằng cơ chế tương tự cơ chế loại trừ mảnh ghép. Nếu như nguyên bào rau phát triển bình thường và nguyên vẹn thì phôi sẽ được bảo vệ hoàn toàn. Tuy nhiên, trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, các nguyên bào đó bị đột biến gene và không còn nguyên vẹn dẫn tới việc các kháng nguyên của bố sẽ lộ diện trước hệ miễn dịch của mẹ dẫn tới hiện tượng loại trừ mảnh ghép, dẫn tới việc tống phôi ra ngoài.

(b) Do cơ chế tự miễn dịch

Có 2 bệnh lý điển hình cho cơ chế tự miễn dịch.

* Hội chứng kháng phospholipid: là bệnh lý tự miễn hay gặp nhất dẫn đến sảy thai liên tiếp. Theo nhiều nghiên cứu, hội chứng kháng phospholipid chiếm 5% - 20% nguyên nhân sảy thai liên tiếp [8],[35],[36]. Bệnh lý này sẽ được trình bày kỹ ở trong phần: “Hội chứng kháng phospholipid trong sản khoa” trình bày ở phía sau.

* Bệnh Lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh lý miễn dịch hay gặp nhất, nhưng chỉ gặp ở 1/5000 thai kỳ và dẫn tới bệnh lý mạch máu của lớp ngoại sản mạc của rau. Khi bệnh nhân mắc lupus giai đoạn tiến triển nghĩa là đang

bị tăng huyết áp hay có biểu hiện tại thận hoặc có hàm lượng bổ thể thấp bất thường thì nguy cơ sảy thai rất cao. Nguy cơ sảy thai ở những bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống còn tăng cao hơn nữa nếu mắc kèm hội chứng kháng phospholipid [16].

1.2. Hội chứng kháng phospholipid trong sản khoa

Định nghĩa: Hội chứng kháng phospholipid được đặc trưng bởi sự xuất hiện tình trạng tắc động mạch hoặc tắc tĩnh mạch hoặc các biến chứng sản khoa, đồng thời về mặt xét nghiệm thấy có mặt các kháng thể kháng phospholipid trong máu [8],[37].

Theo một nghiên cứu đa trung tâm tiến hành trên 1000 bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid, người ta thấy biến chứng sản khoa hay gặp nhất trong quần thể nghiên cứu là sảy thai liên tiếp chiếm 35,4%, thai sảy-chết muộn chiếm 16,9%, đẻ non 10,6%, tiền sản giật 9,5%, sản giật 4,4%, thai chậm phát triển trong tử cung, thiếu ối [8]. Ngược lại, theo 2 tác giả Abramson J G và Bick R.L, hội chứng kháng phospholipid là nguyên nhân hay gặp gây sảy thai liên tiếp, chiếm tới 60% các trường hợp sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân [38],[39].

1.2.1. Các loại kháng thể kháng phospholipid trong bệnh lý sảy thai liên tiếp

Các loại kháng thể kháng phospholipid trong bệnh lý sảy thai liên tiếp:

Kháng thể kháng cardiolipin (IgG, IgM, IgA)

β 2 glycoprotein I (IgG, IgM, IgA)

Kháng thể phosphatidylserine (IgG, IgA, IgM)

Kháng thể phosphatidylinositol (IgG, IgA, IgM)

Kháng thể phosphatidylcholine (IgG, IgA, IgM)

Kháng thể phosphatidic acid (IgG, IgA, IgM)

Kháng thể phosphatidylethanolamine (IgG, IgA, IgM)

Kháng thể phosphatidylglycerol (IgG, IgA, IgM)

Kháng thể kháng Annexin - V (IgG, IgA, IgM)

Kháng thể lupus anticoagulant

Hexagonal phospholipid [39].

Theo một nghiên cứu tổng hợp của Opatrny dựa trên 25 nghiên cứu đã được công bố, người ta thấy lupus anticoagulant (LA) là kháng thể có liên quan rõ rệt nhất với tình trạng hồng thai dưới 24 tuần (odd ratio là 7,79), IgG và IgM của kháng thể kháng cardiolipin aCL cũng có liên quan nhưng không mạnh bằng LA (odd ratio là 3,57) [8].

Tóm lại, có 2 kháng thể chính có liên quan đến các biến chứng sản khoa là lupus anticoagulant và kháng thể kháng cardiolipin chiếm đến 71% trường hợp [39],[40],[41]. LA đặc hiệu hơn cho APS còn aCL thì nhạy hơn, chính vì vậy 2 kháng thể này có thể tìm đồng thời cùng lúc. Ngược lại β 2 glycoprotein I và các kháng thể khác còn đang được tiếp tục nghiên cứu, không phải là xét nghiệm bắt buộc [39],[42],[43],[44].

1.2.1.1. Kháng thể lupus anticoagulant (LA)

LA là một globulin miễn dịch gắn kết với phospholipid và protein màng bào tương. Mỗi tương tác giữa màng bào tương với các yếu tố đông máu là cần thiết để thực hiện đầy đủ chức năng các con đường đông máu. Kháng thể lupus anticoagulant có thể ảnh hưởng đến quá trình hình thành cục máu đông cũng như làm ảnh hưởng đến kết quả các xét nghiệm chức năng đông máu ở mức hệ thống (cơ thể). Các kháng thể LA chính là yếu tố làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối [8].

Kháng thể lupus anticoagulant có khả năng ức chế các phản ứng của quá trình đông máu có phụ thuộc vào phospholipid như: APTT, thời gian Kaolin

(Kaolin Clotting Time), thời gian Stypven (dRVVT). Tuy nhiên, LA không có khả năng ức chế hoạt tính của yếu tố đông máu riêng biệt.

Xét nghiệm tìm kháng thể lupus anticoagulant: hiện tại chưa có xét nghiệm đặc hiệu để xác định ngay ra kháng thể lupus anticoagulant. Bởi vậy việc chẩn đoán sự có mặt của kháng thể này phải thực hiện quy trình ba bước: sàng lọc, trộn và khẳng định và phải dựa vào các tiêu chuẩn chẩn đoán của các bước đó. Quy trình xét nghiệm tìm LA gồm 3 bước như sau:

Bước 1. Làm các xét nghiệm sàng lọc để phát hiện có xét nghiệm phụ thuộc phospholipid kéo dài thời gian đông không.

Bước 2. Làm các xét nghiệm trộn để khẳng định thời gian đông bị kéo dài nhưng không phải do thiếu hụt yếu tố đông máu mà do sự có mặt của một chất ức chế.

Bước 3. Làm các xét nghiệm khẳng định để cho thấy chất ức chế đó trực tiếp chống phospholipid thì mới đưa đến kết luận cuối cùng.

Tuy nhiên, cần phải loại các trường hợp có xét nghiệm đông máu kéo dài vì một lý do khác như đang sử dụng heparin hay có các chất ức chế các yếu tố đông máu cụ thể nào đó.

1.2.1.2. Kháng thể kháng cardiolipin (aCL)

Cardiolipin là thành phần quan trọng tạo nên lớp màng trong của ty thể, chúng chiếm đến 20% thành phần lipid của lớp màng này. Cardiolipin lần đầu tiên được phân lập từ tim bò vào những năm đầu thập niên 40 của thế kỷ trước. Chúng được tìm thấy ở hầu khắp các cơ quan và tổ chức trong cơ thể. Ở ty thể, cardiolipin đóng vai trò làm tối ưu hóa chức năng của các men (enzymes) liên quan đến chuyển hóa sinh năng lượng [8].

Kháng thể kháng cardiolipin là các kháng thể nhằm vào cardiolipin và được tìm thấy trong một số bệnh kể cả giang mai, APS, tím xanh viêm mạch

(livedoid vasculitis), khuyết đốt sống nền (vertebrobasilar insufficiency), sảy thai tự nhiên không rõ nguyên nhân, và lupus ban đỏ hệ thống (SLE). Các kháng thể này là một dạng của kháng thể kháng ty thể [8].

Kháng thể kháng cardiolipin có 3 dưới nhóm là IgG, IgM và IgA. Trước đây, người ta cho rằng, các kháng thể này sẽ gắn trực tiếp vào các gốc phospholipid nhưng bây giờ, các nghiên cứu đã cho thấy các kháng thể sẽ gắn vào các kháng nguyên đích mà bản chất là các protein có cấu trúc bề mặt giống với phospholipids. Protein hay gắn nhất với các kháng thể kháng cardiolipin ở đây chính là β 2 glycoprotein I. Ngoài ra, aCL cũng hay gắn với prothombin và annexin-V [8]. IgA aCL là một dưới nhóm của kháng thể aCL, tuy nhiên IgA ít khi dương tính đơn độc thường phối hợp với IgG và IgM aCL. Hơn nữa, IgA lại không tham gia hoạt hóa bổ thể, vai trò của IgA trong chẩn đoán APS còn chưa được thống nhất vì vậy IgA aCL chưa được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán Saporro 1998 và cả Sydney 2006 [8].

1.2.2. Bệnh học của hội chứng kháng phospholipid trong sản khoa

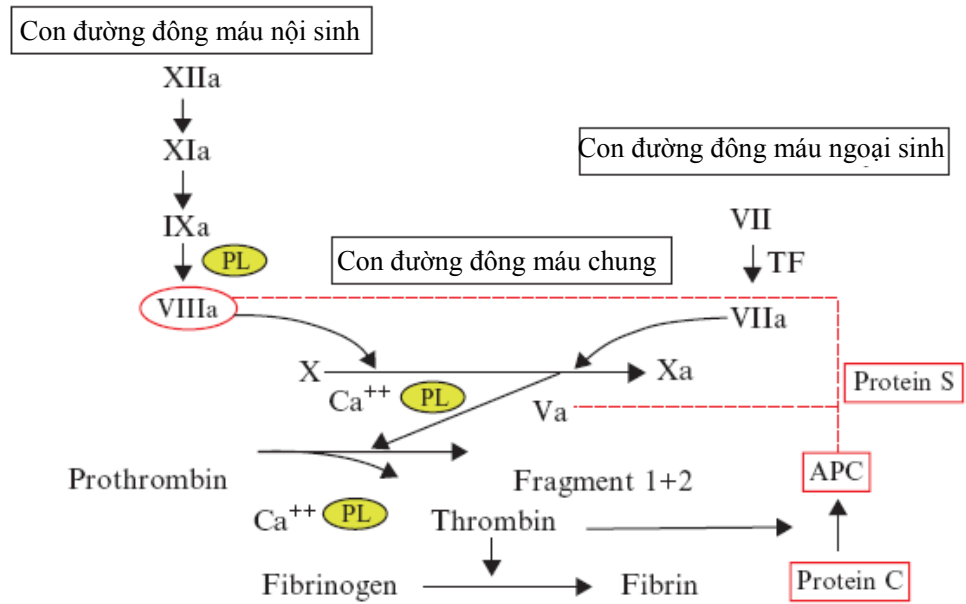
Dưới đây là một số các cơ chế đã được công nhận, còn rất nhiều nghiên cứu vẫn đang tiến hành để làm rõ bệnh học của hội chứng kháng phospholipid trong sản khoa. Một thực nghiệm cho thấy, khi lấy huyết tương có kháng thể kháng phospholipid của những bà mẹ sảy thai liên tiếp tiêm vào ổ bụng của chuột thí nghiệm đang mang thai có thể gây nên hỏng thai. Từ đó, kháng thể kháng phospholipid được coi là nguyên nhân dẫn đến sảy thai [40],[45]. Đầu tiên, người ta nghĩ kháng thể kháng phospholipid sẽ dẫn tới tắc mạch trong tuần hoàn tử cung rau, vì thế gây nên các biến chứng sản khoa. Hiện tượng tắc mạch này xảy ra do nhiều cách khác nhau: ví dụ: kháng thể phospholipid làm giảm yếu tố annexin V liên quan đến gai rau, từ đó dẫn đến tắc mạch ở nhung mao bánh rau [46].

Kháng thể kháng β 2glycoprotein (anti apolipo H) là một phân nhóm của kháng thể kháng cardiolipin, gắn với apolipo H ức chế protein C. Protein C là một Glycoprotein có chức năng điều hoà con đường đông máu chung như làm giáng hoá yếu tố Va và VIII a. Hai yếu tố này cần thiết cho quá trình chuyển prothrombin thành thrombin. Vậy, kháng thể β 2 glycoprotein ức chế protein C, làm Va và VIIa không được giáng hoá thúc đẩy quá trình đông máu. Kháng thể lupus antithrombin gắn với prothrombin làm tăng khả năng phân cắt của prothrombin để chuyển thành thrombin vì vậy làm tăng nguy cơ đông máu [47].

Trong hội chứng kháng phospholipid, người ta còn tìm thấy kháng thể gắn với protein S, protein S này là đồng yếu tố với protein C. Vì vậy, kháng thể kháng protein S này sẽ gián tiếp làm giảm hiệu ứng của protein C, hậu quả là dẫn tới tăng đông máu.

Cuối cùng là yếu tố annexin A5 vốn có vai trò tạo một lớp che chắn các phân tử phospholipid mang điện tích âm và do vậy làm giảm vai trò của phospholipid tham gia vào quá trình đông máu. Trong hội chứng kháng phospholipid, kháng thể kháng annexin A5 làm giảm vai trò của annexin A5, làm phospholipid mang điện tích âm được bộc lộ ra do vậy làm tăng quá trình đông máu [48],[49],[50].

Tóm lại, các kháng thể kháng phospholipid theo nhiều con đường dẫn tới tình trạng tắc các mạch máu trong bánh rau. Khi thai nhỏ, bánh rau càng nhỏ, các động mạch tử cung càng nhỏ, sự hình thành huyết khối càng gây ảnh hưởng lớn đối với thai, làm giảm sự nuôi dưỡng của thai và làm thai chết. Chính vì vậy mà hội chứng kháng phospholipid thường gây chết phôi, thai, đỉnh điểm là ở quý I của thai kỳ [39].



Chú thích: PL: phospholipid

Sơ đồ 1.1. Môi liên quan của phospholipid và con đường đông máu [51]

Tuy nhiên, không phải trường hợp nào cũng quan sát thấy bánh rau cũng bị tắc mạch hoặc thiếu máu vì vậy cơ chế tắc mạch dẫn tới các biến chứng sản khoa trong hội chứng kháng phospholipid không phải là cơ chế duy nhất. Nhiều thực nghiệm đã chỉ ra rằng có những yếu tố phụ trợ khác cũng dẫn đến các biến chứng sản khoa [52],[53]. Quá trình hoạt hoá bổ thể là một phần quan trọng dẫn tới các biến chứng này [54],[55]. Ngoài ra, các kháng thể kháng phospholipid cũng tác động trực tiếp lên bánh rau của người, làm giảm độ bám, độ phân chia, sự hình thành của gai rau, giảm sản xuất hCG của bánh rau [56],[57].

Theo một nghiên cứu của Loncar D, tỷ lệ tìm thấy kháng thể kháng phospholipid ở phụ nữ có thai bình thường là 0,3%. Một câu hỏi được đặt ra, tại sao ở những thai phụ này, các kháng thể kháng phospholipid lại không dẫn tới những bệnh cảnh trầm trọng. Y văn thế giới nhắc đến một số yếu tố có khả năng làm bùng phát lên các biểu hiện bệnh lý của hội chứng APS. Các yếu tố

này được gọi là những “second hit” (cú hích thứ 2) ví dụ như hút thuốc lá, bệnh tim mạch, nằm lâu, hoặc quá trình mang thai, dùng thuốc tránh thai, tăng lipid máu... [58].

1.2.3. Đối tượng xét nghiệm

1.2.3.1. Sự xuất hiện kháng thể kháng phospholipid một cách thoáng qua

Theo nghiên cứu của Vila P tiến hành ngẫu nhiên trên 522 người cho máu khoẻ mạnh, người ta thấy tỷ lệ xuất hiện IgG và IgM của kháng thể kháng cardiolipin là 6,5% và 9,4% khi thử lần đầu [59]. Mặc dù sự xuất hiện kháng thể aCL ở người bình thường là tương đối hiếm. Xét nghiệm lần 2 sau 9 tháng, tỷ lệ người còn dương tính còn lại là 1,4% và 1,3%. Như vậy, ở người bình thường, kháng thể kháng phospholipid cũng có thể xuất hiện thoáng qua. Ngoài ra, kháng thể kháng phospholipid còn xuất hiện, tăng lên trong những trường hợp nhiễm trùng sau:

Do vi khuẩn: nhiễm trùng máu, leptospirose, giang mai, lao, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

Do virus: viêm gan A B C, HIV, cytomegalo.

Do ký sinh trùng: sốt rét [60],[61].

Loại kháng thể sinh ra trong một quá trình bệnh lý nhiễm trùng nào đó như giang mai, Lyme... là loại giống như kháng thể kháng phospholipid thật có khả năng chống lại một phần phospholipid điện tích âm (phospholipid anion) nhưng không phải là loại kháng thể kháng phospholipid tự miễn.

Các kháng thể kháng phospholipid trong những trường hợp này sẽ biến mất sau 12 tuần và không dẫn tới các biến chứng hay gặp của hội chứng kháng phospholipid [47].

Một số thuốc cũng làm tăng kháng thể phospholipid: chlorpromazine, phenytoin, hydralazine, procainamide, quinidine, thuốc tránh thai, propranolol [60], [62].

Tăng kháng thể phospholipid còn gặp trong trường hợp ung thư phổi, ruột, cổ tử cung, tiền liệt tuyến, thận, buồng trứng, vú, xương, ung thư máu Hodgkin.... [60]. Các kháng thể dương tính do thuốc và sau nhiễm trùng chủ yếu là loại IgM của kháng thể kháng cardiolipin.

1.2.3.2. Đối tượng cần xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid trong sản khoa

Chính vì kháng thể kháng phospholipid có thể xuất hiện một cách thoáng qua và tồn tại trong một thời gian ngắn dưới 12 tuần nên không nên xét nghiệm hàng loạt. Đối với bệnh nhân sản khoa, chỉ trong trường hợp sau mới nên thử xét nghiệm kháng phospholipid:

- Sảy thai liên tiếp sớm từ 2, 3 lần trở lên.
- Tiền sản giật xuất hiện sớm nặng, lặp lại, thai chậm phát triển, thiếu ối không rõ nguyên nhân.
- Sảy thai, thai chết lưu muộn không rõ nguyên nhân.

1.2.4. Thời điểm xét nghiệm

Theo Bick RL, thời điểm làm xét nghiệm tìm kháng thể là rất quan trọng. Nên tiến hành tìm kháng thể kháng phospholipid trong khi đang có tình trạng đông máu. Kháng thể kháng phospholipid có thể tồn tại sau các đợt tắc mạch do hoạt động của các tế bào nội mạch, hoặc sự xuất hiện của các kháng nguyên kín [39].

Chính vì vậy, có thể thử kháng thể này sau 6 tuần hoặc 3 tháng kể từ khi có hiện tượng tắc mạch hoặc các biến chứng sản khoa [37].

Nhưng theo D' Cruz, kháng thể phospholipid có thể tồn tại nhiều năm trước khi biểu hiện các bệnh lý tự miễn có liên quan đến hội chứng kháng phospholipid. Nghiên cứu này cho thấy các rối loạn miễn dịch, dẫn tới sự hình thành kháng thể, xuất hiện sớm trước hàng năm so với các biểu hiện lâm sàng [37].

Theo Stray-Pedersen, trong sản khoa, thời điểm tốt nhất để làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid là trước khi có thai [8]. Trước khi có thai, người phụ nữ có hội chứng kháng phospholipid cần được đánh giá kỹ về tiền sử nội và sản khoa, đánh giá hàm lượng của kháng thể aPL trong máu [43].

Ngoài việc tìm các kháng thể kháng phospholipid, có thể thấy rất nhiều bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid có thời gian APTT (thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá) kéo dài, khi thời gian APTT kéo dài phải thử xét nghiệm tìm kháng thể Lupus anti coagulant [47].

1.2.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Hiện nay thế giới áp dụng tiêu chuẩn Sydney 2006 trong chẩn đoán APS) [8].

1.2.5.1. Tiêu chuẩn lâm sàng

- Tắc mạch: Một hoặc nhiều lần tắc động, tĩnh mạch hoặc mạch nhỏ ở bất kỳ cơ quan tổ chức nào. Tắc mạch phải được chẩn đoán bằng mô bệnh học và không có biểu hiện của phản ứng viêm trên thành mạch.

- Các biến chứng sản khoa

(a) Có một hoặc nhiều lần thai hơn 10 tuần, có hình thể bình thường chết lưu hoặc sảy. Hình thể bình thường có thể quan sát trực tiếp hoặc dựa vào siêu âm.

(b) Một hoặc nhiều lần đẻ non trước 34 tuần, thai có hình thể bình thường, do các nguyên nhân sau: sản giật, tiền sản giật nặng, bánh rau có dấu hiệu kém phát triển.

(c) Có từ 3 lần sảy thai liên tiếp trở lên, tuổi thai đến 10 tuần, loại trừ những trường hợp bất thường về giải phẫu hoặc nội tiết của mẹ, bất thường nhiễm sắc thể của bố mẹ.

1.2.5.2. Tiêu chuẩn xét nghiệm

- Kháng thể lupus anticoagulant có trong huyết tương.
- IgG và/ hoặc IgM của kháng thể kháng cardiolipin trong huyết thanh hoặc trong huyết tương với nồng độ trung bình hoặc cao (>40GPL hoặc 40 MPL, hoặc trên đường bách phân vị 99).
- IgG và/ hoặc IgM của kháng thể β 2 Glycoprotein-I trong huyết thanh hoặc huyết tương trên đường bách phân vị 99.

Tất cả các kháng thể này đều phải tồn tại ở ít nhất 2 lần cách nhau ít nhất 12 tuần [8].

Chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid khi có ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn xét nghiệm.

Một số đặc điểm riêng của hội chứng kháng phospholipid trong sản khoa áp dụng trong nghiên cứu:

Trong quần thể chung, thai thường hỏng hoặc sảy trước 9 tuần, nhưng ở trong quần thể người có kháng thể kháng phospholipid thì thai thường sảy hoặc chết lưu đến tận 10 tuần. Theo Rai, kháng thể kháng phospholipid không tác động vào giai đoạn sớm thai làm tổ mà chỉ tác động vào giai đoạn sau khi gai rau bắt đầu cắm sâu và hình thành bánh rau tương đối rõ [8],[63]. Đây chính là lí do mà vì sao tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid lại lựa chọn sảy thai liên tiếp dưới 10 tuần.

Tuy nhiên trên lâm sàng, bệnh nhân thường nghĩ là mình sảy thai hoặc thai hỏng lúc 10-12 tuần khi bệnh nhân mới thấy các dấu hiệu ra máu hoặc đau bụng. Trong khi thai đã chết từ trước đó vài tuần [8],[43].

Riêng trong bệnh lý sảy thai liên tiếp nói riêng và bệnh lý sản khoa nói chung, hai kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể lupus anticoagulant có vai trò quan trọng nhất. Hai kháng thể phospholipid này được gọi là kháng thể kháng phospholipid sản khoa [64].

Những kháng thể kháng phospholipid khác như kháng thể kháng $\beta 2$ glycoprotein I và các kháng thể khác còn đang được tiếp tục nghiên cứu, không phải là xét nghiệm bắt buộc [39],[42],[43],[44]. Nên trong nghiên cứu này, hai kháng thể lupus anticoagulant và kháng thể kháng cardiolipin sẽ được khảo sát đầu tiên.

1.3. Một số nghiên cứu trong nước về sảy thai liên tiếp và hội chứng kháng phospholipid

Từ năm 2009, các bệnh viện lớn của Hà Nội triển khai các xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid, mở ra một cơ hội điều trị mới cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp.

- Lê Thị Phương Lan có 2 nghiên cứu về hội chứng kháng phospholipid và sảy thai liên tiếp. Trong nghiên cứu thứ nhất tiến hành trên 144 bệnh nhân tiền sử sảy thai liên tiếp từ 2 lần trở lên. Các bệnh nhân được thử kháng thể kháng phospholipids sau: kháng thể kháng cardiolipin IgG và IgM, $\beta 2$ Glycoprotein I loại IgG và IgM và một loại kháng thể kháng phospholipid aPL nhưng không nêu rõ được bản chất và tên gọi chính thức của loại kháng thể này. Tỷ lệ bệnh nhân dương tính với 1 trong 3 kháng thể này trong quần thể nghiên cứu rất cao chiếm 56% (80 bệnh nhân). Tuy nhiên, các bệnh nhân này đa phần chỉ xét nghiệm 1 lần dương tính, 50/80 bệnh nhân không thử lại

kháng thể lần 2 [65].... Việc không xét nghiệm lần 2 sẽ dẫn tới không loại bỏ được những trường hợp dương tính thoáng qua, dẫn tới việc tính tỷ lệ APS trong sảy thai liên tiếp cao hơn rất nhiều so với thực tế.

Nghiên cứu thứ hai tiến hành năm 2013 báo cáo về 7 trường hợp thai chậm phát triển trong tử cung trên 51 bệnh nhân (13,7%) có tiền sử sảy thai liên tiếp dương tính với kháng thể kháng phospholipid. Trong nghiên cứu này tác giả đã khảo sát thêm kháng thể lupus anticoagulant, trong các bệnh nhân dương tính với lupus anticoagulant không có bệnh nhân nào bị thai chậm phát triển.

Tất cả các bệnh nhân dương tính đều được điều trị heparin và aspirin liều thấp đến 12 tuần, sau đó trong quá trình theo dõi khi phát hiện được tình trạng thai chậm phát triển thì mới tiếp tục sử dụng heparin và aspirin [66]. Quá trình điều trị dừng ở 12 tuần, không áp dụng khuyến cáo, phác đồ của thế giới.

- Nghiên cứu tiên cứu của nhóm tác giả Cung Thị Thu Thủy, Lê Thị Anh Đào, Trần Thị Thu Hạnh trên 303 bệnh nhân sảy thai liên tiếp đã đưa ra được tỷ lệ những bất thường nhiễm sắc thể, bất thường tử cung và tỷ lệ dương tính với kháng thể cardiolipin tương ứng là 4,6%, 3,5% và 29,9%. Nghiên cứu trên là một nghiên cứu mô tả cắt ngang nên cũng vẫn chưa đưa ra được tỷ lệ dương tính ở lần xét nghiệm thứ hai của kháng thể kháng cardiolipin. Tại thời điểm tiến hành nghiên cứu, xét nghiệm phát hiện kháng thể lupus anticoagulant chưa được triển khai tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương [67].

Một đóng góp quan trọng của nghiên cứu này là xây dựng được mốc giá trị dương tính trung bình và cao của kháng thể kháng cardiolipin. Dựa trên 274 giá trị của kháng thể kháng cardiolipin được định lượng, sử dụng thuật toán thống kê, tác giả đã tính được giá trị dương tính trung bình (tương đương với đường percentile 50) và cao (tương đương đường percentile 95) của IgG và IgM cardiolipin tương ứng như sau: 18,4 và 34 ; 10,9 và 22,25 đơn vị GPL và MPL [68].

Bảng 1.2: Giá trị dương tính trung bình và cao của kháng thể kháng cardiolipin

Ngưỡng Percentile	Giá trị IgG (UI/l)	Giá trị IgM (UI/l)
25 th	16,95	9,60
50 th	18,40	10,90
75 th	27,80	13,75
85 th	33,00	17,75
90 th	33,10	19,50
95 th	34,00	22,25

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán Sydney 2006, tỷ lệ dương tính của kháng thể kháng cardiolipin ở mức độ trung bình và cao trong quần thể nghiên cứu này chỉ là 15% [68].

1.4. Một số thuốc chống đông

1.4.1. Heparin

1.4.1.1. Tác dụng

- Chống đông máu
- Chống đông vón tiểu cầu do kích thích tổng hợp và bài tiết yếu tố hoạt hoá plasmin tổ chức (t-PA).

1.4.1.2. Cơ chế chống đông máu

Bình thường antithrombin III trong huyết tương phản ứng chậm chạp với thrombin và các yếu tố đông máu IX, X, XI, XII đã hoạt hóa làm mất tác dụng của các yếu tố này. Khi có mặt heparin, heparin tạo phức với antithrombin III. Phức hợp heparin - antithrombin III thúc đẩy nhanh phản ứng giữa

antithrombin và thrombin; antithrombin với các yếu tố IX, X, XI và XII. Hậu quả các yếu tố chống đông đã đạt hoạt hóa mất hiệu lực nhanh, mất khả năng chuyển fibrinogen thành fibrin. Nhờ tích điện âm do có chứa các gốc sulfat nên heparin đã làm biến dạng thrombin và prothrombin làm chúng dễ dàng tạo phức với antithrombin.

1.4.1.3. Dược động học

Heparin không hấp thu qua đường uống và bị phân hủy ở đường tiêu hóa. Đường dùng: Tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, không tiêm bắp. Heparin bị heparinase phá hủy và thải trừ nhanh. Sau khi tiêm 1 giờ, 30-50% được thải qua nước tiểu, không đi qua rau thai. Tăng tác dụng chống đông khi phối hợp với aspirin.

1.4.1.4. Tác dụng không mong muốn

Chảy máu, giảm tiểu cầu, triệu chứng này thường xuất hiện sau khi tiêm heparin 7 -14 ngày và hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Dị ứng, nhức đầu, nôn, gây nốt đau, hoại tử gân nếu tiêm dưới da dài ngày. Dùng kéo dài với liều trên 15000 đơn vị/ngày gây loãng xương.

Tăng enzym aspartate aminotransferase và alanine aminotransferase (AST và ALT).

1.4.1.5. Chống chỉ định

Tạng ưa chảy máu; loét dạ dày - tá tràng tiến triển; vết thương.

Giảm chức năng gan, thận; cơ thể suy nhược, viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng, lao tiến triển.

Khi quá liều phải ngừng heparin ngay và tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat để trung hòa với tốc độ 50 đơn vị/phút.

Hiện có heparin trọng lượng phân tử thấp tác dụng sinh học, chỉ định, chống chỉ định và tai biến gần giống heparin nguồn gốc tự nhiên. Tuy nhiên,

có tác dụng đối kháng yếu tố X hoạt hóa (Xa) mạnh và thời gian tác dụng dài hơn heparin thông thường. Do vậy, chỉ cần tiêm dưới da một lần/ngày [69].

Cơ chế sử dụng heparin để điều trị tắc mạch do hội chứng kháng phospholipid:

Ngoài tác dụng chống đông do heparin gắn vào các kháng thể kháng phospholipid làm bất hoạt chúng. Thực nghiệm trên chuột cho thấy là heparin có thể ngăn ngừa được hỏng thai do ức chế quá trình hoạt hoá bề mặt. Ngoài ra, heparin còn ức chế hoạt động của tiểu cầu. Tuy nhiên chưa có một nghiên cứu nào thấy được nồng độ của kháng thể kháng phospholipid, ví dụ aCL giảm đi sau khi điều trị heparin [8].

Sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp ngoài những ưu điểm như đã nói ở trên, còn không có sự trùng chéo giữa tác động chống đông (anticoagulant effect) và chống tạo cục máu đông (antithrombotic effect) nên không dẫn tới tình trạng chảy máu. Việc theo dõi khi sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp cũng đơn giản hơn. Chính vì vậy, heparin trọng lượng phân tử thấp là thuốc nên sử dụng trong điều trị APS sản khoa.

1.4.2. Aspirin (acid acetylsalicylic)

1.4.2.1. Cơ chế tác dụng

Ngoài tác dụng hạ sốt, giảm viêm, chống đau, thuốc còn có tác dụng chống đông vón tiểu cầu.

Dùng liều thấp 10mg/kg cân nặng cách quãng 48 giờ aspirin ức chế 90% cyclooxygenase của tiểu cầu giảm tổng hợp thromboxan A₂, rất ít ảnh hưởng đến cyclooxygenase của nội mô mao mạch nên ảnh hưởng không đáng kể đến sự tổng hợp của prostacyclin I-2. Do vậy tác dụng chống kết dính tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu ở liều này là tối đa.

Ngoài ức chế cyclooxygenase ở tiểu cầu, aspirin còn làm ổn định màng tiểu cầu, hạn chế sự giải phóng ADP và phospholipid nên giảm sự kết dính tiểu cầu và tăng thời gian chảy máu.

Trong điều trị sảy thai liên tiếp, aspirin liều thấp ngoài tác dụng chống đông vón tiểu cầu còn thúc đẩy quá trình sản xuất Interleukin 3 của bạch cầu, chất này có vai trò làm gai rau phát triển và sản xuất ra hormone [41],[70].

1.4.2.2. Dược động học

Ở pH của dạ dày, các dẫn xuất salicylic ít bị ion hóa cho nên dễ khuếch tán qua màng, được hấp thụ tương đối nhanh vào máu rồi bị thủy phân thành acid salicylic khoảng 50-80% gắn với protein huyết tương, bị chuyển hóa ở gan thời gian bán thải khoảng 6 giờ. Thải trừ qua nước tiểu 50% trong 24 giờ đầu dưới dạng tự do, glycuco-hợp, acid salicylic và acid gentisic. Nếu pH của nước tiểu kiềm (base), thải trừ salicylic tăng.

1.4.2.3. Chỉ định

Dùng aspirin trong phòng và điều trị huyết khối động mạch- tĩnh mạch.

1.4.2.4. Chống chỉ định

Quá mẫn với dẫn xuất salicylate và thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAID). Bệnh nhân ưa chảy máu, nguy cơ xuất huyết, giảm tiểu cầu.

Loét dạ dày tá tràng tiến triển. Tiền sử bệnh hen, suy tim vừa và nặng, suy gan, suy thận, 3 tháng cuối thai kỳ.

1.4.2.5. Liều lượng

Dự phòng đông máu: người lớn 81 mg - 325 mg/ngày. Dùng hàng ngày hoặc cách ngày [69].

1.5. Điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid

Theo Graham Hughes, việc phát hiện ra hội chứng kháng phospholipid và cơ chế hình thành huyết khối tại các mạch máu bánh rau đã làm thay đổi

kết quả điều trị của bệnh lý sảy thai liên tiếp. Hai mươi năm trước, tỷ lệ điều trị thành công chiếm 15%, còn hiện tại tỷ lệ này là 90% [71]. Trên thế giới, để điều trị các trường hợp sảy thai liên tiếp có liên quan đến hội chứng kháng phospholipid có những cách điều trị chính sau:

Cách thứ nhất: Phương pháp điều trị tập trung vào giảm sản xuất kháng thể, chủ yếu bằng sử dụng corticoid và immunoglobulin đường tĩnh mạch.

Cách thứ 2: Điều trị dùng các thuốc chống đông chủ yếu là aspirin và heparin để phòng tắc mạch xảy ra tại tuần hoàn tử cung rau [8].

1.5.1. Điều trị giảm sản xuất kháng thể

1.5.1.1. Điều trị bằng corticoid

Glucocorticoide có một số tác dụng chống viêm quan trọng, ức chế hoạt động của các tế bào NK (natural killer). Tuy nhiên vai trò của loại thuốc này trong phòng sảy thai liên tiếp còn chưa được khẳng định [72].

Một nghiên cứu trên tạp chí New England journal of Medecine tiến hành điều trị bằng prednisolon phối hợp với aspirin cho 202 trường hợp sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid. Khi so sánh về hiệu quả điều trị và tác dụng phụ giữa 2 nhóm có điều trị và không điều trị gì (sử dụng placebo) kết quả cho thấy tỷ lệ thai đẻ ra sống ngang nhau là 66 (65%) ở nhóm điều trị và 57 (56%) ở nhóm không điều trị $p=0,19$. Trong khi nhóm điều trị có số con đẻ non nhiều hơn nhóm không điều trị 62% so với 12% $p<0,001$. Tác dụng phụ như tăng huyết áp của 2 nhóm điều trị là 13% không điều trị là 5% $p=0,005$, tình trạng tiểu đường ở nhóm điều trị là 15% và nhóm không điều trị là 5% $p=0,02$. Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân sảy thai liên tiếp có các tự kháng thể trong máu nếu được điều trị bằng prednisolon và aspirin thì không làm tăng tỷ lệ thai sống đồng thời gây tăng nguy cơ đẻ non [73].

Một nghiên cứu gộp dựa trên các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh kết quả điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid bằng corticoids với điều trị bằng aspirin đơn thuần hoặc aspirin phối hợp với heparin. Kết quả cho thấy cách điều trị bằng corticoids cho kết quả thai sống không cao hơn (RR 1, 17, 95% CI 0,47-2,93). Điều trị corticoid còn liên quan đến nhiều biến chứng của mẹ và thai hơn [74]. Sử dụng glycocorticoid có nhiều tác dụng phụ như loãng xương, tiểu đường, đờ non vỡ ối non.... Ngoài ra nghiên cứu cho thấy, chỉ cần một liều nhỏ heparin cũng cho kết quả tốt ngang một liều cao corticoid, nên phương pháp điều trị này đã được thay thế hoàn toàn bằng phác đồ phối hợp giữa heparin và aspirin.

1.5.1.2. Điều trị bằng immunoglobulin (IVIG)

Nghiên cứu của Dendrinos S cho thấy hiệu quả thấp hơn phác đồ heparin trọng lượng phân tử thấp phối hợp với aspirin liều thấp, tỷ lệ thai đủ tháng tương ứng là 39,5% và 72,5% với $p = 0,003$ [71]. Một nghiên cứu khác có đối chứng so sánh tác dụng điều trị của heparin trọng lượng phân tử thấp và aspirin với IVIg trên nhóm bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc hội chứng kháng phospholipid. Kết quả cho thấy tỷ lệ thai sống của nhóm điều trị heparin trọng lượng phân tử thấp phối hợp với aspirin cho kết quả thai sống cao hơn nhóm điều trị bằng IVIg (RR 2,28, 95% CI 0,84-6,4) [75]. Ngoài ra giá thành điều trị immunoglobulin cao hơn nhiều so với điều trị bằng các thuốc chống đông. Chính vì vậy, hiện nay để điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid chủ yếu áp dụng phương pháp điều trị thứ 2.

1.5.2. Điều trị bằng thuốc chống đông (điều trị triệu chứng)

Phương pháp điều trị thứ 2 tác động lên triệu chứng của bệnh. Các kháng thể kháng phospholipid dẫn đến đông máu, các thuốc điều trị theo phương pháp thứ 2 tác động nhằm chống đông máu.

Các thuốc chống đông máu có nhiều loại.

1.5.2.1. Warfarin

Warfarin có vai trò trong giảm quá trình đông máu nhưng không có tác dụng ức chế hoạt hóa bổ thể nên hiệu quả không tốt bằng heparin trong điều trị chống đông. Hơn nữa, trong khi có thai sử dụng warfarin có thể gây quái thai vì warfarin qua được hàng rau thai. Vì vậy, warfarin không được áp dụng để điều trị trong sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid.

Một khuyến cáo được đăng tải trên tạp chí JAMA năm 2006 chỉ ra rằng phải dừng điều trị warfarin trước 6 tuần tuổi thai và ngay lập tức chuyển sang điều trị bằng heparin [75].

1.5.2.2. Điều trị bằng aspirin liều thấp (50 mg-100 mg)

Theo Balash 1993, Caroma 2001 và Le Thi Huong 2001 dùng aspirin liều thấp để điều trị sảy thai liên tiếp mắc APS tỷ lệ thai sinh sống cao hơn 70%. Và theo Ruiz-Irastorza 2001, điều trị liều cao aspirin cũng không cho kết quả tốt hơn liều thấp, trong khi tác dụng phụ thì liên quan rõ rệt với liều lượng thuốc [8].

Để khẳng định thêm về sự an toàn khi sử dụng aspirin liều thấp, có nghiên cứu của Ginsberg và Hirsh 1998, các tác dụng phụ cho mẹ và con chỉ xảy ra khi sử dụng liều > 150mg/ ngày. Ngược lại liều thấp dưới 150mg/ ngày an toàn cho cả mẹ và con [8]. Điều trị aspirin dừng vào lúc 34 tuần để quá trình đóng ống động mạch của thai nhi được diễn ra bình thường [76].

Tuy nhiên theo tác giả Cowchock và Reece sử dụng aspirin liều thấp không liên quan đến tình trạng đóng sớm ống động mạch hoặc không làm tăng đáng kể quá trình chảy máu sau đẻ nên có thể dùng điều trị aspirin muộn hơn, từ 7-10 ngày trước đẻ [77].

1.5.2.3. Điều trị phối hợp aspirin và heparin

Một nghiên cứu của Kutteh năm 1996 tiến hành trên 50 bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid chia thành 2 nhóm điều trị aspirin liều thấp

đơn thuần hoặc aspirin phối hợp với heparin. Bệnh nhân điều trị bằng heparin phối hợp với aspirin đạt tỷ lệ thai sống cao hơn 80% so với tỷ lệ 44% của nhóm điều trị aspirin đơn thuần.

Nghiên cứu của Rai và cộng sự năm 1997 cho thấy khi điều trị bằng heparin 10.000 đơn vị/ngày phối hợp với aspirin liều thấp tỷ lệ thai sống là 77% [78].

Sử dụng hai nghiên cứu trên kết hợp lại thành một phân tích gộp cho thấy điều trị phối hợp giữa aspirin liều thấp và heparin trọng lượng phân tử thấp có tỷ lệ thai sống cao hơn điều trị aspirin đơn thuần với OR=2,63 95% CI 1,46-4,75.

Một nghiên cứu của Iraq tiến hành trên 141 bệnh nhân sảy thai sớm liên tiếp 2 lần, chia 2 nhóm điều trị: nhóm I aspirin liều thấp đơn thuần và nhóm II phối hợp aspirin với heparin trọng lượng phân tử thấp (bemiparin). Kết quả cho thấy tỷ lệ thai đẻ ra sống nhóm I 72,13%, nhóm II là 86,25%. Cân nặng trung bình trẻ sơ sinh nhóm I nhỏ hơn đáng kể so với nhóm II [79].

Một nghiên cứu gộp của Hy Lạp năm 2010 dựa trên năm nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy phương pháp điều trị phối hợp heparin và aspirin liều thấp cho kết quả giảm tỷ lệ sảy thai 3 tháng đầu tốt hơn điều trị aspirin đơn thuần (tỷ suất chênh OR 0,39 95% CI 0,24-0,65). Tuy nhiên để cải thiện các biến chứng của thai kỳ ở quý II, III thì 2 phương pháp aspirin liều thấp đơn thuần hay phối hợp với heparin cho kết quả tương tự nhau [80].

Hiệp hội Sản Phụ Khoa Hoa Kỳ khuyến cáo nên điều trị phối hợp giữa aspirin liều thấp (81 mg mỗi ngày) và heparin (10000 đơn vị một ngày) [77].

Hội Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh cũng đưa ra khuyến cáo mức độ B cho điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid: nên phối hợp aspirin liều thấp và heparin để nâng cao tỷ lệ thai sống [81].

Áp dụng kết quả của các nghiên cứu và khuyến cáo trên, một phác đồ mới đã được xây dựng để điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid như sau:

(1) Aspirin 100mg/ ngày, bắt đầu từ khi thử thai dương tính.

(2) Heparin trọng lượng phân tử thấp Lovenox 20 mg/ngày, tiêm dưới da khi siêu âm thấy xuất hiện tim thai.

(3) Canxi viên 500 mg/ngày trong quá trình mang thai.

Thời gian điều trị đến hết 34 tuần [39],[82].

1.5.2.4. Đánh giá sự an toàn của heparin trọng lượng phân tử thấp trong sản khoa

Rất nhiều nghiên cứu chứng minh tính an toàn cũng như hiệu quả cao của heparin trọng lượng phân tử thấp trong điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid hay do các rối loạn đông máu bẩm sinh.

Hiệu quả: Nghiên cứu trên 486 người mẹ mang thai sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp cho thấy ở nhóm bà mẹ sảy thai liên tiếp có tỷ lệ thai sống là 83/93 thai kỳ (89%) và nhóm bà mẹ tiền sản giật đạt 28/28 thai kỳ an toàn (100%) [83].

An toàn: Một nghiên cứu tiến hành trên 2800 thai kỳ, sử dụng thuốc heparin trọng lượng phân tử thấp để điều trị dự phòng tắc tĩnh mạch sâu hoặc để điều trị sảy thai liên tiếp. Tỷ lệ tai biến chảy máu rất thấp dưới 2%, không có trường hợp nào giảm tiểu cầu do heparin. Các biểu hiện lâm sàng của loãng xương rất hiếm gặp và tỷ lệ thai sống là 85% và 96% tương ứng với 2 chỉ định điều trị [84]. Hai nghiên cứu tiến cứu của tác giả Backos và Carlin cho thấy tỷ lệ giảm mật độ xương đốt sống thắt lưng khi sử dụng heparin cũng ngang với sự giảm mật độ xương xuất hiện trong thời kỳ thai nghén một cách tự nhiên [85], [86].

Trong các trường hợp điều trị dự phòng đông máu, heparin liều thấp có tác dụng tốt hơn và an toàn hơn liều cao. Tỷ lệ đẻ đủ tháng lên tới 98% trong quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp có liên quan đến hội chứng kháng phospholipid. Điều trị heparin liều cao có thể dẫn tới tác dụng phụ chảy máu mức độ nhẹ ở mép bánh rau [40].

1.5.2.5. Theo dõi khi điều trị bằng heparin

Xét nghiệm cần làm khi điều trị heparin:

Sử dụng heparin cần theo dõi thời gian PTT hoặc nồng độ yếu tố Xa. Những bệnh nhân dương tính với lupus anticoagulant thường có thời gian PTT kéo dài bắt buộc phải theo dõi dựa vào yếu tố Xa.

Điều trị heparin trọng lượng phân tử thấp thì không phải theo dõi PTT vì heparin trọng lượng phân tử thấp không làm kéo dài thời gian PTT mà cần phải định lượng Xa [87].

Ngoài ra, còn phải theo dõi số lượng tiểu cầu trong công thức máu.

Thời gian dừng điều trị heparin trọng lượng phân tử thấp lúc 34 tuần để tránh chảy máu khi đẻ, tránh tạo máu tụ khi gây tê ngoài màng cứng trong cuộc đẻ. Aspirin có thể dùng vào lúc 34 tuần để ống động mạch có thể đóng được.

Theo dõi trong thai kỳ khi sử dụng heparin:

Theo hướng dẫn của Hiệp hội Sản Phụ Khoa Hoa Kỳ cần tiến hành những theo dõi đặc biệt sau:

- Tư vấn cho bệnh nhân nguy cơ đông máu, tiền sản giật và hiểu biết về liệu pháp điều trị heparin.

- Chức năng gan và thận: độ thanh thải creatinine, protein niệu, men gan.

- Định lượng tiểu cầu

- Phát hiện các dấu hiệu tiền sản giật

- Sau quý II, điện giải đồ 3-4 tuần /lần

- Doppler động mạch rốn hoặc monitoring tim thai thường xuyên khi nghi ngờ có thai chậm phát triển trong tử cung.

Đình chỉ thai nghén sớm khi có dấu hiệu thai chậm phát triển và tiền sản giật nặng để bảo vệ mẹ và thai [87].

1.5.2.6. Xử trí biến chứng

Tuân thủ đúng chỉ định và chống chỉ định của hai loại thuốc aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp, nguy cơ tai biến hầu như không có [83].

Những trường hợp điều trị thuốc chống đông mà có rối loạn xét nghiệm, đặc biệt là giảm tiểu cầu dưới 100.000 G/l sẽ phải ngừng điều trị 2 tuần và kiểm tra lại xét nghiệm này sau 2 tuần. Kết quả xét nghiệm máu trở về giới hạn bình thường thì có thể tiếp tục sử dụng thuốc chống đông.

Những trường hợp có xuất huyết bất thường khi đang điều trị thuốc chống đông ngoài việc dừng heparin và aspirin cần phải định lượng yếu tố anti Xa, tiểu cầu để xác định nguyên nhân chảy máu do tác dụng phụ của thuốc hay là một triệu chứng của sảy thai [69].

Sử dụng aspirin ở người có tiền sử loét hoặc viêm dạ dày có thể gây đau, loét dạ dày dẫn tới nôn ra máu.

Xử trí: ngừng aspirin và dùng các thuốc bọc niêm mạc dạ dày [70].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Cho mục tiêu 1:

- Có tiền sử sảy thai 2 lần liên tiếp trở lên, tuổi thai khi sảy dưới hoặc bằng 12 tuần [8]. Theo tiêu chuẩn Sydney 2006, nhóm sảy thai liên tiếp được lựa chọn có tuổi thai dưới 10 tuần, tuy nhiên trong thực tế sau 1-2 tuần thai ngừng phát triển thì các biểu hiện lâm sàng mới xuất hiện nên trong nghiên cứu này, tuổi thai sảy, lưu lựa chọn dưới hoặc bằng 12 tuần. (Tiền sử sảy thai trong nghiên cứu này bao gồm cả sảy thai sống và thai chết lưu).

- Bệnh nhân mới có thai (xét nghiệm HCG dương tính và siêu âm có hình ảnh túi ối trong tử cung).

- Các bệnh nhân đều được xét nghiệm tìm kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể lupus anticoagulant.

Cho mục tiêu 2:

Tất cả các bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn ở mục tiêu 1 dương tính với hoặc IgM của aCL và/hoặc IgG của aCL và/ hoặc LA sẽ được điều trị và theo dõi theo phác đồ của nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Cho mục tiêu 1:

- Những bệnh nhân đã có kết quả dương tính với kháng thể kháng phospholipid ở lần thử thứ nhất lại không xét nghiệm lần 2 sau 12 tuần.

- Những bệnh nhân sảy thai liên tiếp nhưng tất cả các lần sảy thai, hồng thai đều sau 12 tuần.

Cho mục tiêu 2

- Bao gồm các tiêu chuẩn loại trừ áp dụng cho mục tiêu 1.
- Những trường hợp điều trị không theo phác đồ của nghiên cứu (ví dụ đang điều trị đến 12 tuần hoặc 20 tuần tự ý dừng điều trị).
- Những trường hợp chống chỉ định không điều trị được bằng lovenox

2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được triển khai tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ 1/1/2012 đến 1/7/2014.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu cắt ngang (cross sectional study) để tính tỷ lệ% các bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS và các nguyên nhân khác.

- Phương pháp nghiên cứu thuần tập tiến cứu (prospective cohort study) sử dụng cho mục tiêu thứ 1: phân tích tiền sử sản khoa của bệnh nhân sảy thai liên tiếp và phân tích các đặc điểm của kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp.

- Phương pháp thử nghiệm lâm sàng (nghiên cứu can thiệp) không ngẫu nhiên không đối chứng (non randomized clinical trial) để đánh giá hiệu quả phương pháp điều trị phối hợp aspirin liều thấp và heparin trọng lượng phân tử thấp cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp, tương ứng với mục tiêu 2.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu cho 2 mục tiêu

2.2.2.1. Cỡ mẫu cho mục tiêu 1

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{pq}{d^2}$$

n là cỡ mẫu nhỏ nhất phải đạt được cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp

Z là hệ số tin cậy, ở mức xác suất 95%, $Z=1,96$

p là tỷ lệ hội chứng kháng phospholipid trong sảy thai liên tiếp, $p=0,12$ theo Balasch J [10].

q là tỷ lệ không mắc hội chứng kháng phospholipid trong sảy thai liên tiếp, $q=1-p= 0,88$

d là độ chính xác mong muốn, $d= 0,04$

Thay số vào công thức, tính ra được $n = 254$

2.2.2.2. Cỡ mẫu cho mục tiêu 2

Công thức tính cỡ mẫu cho thử nghiệm lâm sàng không đối chứng được lựa chọn:

$$n = \frac{4(Z_{\alpha/2} + Z_b)^2}{(\ln OR)^2 p(1-p)} (*)$$

Trong đó:

α là sai lầm loại 1, $\alpha = 0,05$.

β là sai lầm loại 2, $\beta=0,20$ (power=0,80)

OR tỷ suất chênh mong muốn, $OR= 4$, $(\ln OR)^2= 1,92$ [4]

p là tỷ lệ mắc APS trong quần thể sảy thai liên tiếp, $p= 0,12$ theo Balasch J [10].

*Huley SB, Cumming SR, Browner WS. (2013). Designing clinical research. Nhà xuất bản Lippincott Williams & Wilkins 4th

Thay vào công thức ta có $n= 154$.

Từ kết quả của 2 công thức tính cỡ mẫu trên, nghiên cứu sẽ lựa chọn cỡ mẫu lớn là 254 để đáp ứng cả 2 mục tiêu nghiên cứu đã đề ra.

2.2.3. Cách tiến hành nghiên cứu đối với bệnh nhân

Để đảm bảo tính khoa học của đề tài, nghiên cứu áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán cập nhật nhất, được các nhà khoa học thế giới nhất trí thông qua trong hội nghị về hội chứng kháng phospholipid tại Sydney năm 2006, đặc biệt là tiêu chí cận lâm sàng: kháng thể kháng phospholipid phải dương tính ít nhất 2 lần, cách nhau ít nhất 12 tuần mới được coi là có kháng thể kháng phospholipid thực sự trong máu.

Thông tin được thu thập thông qua việc hỏi bệnh, khám bệnh và xét nghiệm.

2.2.3.1. Hỏi bệnh:

Thông tin cá nhân, tiền sử sản khoa, tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa, dấu hiệu thai nghén hiện tại theo mẫu phiếu điều tra.

2.2.3.2. Khám bệnh:

Khám phụ khoa xác định tình trạng viêm nhiễm phụ khoa, xác định các bất thường giải phẫu tử cung nếu có.

Khám tim mạch phát hiện các bệnh lý liên quan.

2.2.3.3. Xét nghiệm

Nhiễm sắc đồ của 2 vợ chồng

Xét nghiệm HIV, HbsAg, TPHA, Rh của 2 vợ chồng

Xét nghiệm soi tươi, cấy dịch âm đạo, test nhanh Chlamydia.

Siêu âm đầu dò âm đạo xác định tình trạng thai và bất thường tử cung nếu có.

Xét nghiệm tìm kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant: được tiến hành tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Phụ Sản Trung ương như sau:

- a. Xét nghiệm định lượng kháng thể kháng cardiolipin

Sử dụng 2 ml máu tĩnh mạch xét nghiệm theo kỹ thuật ELISA (Enzym-Linked Immuno Sorbent Assay): để phát hiện kháng thể trong mẫu xét nghiệm. Hóa chất sử dụng tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Phụ Sản Trung ương của hãng IBL International, Đức. Theo đó, giá trị dương tính của IgM aCL được tính khi $> 7,5$ đơn vị MPL và IgG aCl > 14 đơn vị GPL.

b. Xét nghiệm định tính xác định kháng thể lupus anticoagulant

Sử dụng 2 ml máu tĩnh mạch.

Kỹ thuật xác định LA qua 3 bước: sàng lọc, trộn, khẳng định được thực hiện trên quy trình xét nghiệm đông máu pha lỏng trên máy xét nghiệm đông máu tự động IL ACL Top.

Kết quả: dương tính hoặc âm tính với kháng thể LA.

2.2.3.4. Mô hình nghiên cứu

Bước 1: Tìm các nguyên nhân sảy thai liên tiếp

- Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn của đề tài sẽ được làm xét nghiệm nhiễm sắc thể cho cả vợ - chồng, nếu kết quả bất thường sẽ được cho vào nhóm sảy thai liên tiếp do nguyên nhân bất thường nhiễm sắc thể. (Có thể sử dụng các kết quả nhiễm sắc thể có từ trước của bệnh nhân)

- Những bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc các bệnh lý nội tiết hoặc miễn dịch hoặc rối loạn đông máu sẽ được xếp vào nhóm sảy thai liên tiếp do rối loạn nội tiết, miễn dịch, đông máu.

- Tất cả bệnh nhân mới có thai sẽ được siêu âm đầu dò âm đạo để đánh giá tình trạng thai và phát hiện bất thường tử cung nếu có. Nếu kết quả siêu âm thấy có bất thường tử cung sẽ cho vào nhóm bất thường giải phẫu tử cung.

Bước 2: Tìm các kháng thể kháng phospholipid

Vì một bệnh nhân sảy thai liên tiếp có thể có nhiều loại nguyên nhân phối hợp nên tất cả bệnh nhân của nghiên cứu đều được thử xét nghiệm tìm

kháng thể kháng phospholipid dù có mắc các nguyên nhân khác. Có 2 loại kháng thể chính được xét nghiệm cùng lúc là kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể lupus anticoagulant [10]. Nếu kết quả âm tính với cả 2 kháng thể, thì bệnh nhân được cho vào nhóm sảy thai liên tiếp aPL âm tính (nhóm âm tính).

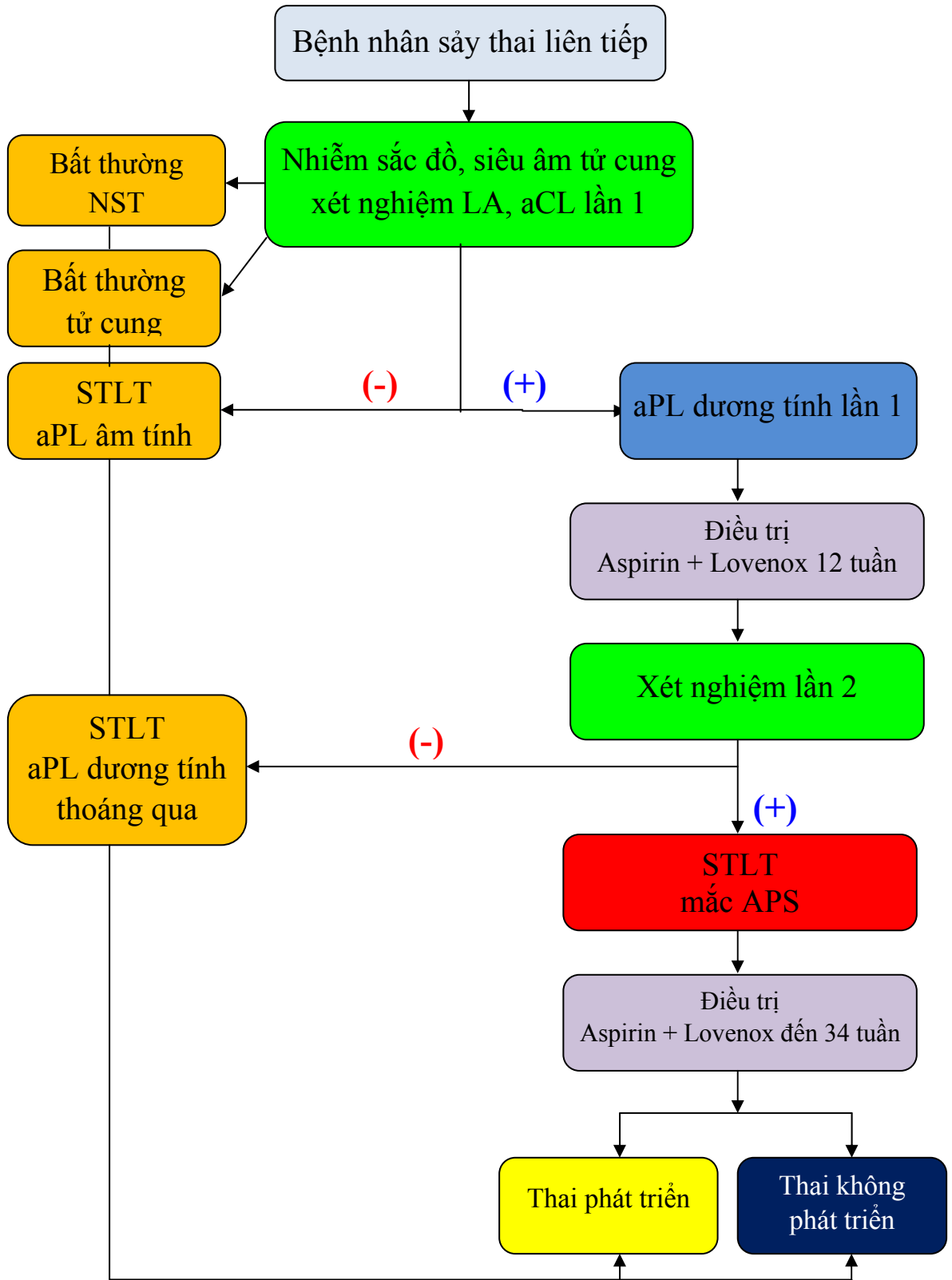
- Bước 3: Những bệnh nhân dương tính lần 1 với ít nhất 1 trong 2 kháng thể sẽ được điều trị bằng phác đồ aspirin liều thấp phối hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp.

- Bước 4: Sau ít nhất 12 tuần (kể từ lần xét nghiệm đầu tiên tìm kháng thể kháng phospholipid) thử lại xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid cho những bệnh nhân đã xét nghiệm dương tính ở lần 1.

- Các bệnh nhân xét nghiệm lần 1 dương tính và lần 2 âm tính là những bệnh nhân dương tính một lần (aPL dương tính 1 lần) với kháng thể kháng phospholipid, được coi là bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid thoáng qua và sẽ được ngừng điều trị thuốc chống đông. Nhóm aPL âm tính và aPL dương tính 1 lần gộp lại thành nhóm sảy thai liên tiếp không mắc APS.

- Những bệnh nhân dương tính 2 lần – bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS. Những bệnh nhân này sẽ điều trị bằng aspirin và heparin đến 34 tuần (aPL dương tính 2 lần).

Tất cả các bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng phospholipid 1 lần và 2 lần sẽ được theo dõi đến cuối thai kỳ và thời kỳ hậu sản để phát hiện và điều trị các biến chứng của hội chứng kháng phospholipid liên quan đến thai nghén nếu có.



Sơ đồ 2.1. Thiết kế nghiên cứu

2.2.4. Phác đồ điều trị áp dụng cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp tìm thấy kháng thể kháng phospholipid

1. Aspirin 100 mg/ ngày
2. Heparin trọng lượng phân tử thấp lovenox 20 mg/ngày, tiêm dưới da.
3. Canxi viên 500 mg/ngày.

Thời điểm điều trị bắt đầu từ khi siêu âm thấy hình ảnh túi ối trong buồng tử cung.

Thời gian điều trị: với nhóm dương tính 1 lần sau khi kết quả xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid âm tính sẽ dừng điều trị. Với nhóm bệnh nhân kháng thể kháng phospholipid dương tính 2 lần sẽ điều trị đến 34 tuần [39], [82].

2.2.5. Theo dõi điều trị

Bệnh nhân được điều trị ngoại trú tại khoa Khám bệnh - Bệnh viện Phụ Sản Trung ương: bao gồm khám, siêu âm và xét nghiệm máu nhằm theo dõi sự phát triển của thai và phát hiện các tác dụng không mong muốn, tai biến khi dùng thuốc chống đông.

Xét nghiệm máu bao gồm:

Công thức máu (số lượng tiểu cầu)

Đông máu cơ bản

Xét nghiệm làm hàng tuần trong 4 tuần đầu, sau đó hàng tháng đến kết thúc phác đồ điều trị thuốc chống đông [39], [82].

Chỉ định ngừng điều trị thuốc chống đông cho các trường hợp sau:

Những bệnh nhân có biểu hiện xuất huyết dưới da hay xuất huyết ở vị trí khác hoặc xét nghiệm có tình trạng tiểu cầu thấp <150 G/l sẽ được

ngừng điều trị các thuốc chống đông trong hai tuần và thử lại xét nghiệm nếu kết quả trở lại bình thường sẽ được điều trị tiếp tục bằng thuốc aspirin và heparin.

Nếu bệnh nhân có dấu hiệu đau bụng rát vùng thượng vị, ợ hơi, ợ chua nhiều có thể là tác dụng phụ của aspirin, sẽ ngừng uống aspirin và được sử dụng thuốc bọc niêm mạc dạ dày. Những trường hợp này sẽ không điều trị bằng aspirin nữa mà chỉ điều trị tiếp tục bằng lovenox.

Những bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý như thai chậm phát triển, thiếu ối, tiền sản giật, đẻ non ... sẽ được điều trị nội trú tại khoa Sản bệnh lý Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. Các bệnh nhân vẫn tiếp tục được điều trị bằng thuốc chống đông với liều điều trị lovenox 20 mg/ngày và aspirin 100mg/ngày và theo dõi sự phát triển của thai và tình trạng mẹ.

2.2.6. Phác đồ điều trị cho bệnh nhân tiền sử sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân

Kháng sinh loại β lactamin.

Các thuốc nội tiết progestin, hCG.

Các thuốc giảm co.

Bệnh nhân cũng được theo dõi và khám tại khoa Khám Bệnh bệnh viện Phụ Sản Trung ương 1 tháng/ lần.

2.2.7. Các yếu tố khảo sát trong nghiên cứu

Với mục tiêu 1:

- Tuổi bệnh nhân: phân chia nhóm tuổi theo tổ chức Y tế Thế giới, chia thành 4 nhóm chính: ≤ 19 ; 20 - 29; 30 - 39; ≥ 40 tuổi.

- Tiền sử sản khoa: PARA; tiền sử sảy bao gồm thời điểm sảy thai, số lần sảy thai; số con sống; tiền sử mắc các bệnh lý mạn của hội chứng kháng

phospholipid bao gồm thai chậm phát triển, thai lưu, tiền sản giật, thiếu ôi, tắc mạch sau đẻ.

- Tiền sử có các yếu tố khởi động hội chứng kháng phospholipid: hút thuốc, nằm lâu do phẫu thuật, các tình trạng tắc mạch đã có, tăng cholesteron máu, tăng huyết áp, dùng thuốc tránh thai.

- Tiền sử sử dụng thuốc trước khi có thai, trong khi có thai lần này: đặc biệt những thuốc như: phenothiazines, phenytoin, hydralazine, procainamid, quinidine, quinine, dilantin, amoxicillin, chlorothiazide, thuốc tránh thai đường uống, propranolol.

- Dấu hiệu viêm nhiễm sinh dục: Ra khí hư vàng xanh có mùi hôi hoặc quan sát thấy cổ tử cung viêm, lộ tuyến hoặc kết quả soi tươi hoặc cấy dịch âm đạo có kết quả bất thường.

- Kết quả siêu âm thai

- Làm xét nghiệm tìm đồng thời kháng thể lupus anticoagulant và định lượng IgG, IgM của kháng thể kháng cardiolipin cho tất cả bệnh nhân [42], [43]. Sau 12 tuần, các bệnh nhân có loại kháng thể dương tính sẽ được thử lần 2.

Với mục tiêu 2:

- Thai phát triển hay không phát triển ở cuối quý I.

- Thai sinh ra có sống hay không.

- Tuổi thai khi sinh ra, cân nặng, chỉ số Apgar.

- Thời gian điều trị tính theo tuần.

- Biểu hiện xuất huyết dưới da hoặc ra huyết âm đạo, xuất huyết vị trí khác.

- Biểu hiện đau thượng vị ợ hơi ợ chua.

- Xét nghiệm đông máu cơ bản: Prothrombin, Fibrinogen, APTT 1 tuần/lần trong 4 tuần đầu, sau đó 1 tháng/lần đến khi kết thúc điều trị.

- Xét nghiệm công thức máu: số lượng tiểu cầu 1 tuần/ lần trong 4tuanaanf đầu và 1 tháng /lần sau đó.

- Thời điểm xuất hiện các rối loạn xét nghiệm.

- Thời điểm xuất hiện các dấu hiệu xuất huyết bất thường hay viêm loét dạ dày.

- Các biến chứng của quý III: thai chậm phát triển, thiếu ối, sinh non, tiền sản giật....

Ngoài ra còn có các thăm dò để xác định nguyên nhân sảy thai liên tiếp như:

- Xét nghiệm nhiễm sắc đồ cho vợ và chồng [42].

- Xét nghiệm HIV, HbsAg, TPHA.

- Siêu âm đầu dò âm đạo khi bệnh nhân có thai xác định các bất thường tử cung.

2.2.8. Xử lý số liệu

Dựa theo 2 mục tiêu của nghiên cứu.

- Phân tích đặc điểm về tuổi và tiền sử sản khoa của bệnh nhân sảy thai liên tiếp. So sánh đặc điểm giữa 2 nhóm sảy thai liên tiếp mắc hội chứng kháng phospholipid và sảy thai liên tiếp không mắc hội chứng kháng phospholipid để phân tích các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

- So sánh nhóm dương tính 2 lần với nhóm dương tính 1 lần và với nhóm âm tính để tìm ra các đặc điểm của kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp.

- Đánh giá kết quả điều trị bằng aspirin liều thấp phối hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp của nhóm dương tính 2 lần. Mô tả các biến chứng,

tác dụng phụ khi sử dụng các thuốc chống đông, phân tích các biến chứng muộn của thai kỳ liên quan đến hội chứng kháng phospholipid ở 3 nhóm dương tính 2 lần, dương tính 1 lần và âm tính.

Phần mềm xử lý số liệu: Các dữ liệu thu thập từ nghiên cứu được nhập vào chương trình Excel, sau đó được chuyển thành dữ liệu phân tích trên phần mềm SAS version 8.02 (SAS Institute, Cary, NC, 2003).

Các biến số được thống kê ở dạng: trung bình (mean), độ lệch chuẩn (SD) và khoảng giá trị. Các kết quả được so sánh bằng Student test, Chi bình phương test, ANOVA test. Tính toán tỷ số OR và khoảng tin cậy 95% (confidence interval) của các yếu tố nguy cơ và hội chứng kháng phospholipid. Hồi quy logistic đơn biến và đa biến được sử dụng để loại bỏ tác động tương hỗ và tác động gây nhiễu của các biến số. Kết quả được báo cáo theo tỷ số nguy cơ hiệu chỉnh (RR adjusted) và khoảng tin cậy 95%.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán mới nhất về hội chứng kháng phospholipid, yêu cầu xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid phải dương tính 2 lần cách nhau ít nhất 12 tuần. Trong điều kiện thực tế tại Việt Nam, các bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp hầu như không được làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid trước khi mang thai lần tiếp theo.

Nên trong nghiên cứu này để đảm bảo quyền lợi được điều trị sớm cho bệnh nhân có nguy cơ sảy thai dưới 12 tuần, chúng tôi sẽ điều trị theo phác đồ aspirin liều thấp phối hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp cho tất cả các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid dương tính lần đầu.

Sau 12 tuần từ lần thử đầu tiên dương tính, bệnh nhân sẽ được thử lần 2. Những bệnh nhân lần 2 âm tính là những bệnh nhân không thực sự mắc hội

chứng kháng phospholipid sẽ không phải tiếp tục điều trị lovenox và aspirin phối hợp. Nhóm bệnh nhân kháng thể kháng phospholipid dương tính 2 lần sẽ được điều trị tiếp tục đến hết tuần thứ 34 theo phác đồ của thế giới.

Tất cả các kết quả của nghiên cứu về hội chứng kháng phospholipid sẽ được tính toán dựa trên những bệnh nhân có kết quả dương tính 2 lần.

Đề tài nghiên cứu này là một nhánh của đề tài cấp Bộ của Bộ Y tế đã được thông qua và triển khai thực hiện tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương, tên đề tài: “Nghiên cứu quy trình chẩn đoán và phác đồ điều trị hội chứng kháng phospholipid ở phụ nữ có tiền sử sảy thai liên tiếp” năm 2012, do PGS.TS Cung Thị Thu Thủy làm chủ nhiệm đề tài.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu của chúng tôi đã thu thập được 301 bệnh nhân mới có thai đã từng sảy thai liên tiếp từ 2 lần trở lên, thỏa mãn điều kiện của nghiên cứu. Trong đó có 210 bệnh nhân âm tính với cả 2 kháng thể lupus anticoagulant và kháng cardiolipin, 57 bệnh nhân dương tính 1 lần với hoặc IgM của kháng cardiolipin hoặc IgG của kháng cardiolipin hoặc kháng lupus anticoagulant và 34 bệnh nhân dương tính 2 lần với một trong 2 loại kháng thể trên.

Bảng 3.1. Phân loại bệnh nhân theo hội chứng kháng phospholipid

Kháng thể aPL		Số bệnh nhân	Tỷ lệ%	
STLT không mắc APS (n=267)	Âm tính	210	69,77	88,71
	Dương tính 1 lần	57	18,94	
STLT mắc APS (n=34)	Dương tính 2 lần	34	11,29	
Tổng		301	100,00	

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét:

Tỷ lệ dương tính 2 lần với 1 trong 2 loại kháng thể kháng phospholipid là 34/301 chiếm 11,29%. Nhóm bệnh nhân không mắc hội chứng kháng phospholipid (bao gồm nhóm bệnh nhân âm tính và nhóm bệnh nhân dương tính 1 lần) chiếm 88,71%; trong đó số bệnh nhân dương tính 1 lần với 1 trong 2 kháng thể là 57/301 chiếm tỉ lệ 18,94%.

3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân sảy thai liên tiếp

3.1.1. Địa điểm sống

Bảng 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo địa dư

Địa chỉ	Tổng (n=301)	STLT mắc APS (n=34)	STLT không mắc APS (n=267)	p
Nông thôn	52 (17,28%)	9 (26,47%)	43 (16,1%)	> 0,05
Thị trấn/ thị xã	194 (64,45%)	20 (58,82%)	174 (65,17%)	
Thành phố lớn	55 (18,27%)	5 (14,7%)	50 (18,72%)	

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân sống tại thị trấn, thị xã chiếm tỷ lệ cao nhất là 64,45%; tỉ lệ này ở nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS và nhóm không mắc APS lần lượt là 58,82% và 65,17%. Tỷ lệ bệnh nhân sống tại thành phố lớn và nông thôn tương tự nhau chiếm khoảng 17-18%. Không có sự khác biệt về địa điểm sống của 2 nhóm sảy thai liên tiếp ($p > 0,05$).

3.1.2. Nghề nghiệp

Bảng 3.3. Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Nghề nghiệp	Tổng (n=301)	STLT mắc APS (n=34)	STLT không mắc APS (n=267)	p
Cán bộ, công chức	105 (34,88%)	9 (26,47%)	96 (35,96%)	>0,05
Nông dân	58 (19,27%)	9 (26,47%)	49 (18,35%)	
Công nhân	52 (17,28%)	7 (20,59%)	45 (16,85%)	
Nội trợ	36 (11,96%)	5 (14,71%)	31 (11,61%)	
Khác	50 (16,61%)	4 (11,76%)	46 (17,23%)	

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét:

Bảng 3.3 cho thấy sảy thai liên tiếp hay gặp hơn ở cán bộ, công chức với tỷ lệ 34,88%. Tỷ lệ bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS: 26,47% là cán bộ - công chức, 26,47% là nông dân, 20,59% là công nhân. Không có khác biệt về nghề nghiệp của 2 nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS và không mắc APS ($p > 0,05$).

3.1.3. Tuổi

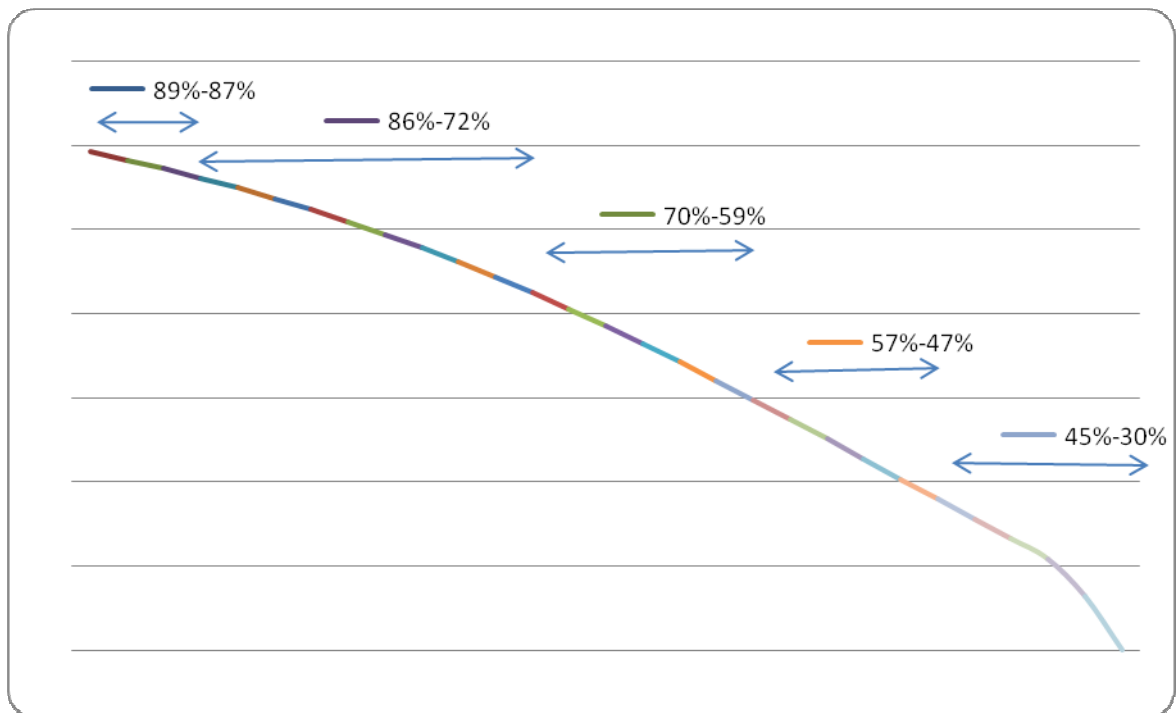
Bảng 3.4. Tuổi bệnh nhân

Tuổi	Giá trị trung bình	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
STLT (n=301)	29,08±5,64	17	48
STLT mắc APS (n=34)	27,65±5,24	17	38
STTT không mắc APS (n=239)	29,27±5,65	18	48
p	> 0,05		

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét:

Tuổi trung bình của bệnh nhân sảy thai liên tiếp là 29,08±5,64 trong đó nhóm mắc APS là 27,65±5,24 thấp hơn nhóm không mắc APS là 29,27±5,65. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.1. Mối liên quan giữa tuổi mẹ và khả năng thai sinh ra sống

Nhận xét:

Biểu đồ 3.1 thể hiện mối liên quan giữa tuổi của người mẹ và kết quả của thai kỳ lần này. Kết quả cho thấy khả năng thai sống sẽ giảm đi ở những bà mẹ lớn tuổi. Tỷ lệ thai sinh ra sống là 90% khi tuổi mẹ là 17, tỷ lệ này sẽ giảm đi còn 30% khi tuổi mẹ > 45.

Mối liên quan giữa tuổi mẹ và khả năng thai sinh ra sống được xác định theo phương trình sau:

$$\text{Khả năng mang thai} = e^{(3,760017 - 0,912499 \times (\text{Tuổi mẹ}))}$$

trong đó: e là = 2,71 Hệ số tương quan $R^2=0,0274$

3.2. Tiền sử sản khoa và một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp

3.2.1. Tiền sử sản khoa

3.2.1.1. Tiền sử sảy thai

a. Số lần sảy thai

Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu này đều có từ 2 lần sảy thai liên tiếp trở lên.

Bảng 3.5. Số lần sảy thai phân loại theo hội chứng kháng phospholipid

Số lần sảy thai đến 12 tuần	Tổng (n=301)	STLT mắc APS (n=34)	STLT không mắc APS (n=267)	p
2	197 (65,44%)	27 (79,41%)	170 (63,67%)	> 0,05
3	63 (20,93%)	6 (17,64%)	57 (21,35%)	
≥ 4	41 (13,62%)	1 (2,94%)	40 (14,98%)	

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét:

Bệnh nhân sảy thai liên tiếp 2 lần gặp nhiều nhất với tỉ lệ 65,44% sau đó giảm dần ở nhóm sảy thai liên tiếp 3 lần và 4 lần tương ứng là 20,93% và 13,62%. Tỷ lệ sảy thai 2 lần ở nhóm mắc APS và không mắc APS tương ứng là: 79,41% và 63,67%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Nghiên cứu ghi nhận một trường hợp bệnh nhân sảy 11 lần, thuộc nhóm không mắc hội chứng kháng phospholipid và hiện tại cũng chưa tìm thấy nguyên nhân gây sảy thai. Tiếp theo, có 3 bệnh nhân sảy 7 lần: 2 bệnh nhân trong số này chưa tìm thấy nguyên nhân gây sảy thai; bệnh nhân còn lại thì chồng có bộ nhiễm sắc thể bất thường - chuyển đoạn 2 nhiễm sắc thể t (4;15) và p (15.3 q 22). Lần có thai này, bệnh nhân được bơm tinh trùng của người cho, đẻ non lúc 32 tuần nặng 1600gr, thai sống.

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa số lần sảy và kết quả thai kỳ lần này

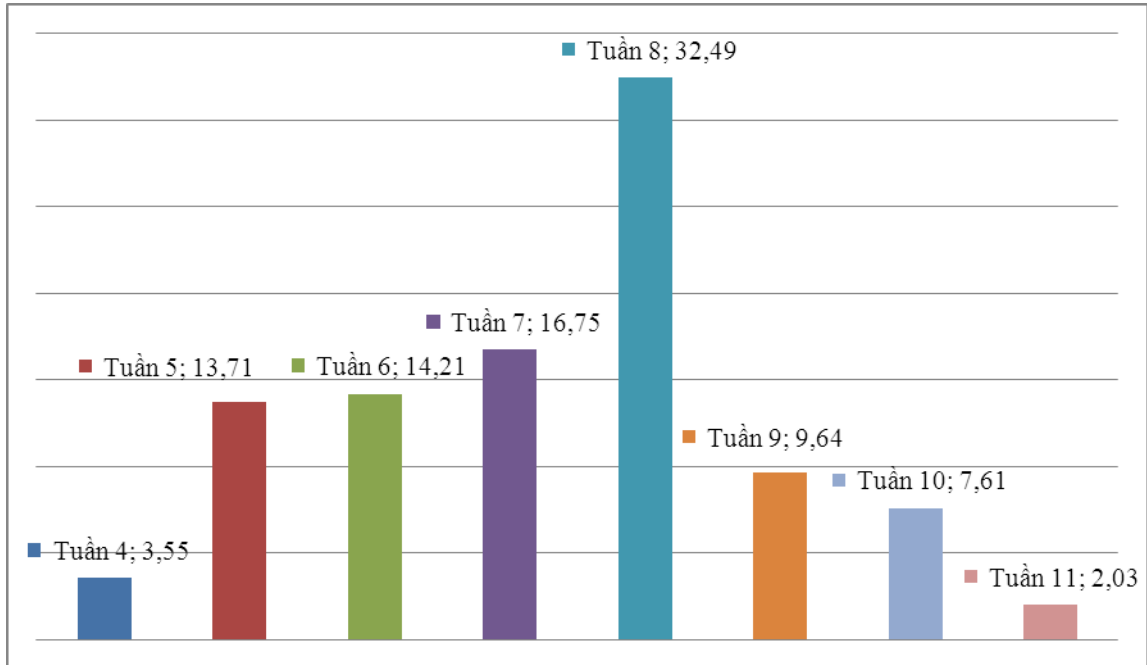
Tiền sử Kết quả	Sảy 2 lần	Sảy ≥ 3 lần	p
Thai sinh sống n=216	154 (78,17%)	62 (59,61%)	p<0,01 OR= 2,42 95% CI (1,44-4,07)
Thai chết n=85	43 (21,83%)	42 (40,39%)	
Tổng số n= 301	197 (100,00%)	104 (100,00%)	

Nhận xét:

Có mối liên quan giữa số lần sảy thai trong tiền sử và kết quả thai sống ở thai kỳ nghiên cứu. Nếu bệnh nhân có tiền sử sảy thai ≥ 3 lần thì nguy cơ thai sinh ra chết tăng gấp 2,42 lần so với bệnh nhân có tiền sử sảy thai là 2 lần. Mối liên quan này rất chặt chẽ, $p < 0,001$ và 95% CI là 1,44-4,07.

b. Thời điểm sảy thai trong tiền sử

Tỷ lệ %



Biểu đồ 3.2. Thời điểm sảy thai trong tiền sử

Nhận xét:

Trong 301 bệnh nhân có 197 bệnh nhân có tiền sử sảy thai nhiều lần và thời điểm các lần sảy thai trùng nhau. Còn lại 104 bệnh nhân không sảy vào một thời điểm mà rải rác từ 4 đến 11 tuần.

Biểu đồ 3.2 cho thấy thời điểm sảy thai hay gặp nhất là 8 tuần: 64 trường hợp chiếm 32,49%, thời điểm sảy sớm nhất là 4 tuần và muộn nhất là 11 tuần.

Bảng 3.7. Thời điểm sảy thai trong tiền sử phân loại theo hội chứng kháng phospholipid (n=197)

Thời điểm sảy thai trong tiền sử (tuần)	STLT mắc APS	STLT không do APS	p
4-6	6 25,0%	56 32,36%	>0,05
7-8	11 45,83%	86 49,71%	>0,05
9-11	7 29,17%	31 17,93%	>0,05
Tổng	24 100,0%	173 100,0%	

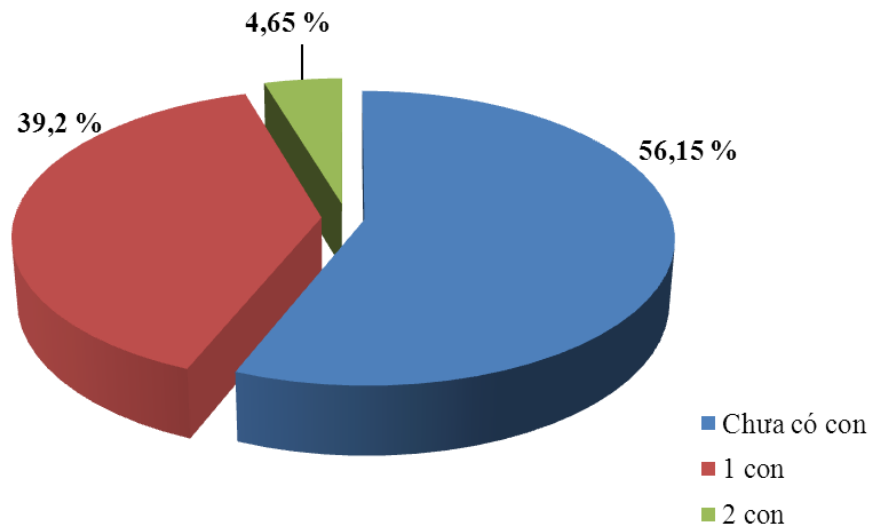
Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét

Nhóm bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS, thời điểm sảy thai trong tiền sử trùng nhau giữa các lần sảy là 24/34 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 70,59%.

Trong cả hai nhóm bệnh nhân mắc và không mắc APS thì thời điểm sảy thai hay gặp nhất đều là ở tuổi thai từ 7 đến 8 tuần. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời điểm sảy thai giữa hai nhóm nghiên cứu, $p > 0,05$.

3.2.1.2. Tiền sử sinh con sống



Biểu đồ 3.3. Tiền sử sinh con sống

Nhận xét:

Biểu đồ 3.3 cho thấy nhóm chưa có con chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,15%, nhóm có 1 con chiếm tỷ lệ 39,2% và nhóm có 2 con chiếm tỷ lệ thấp nhất là 4,65%.

Bảng 3.8. Số con sống (trong tiền sử) phân loại theo hội chứng kháng phospholipid

Số con sống	Tổng (n=301)	STLT mắc APS (n=34)	STLT không mắc APS (n=267)	p
0	169 (56,15%)	25 (73,52%)	144 (53,93%)	>0,05
1	118 (39,20%)	9 (26,48%)	109 (40,82%)	
2	14 (4,65%)	0 (0,00%)	14 (5,25%)	

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét:

Bệnh nhân chưa có con ở nhóm mắc APS là 73,52% cao hơn nhóm không mắc APS là 53,93%, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa tiền sử sảy và tiền sử sinh con

Số lần sảy Con	Sảy 2 lần	Sảy ≥ 3 lần	OR p 95%CI
	Có con (n=132)	97 (49,24%)	35 (33,65%)
Không con (n=169)	100 (50,76%)	69 (66,35%)	
Tổng (n=301)	197 (100,00%)	104 (100,00%)	

Nhận xét:

Có mối liên quan giữa số lần sảy thai trong tiền sử với khả năng sinh con sống trong tiền sử. Bệnh nhân có tiền sử sảy thai 2 lần thì khả năng sinh có sống là 49,24% cao gấp 1,91 lần so với bệnh nhân có tiền sử sảy thai ≥ 3 lần là 33,65%, $p < 0,05$ và 95% CI là 1,16-3,13.

3.2.1.3. Tiền sử mắc các bệnh lý của hội chứng kháng phospholipid tại quý II, III của thai kỳ

Bảng 3.10. Tiền sử mắc các bệnh lý quý II và III của thai kỳ

Tiền sử mắc bệnh lý quý II, III	Nhóm STLT	Nhóm STLT mắc APS	Nhóm STLT không mắc APS
Thai chậm phát triển trong tử cung	1/301	0/34	1/267
Thai lưu sau 12 tuần	7/301	3/34	4/267
Sảy thai to và đẻ non	2/301	1/34	1/267
Tiền sản giật	2/301	1/34	1/267
Thiếu ôi	3/301	0/34	3/267
Tắc mạch sau đẻ	0/301	0/34	0/267
Tổng	15/301	5/34 14,7%	10/267 3,75%
		(p <0,05)	

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét:

Tiền sử mắc các bệnh lý quý II và III của nhóm mắc APS là 14, 7% cao hơn nhóm không mắc APS là 3,75% có ý nghĩa thống kê, p < 0,05.

3.2.2. Một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp

3.2.2.1. Các nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp trong nghiên cứu

Sảy thai liên tiếp có thể do nhiều nguyên nhân gây nên.

Bảng 3.11. Các nguyên nhân sảy thai liên tiếp trong nghiên cứu

Nguyên nhân		n/N	Tỷ lệ%
APS		34 /301	11,29
Bất thường tử cung	Tử cung đôi	2/ 301	3,99
	Vách ngăn tử cung	1/301	
	Nhân xơ*	9/301	
Bất thường NST**	Vợ	2/135	1,48
	Chồng	3/126	2,38
Rối loạn nội tiết	Tuyến giáp	7/301	2,33
	Đái tháo đường	2/301	0,66
	Buồng trứng đa nang	6/301	1,99
Tiếp xúc hóa chất***		28/301	9,30

* Nhân xơ tử cung trong nghiên cứu có kích thước 2 chiều trung bình là: 46,62 x 38,87 mm.

** Chỉ có 135 mẹ và 126 bố đồng ý xét nghiệm nhiễm sắc thể. Bất thường nhiễm sắc thể chủ yếu là nhiễm sắc thể chuyển đoạn t (4;10) và t (4;15) và t (1;15). Có một trường hợp mang bộ nhiễm sắc thể khảm 46XX/46XY và một trường hợp bất thường nhiễm sắc thể số 6.

*** Hóa chất có thể là thuốc trừ sâu, hóa chất trong phòng thí nghiệm, thuốc nhuộm tóc hoặc xăng dầu.

Nhận xét:

Nguyên nhân gây sảy thai liên tiếp cao nhất là hội chứng kháng phospholipid với tỉ lệ là 11,29%. Các nguyên nhân còn lại như bất thường tử cung, bất thường NST, rối loạn nội tiết chiếm tỉ lệ từ 4-5%.

Yếu tố tiếp xúc với hóa chất chiếm tỷ lệ 9,30%. Nhóm tiếp xúc hóa chất có tỷ lệ thai sảy hoặc chết lưu là 55,72% cao hơn nhóm bệnh nhân không tiếp xúc hóa chất là 21,89%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

3.2.2.2. Tỷ lệ các loại kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp

Bảng 3.12. Các loại kháng thể kháng phospholipid

Loại kháng thể	Xét nghiệm lần 1			Xét nghiệm lần 2	
	Âm tính	Dương tính	Tỷ lệ dương tính%	Dương tính	Tỷ lệ % (n=301)
LA	284	17	5,65%	2/17 (11,76%)	2/301 (0,66%)
IgM aCL	237	64	21,26%	27/64 (42,18%)	27/301(8,97%)
IgG aCL	287	14	4,65%	6/14(42,86%)	6/301(1,99%)
Tổng		95*		35/95**	

* Lần xét nghiệm thứ nhất có 3 bệnh nhân dương tính với cả 2 loại LA và IgM của aCL và có 1 bệnh nhân dương tính dương tính với cả LA và IgG của aCL.

**Lần xét nghiệm thứ 2 có 1 bệnh nhân dương tính với cả IgG của aCL và IgM của aCL.

Nhận xét:

Xét nghiệm aPL lần 1: Tỷ lệ bệnh nhân dương tính với kháng thể IgM của aCL cao nhất (21,26%) tiếp đó là dương tính với kháng thể LA và IgG (5,65% và 4,65%).

Xét nghiệm lần 2 chỉ thực hiện trên những bệnh nhân dương tính ở lần 1. Kết quả cho thấy IgM và IgG của aCL dương tính lần 2 cao chiếm tỷ lệ 42,18% và 42,86%. Tỷ lệ dương tính của kháng thể LA là thấp nhất (6,67%).

Tính chung trên tổng số 301 bệnh nhân thì tỷ lệ dương tính 2 lần IgM của aCL chiếm: 8,96%, IgG của aCL chiếm 1,87% và LA chỉ chiếm 0,37%.

3.2.2.3. Giá trị của kháng thể kháng cardiolipin

Kháng thể kháng cardiolipin có 2 dưới nhóm chính là IgG của aCL và IgM của aCL.

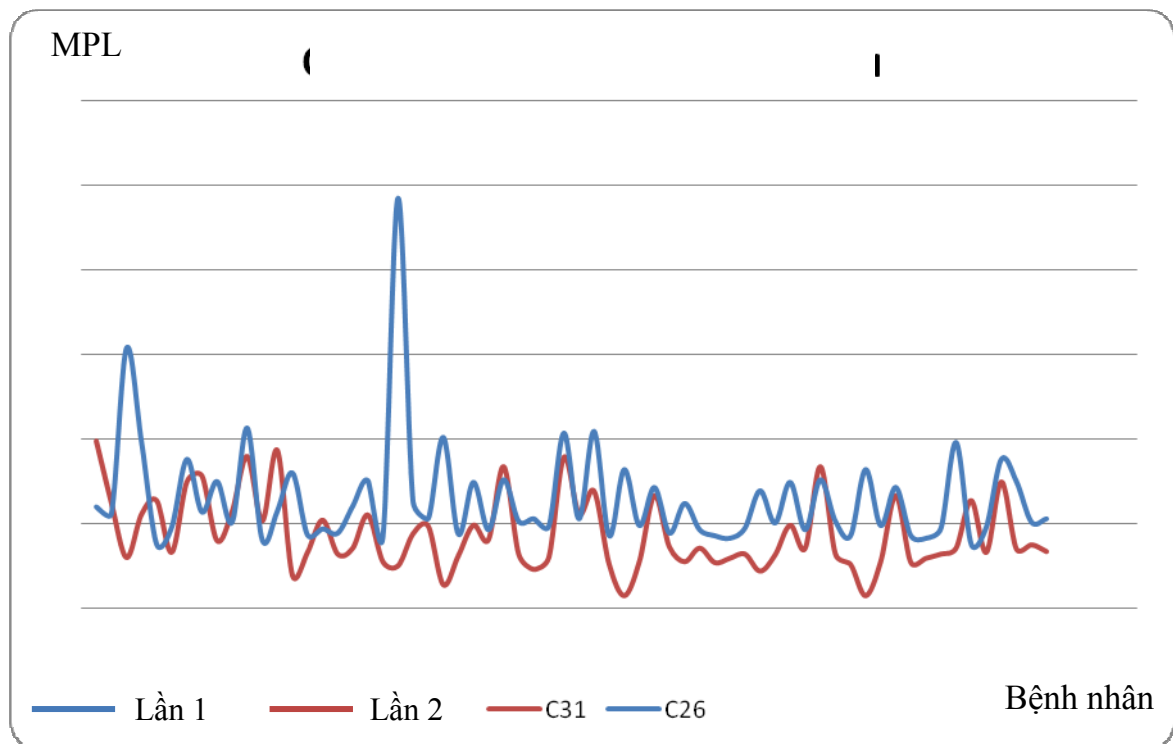
Bảng 3.13. Giá trị của kháng thể kháng cardiolipin

Nồng độ kháng thể dương tính	Số bệnh nhân	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
IgM lần 1	64	12,91±6,61	7,5	48,4
IgM lần 2	27	12,65±3,61	8,1	19,8
IgG lần 1	14	23,48±11,72	14,0	48,0
IgG lần 2	6	22,01±8,89	14,2	30,0

Tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương, quy trình xét nghiệm kháng thể kháng cardiolipin đạt dương tính khi giá trị IgM của aCL lớn hơn 7,5 đơn vị MPL và giá trị IgG của aCL lớn hơn 14 đơn vị GPL.

Nhận xét: EM BỎ HỘ CHỈ CHỮ C31 C26 TRONG BIỂU

Kết quả của nghiên cứu cho thấy: giá trị trung bình của IgM và IgG của aCL ở lần xét nghiệm thứ nhất và lần xét nghiệm thứ hai là xấp xỉ nhau: 12,91 so với 12,65 đơn vị MPL; 23,48 so với 22,01 đơn vị GPL

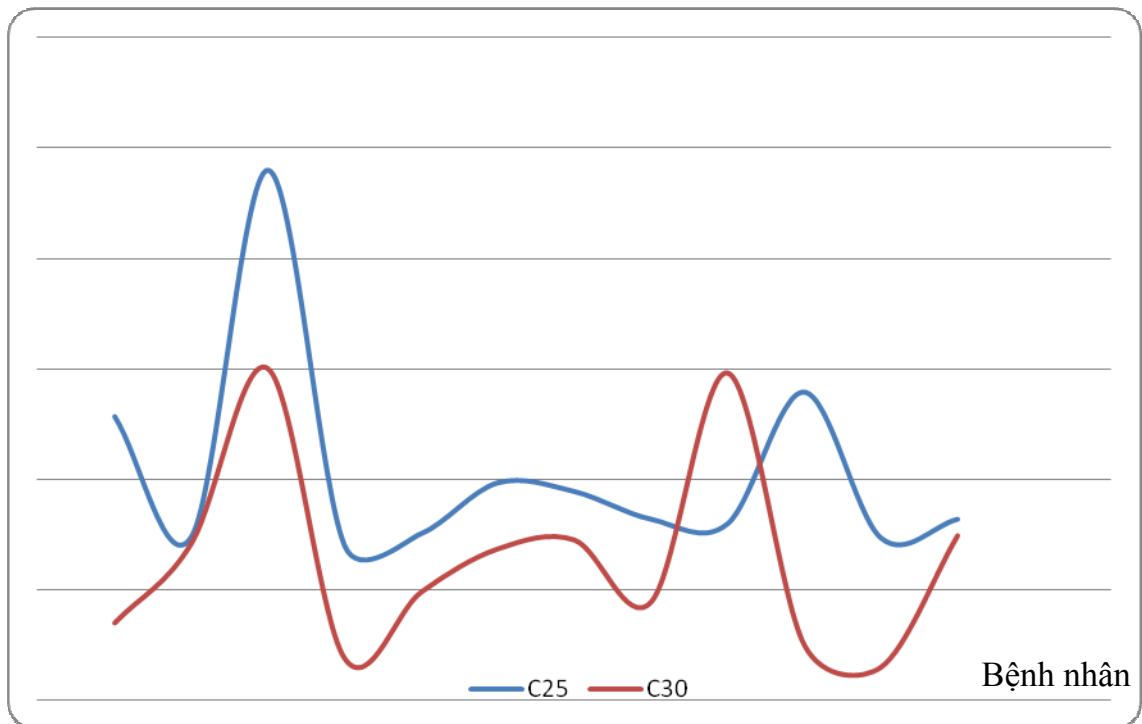


Chú thích: màu xanh là xét nghiệm lần 1; màu đỏ là xét nghiệm lần 2

Biểu đồ 3.4. Tương quan giá trị IgM aCL giữa hai lần xét nghiệm

Biểu đồ 3.4 thể hiện giá trị IgM aCL của tất cả các bệnh nhân dương tính lần 1 được xét nghiệm 2 lần. Không tìm thấy mối tương quan giữa kết quả hai lần xét nghiệm với nhau.

GPL



Chú thích: màu xanh là xét nghiệm lần 1; màu đỏ là xét nghiệm lần 2

(THAY C25=LẦN 1; C30= LẦN 2) TẠI SAO BIỂU ĐỒ KHÔNG HIỆN SỐ BỆNH NHÂN NHƯ TRƯỚC KIA????

Biểu đồ 3.5. Tương quan giá trị IgG aCL giữa 2 lần xét nghiệm

Biểu đồ 3.5 thể hiện giá trị IgG aCL của tất cả các bệnh nhân dương tính lần 1 được xét nghiệm 2 lần. Không tìm thấy mối tương quan giữa kết quả hai lần xét nghiệm với nhau.

3.2.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng kháng thể

a. Các yếu tố khởi động

Bảng 3.14. Các yếu tố khởi động của hội chứng kháng phospholipid (yếu tố “second hit”)

Các yếu tố khởi phát	Âm tính	Dương tính 1 lần	Dương tính 2 lần	Tổng
Bệnh lý tim mạch	3*/207**	1/56	0/34	4/301
Tăng mỡ máu	3/207	0/57	0/34	3/301
Tăng huyết áp	0/210	0/57	0/34	0/301
Tiền sử dùng thuốc tránh thai	20/190	5/52	3/31	28/301
Hút thuốc lá	0/210	0/57	0/34	0/301

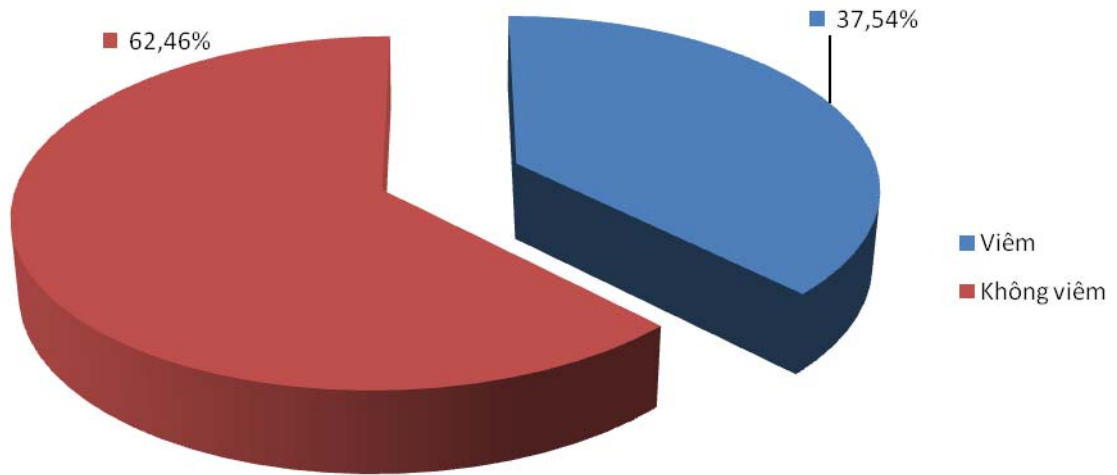
* số bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc tăng mỡ máu vv,

** số bệnh nhân không mắc bệnh.

Nhận xét:

Sử dụng mô hình hồi quy đa biến với **biến phụ thuộc** là các trạng thái của kháng thể aPL: âm tính, dương tính 1 lần và dương tính 2 lần; **biến độc lập** là các yếu tố khởi động bao gồm bệnh lý tim mạch, tăng mỡ máu, tăng huyết áp, tiền sử dùng thuốc tránh thai và hút thuốc lá. Kết quả không có mối liên quan giữa các yếu tố khởi động và kết quả xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid.

b. Mối liên quan giữa kháng thể kháng phospholipid và viêm nhiễm phụ khoa



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ viêm nhiễm phụ khoa

Biểu đồ 3.6 cho thấy có đến 37,54% số bệnh nhân có tình trạng viêm nhiễm phụ khoa.

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa kháng thể kháng phospholipid ở lần xét nghiệm thứ 1 và tình trạng viêm nhiễm phụ khoa

Loại kháng thể	Kết quả	Viêm nhiễm phụ khoa			
		Có (n=113)	Không (n=188)	Tổng (n=301)	P 95%CI OR
IgM của aCL lần 1	Dương tính	32 28,72%	32 16,77%	64	OR= 1,92 1,10-3,36 p<0,05
	Âm tính	81 71,28%	156 83,23%	237	
IgG của aCL lần 1	Dương tính	6	8	14	p>0,05
	Âm tính	107	180	287	
LA lần 1	Dương tính	6	11	17	p>0,05
	Âm tính	107	177	284	

Nhận xét:

Kết quả cho thấy tỷ lệ xuất hiện kháng thể IgM của aCL của nhóm bệnh nhân viêm nhiễm phụ khoa là 28,72% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không viêm nhiễm phụ khoa là 16,77% (p<0,05). Bệnh nhân có viêm nhiễm phụ khoa thì nguy cơ xuất hiện kháng thể IgM của aCL cao gấp 1,92 lần so với bệnh nhân không có viêm nhiễm phụ khoa với 95% CI là 1,10-3,36

Sự xuất hiện kháng thể LA và IgG của aCL không liên quan với tình trạng viêm nhiễm phụ khoa.

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa kháng thể kháng phospholipid ở lần xét nghiệm thứ 2 và tình trạng viêm nhiễm phụ khoa

Loại Kháng thể	Kết quả	Viêm nhiễm phụ khoa			
		Có	Không	Tổng	p
IgM của aCL lần 2	Dương tính	13	14	27	p>0,05
	Âm tính	18	19	37	
	Tổng	31	33	64	
IgG của aCL lần 2	Dương tính	5	1	6	p>0,05
	Âm tính	1	7	8	
	Tổng	6	8	14	
LA lần 2	Dương tính	1	1	2	p>0,05
	Âm tính	4	11	15	
	Tổng	5	12	17	

Nhận xét:

Tỷ lệ xuất hiện kháng thể aCL và LA ở lần xét nghiệm thứ 2 không liên quan đến tình trạng viêm nhiễm phụ khoa (p>0,05).

c. Tỷ lệ HIV, HbsAg và TPHA, mối liên quan giữa kháng thể kháng phospholipid và HbsAg

Bảng 3.17. Tỷ lệ % HIV, HbsAg, TPHA dương tính

Xét nghiệm	n/N	%
HIV	0/301	0,0
HbsAg	18/301	5,98
TPHA	1/301	0,33

Nhận xét:

Trong 301 bệnh nhân sảy thai liên tiếp thì số bệnh nhân có HbsAg dương tính là 18 trường hợp, chiếm tỷ lệ 6,34%. Không phát hiện trường hợp nào có HIV dương tính trong nghiên cứu này.

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa HbsAg và các kháng thể kháng phospholipid

Loại kháng thể	Kết quả	HbsAg			
		Dương tính n=18	Âm tính n=283	Tổng n=301	OR 95%CI
IgM của aCL lần 1	Dương tính	2	62	64	p>0,05
	Âm tính	16	221	237	
IgG của aCL lần 1	Dương tính	4 22,22%	10 3,53%	14	OR= 7,80 95% CI (2,17-27,99) p<0,01
	Âm tính	14 77,78%	273 96,47%	287	
LA lần 1	Dương tính	0	17	17	p>0,05
	Âm tính	18	266	284	

Nhận xét:

Tỷ lệ dương tính IgG của aCL ở bệnh nhân HbsAg dương tính là 22,22% cao hơn bệnh nhân HbsAg âm tính là 3,53%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$. Bệnh nhân có HbsAg dương tính có nguy cơ xuất hiện IgG của aCL cao gấp 7,8 lần so với bệnh nhân HbsAg âm tính với 95% CI là 2,17-27,99.

Tỉ lệ dương tính của IgM aCL và LA ở lần xét nghiệm 1 không liên quan với kết quả xét nghiệm HbsAg của bệnh nhân, $p > 0,05$.

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa IgG của aCL xét nghiệm lần 2 và HbsAg

IgG aCL lần 2	HbsAg		
	Dương tính	Âm tính	Tổng
Dương tính	2	4	6
Âm tính	1	7	8
Tổng	3	11	14

Nhận xét:

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa IgG của aCL dương tính ở lần xét nghiệm thứ 2 với kết quả xét nghiệm HbsAg, $p > 0,05$.

*d. Mối liên quan giữa kháng thể kháng phospholipid và thuốc***Bảng 3.20. Mối liên quan giữa thuốc sử dụng trước khi có thai và kháng thể kháng phospholipid**

Loại kháng thể	Kết quả	Thuốc sử dụng trước có thai*			p
		Có n=73	Không n=228	Tổng n=301	
IgM của aCL lần 1	Dương tính	17	47	64	p>0,05
	Âm tính	56	181	237	
IgG của aCL lần 1	Dương tính	6	8	14	p>0,05
	Âm tính	67	220	287	
LA lần 1	Dương tính	5	12	17	p>0,05
	Âm tính	68	216	284	

* Các thuốc bệnh nhân sử dụng trước có thai chủ yếu là kháng sinh, acid folic, sắt và một số loại thuốc bổ khác.

Nhận xét:

Không có mối liên quan giữa thuốc sử dụng trước khi có thai và nguy cơ xuất hiện các kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp, $p > 0,05$.

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa thuốc sử dụng khi có thai và kháng thể kháng phospholipid

Loại kháng thể	Kết quả	Thuốc sử dụng khi có thai*			
		Có n=207	Không n=94	Tổng n=301	p
IgM của aCL lần 1	Dương tính	44	20	64	$p > 0,05$
	Âm tính	163	74	237	
LA lần 1	Dương tính	14	3	17	$p > 0,05$
	Âm tính	193	91	284	
IgG của aCL lần 1	Dương tính	7	7	14	$p > 0,05$
	Âm tính	200	87	287	

*Thuốc sử dụng khi có thai là các thuốc nội tiết như progesterin, hCG; thuốc giảm co, sắt, canxi. Thuốc được bệnh nhân sử dụng sớm ngay khi có thai.

Nhận xét:

Không có mối liên quan giữa việc sử dụng các thuốc kể trên với nguy cơ xuất hiện các kháng thể kháng phospholipid trong máu ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp, $p > 0,05$.

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa tiền sử dùng thuốc tránh thai và kháng thể kháng phospholipid

Loại kháng thể	Tiền sử dùng thuốc tránh thai			
	Có	Không	Tổng	
Kháng thể aPL*				
Âm tính	20	190	210	p>0,05
Dương tính 1 lần	5	52	57	
Tổng	25	242	267	
Dương tính 1 lần	5	52	57	p>0,05
Dương tính 2 lần	3	31	34	
Tổng	8	83	91	

* Kháng thể kháng phospholipid được khảo sát trong nghiên cứu là loại lupus anticoagulant và / hoặc IgM của aCl và/ hoặc IgG của aCL.

Nhận xét:

Không tìm thấy mối liên quan giữa sử dụng thuốc tránh thai trước khi mang thai và nguy cơ sự xuất hiện kháng thể kháng phospholipid, $p > 0,05$.

3.3. Điều trị

Trong 301 bệnh nhân sảy thai liên tiếp tham gia nghiên cứu có 91 bệnh nhân được điều trị theo phác đồ aspirin 100 mg /ngày phối hợp với heparin 20 mg/ngày trong đó có 57 bệnh nhân dương tính thoáng qua (dương tính 1 lần) và 34 bệnh nhân dương tính thực sự (dương tính 2 lần).

3.3.1. Thời gian điều trị bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid (aPL) dương tính

Bảng 3.23. Thời gian điều trị của 2 nhóm bệnh nhân dương tính

Nhóm điều trị	Số bệnh nhân	Thời gian(tuần)		
		$\bar{X} \pm SD$	Ngắn nhất	Dài nhất
Dương tính 1 lần	57	11,91 ± 4,49	2	20
Dương tính 2 lần	34	25,65 ± 6,52	2	34
Tổng	91			

Nhận xét:

Thời gian điều trị trung bình của nhóm dương tính 1 lần khoảng 12 tuần và thời gian điều trị của nhóm bệnh nhân dương tính 2 lần khoảng 26 tuần.

3.3.2. Kết quả điều trị

Bảng 3.24. Tỷ lệ thai phát triển qua quý I

Nhóm bệnh nhân	Âm tính	Dương tính 1 lần	Dương tính 2 lần
Thai phát triển n=220	136 64,76%	52 91,23%	32 94,12%
Thai không phát triển n=81	74 35,24%	5 8,77%	2 5,88%
Tổng n=301	210 (100,00%)	57 (100,00%)	34 (100,00%)

Nhận xét:

Tỷ lệ thai phát triển qua 12 tuần của nhóm bệnh nhân dương tính 1 lần và 2 lần là 91,23% và 94,12% cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm bệnh nhân âm tính là 64,76%, $p < 0,01$.

Hai bệnh nhân thai không phát triển thuộc nhóm dương tính 2 lần đều là những bệnh nhân đến khám muộn khi thai đã 8 tuần tuổi và đều không có hoạt động tim thai. Trong đó một bệnh nhân dương tính với cả kháng thể IgM aCL (7,6 và 12,8 đơn vị MPL) và IgG aCL (14,8 và 14,2 đơn vị GPL) ở cả 2 lần xét nghiệm, mức độ dương tính đều thấp. Bệnh nhân thứ 2 dương tính với IgM aCL, nồng độ dương tính thấp 10,6 và 11,2 đơn vị MPL.

Bảng 3.25. Kết quả thai kỳ theo 3 nhóm kháng thể kháng phospholipid

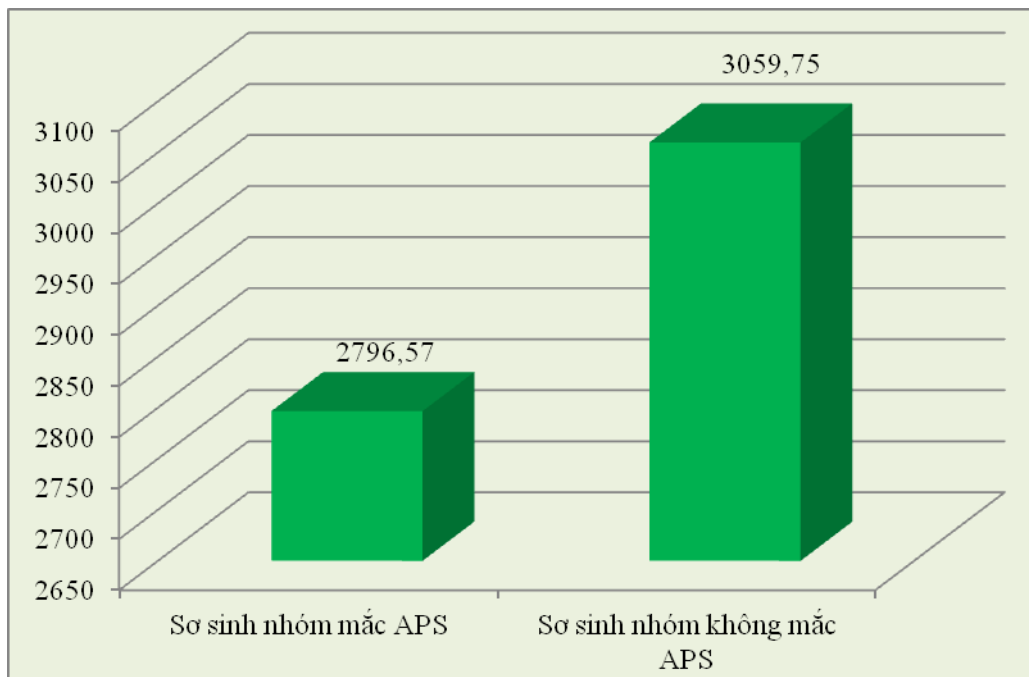
Nhóm bệnh nhân	Âm tính	Dương tính		p
		1 lần	2 lần	
Thai sinh ra sống n=217	135 64,29%	51 89,47%	31 91,18%	<0,001
Thai sảy, thai chết n= 84	75 35,71%	6 10,53%	3 8,82%	
Tổng n=301	210 (100,00%)	57 (100,00%)	34 (100,00%)	

Thời điểm đánh giá lúc kết thúc thai kỳ: thai sinh ra sống hay chết .

Nhận xét:

Tỷ lệ thai sống của nhóm bệnh nhân dương tính 1 lần và dương tính 2 lần là 89,47% và 91,18% cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm bệnh nhân âm tính là 64,29%, $p < 0,001$.

Trong cả 3 nhóm âm tính, dương tính 1 lần và dương tính 2 lần, tình trạng thai không phát triển tập trung đều tập trung vào 12 tuần đầu. Mỗi nhóm chỉ có 1 bệnh nhân có thai chết sau 12 tuần. Trong đó, trường hợp dương tính 2 lần thai không phát triển là bệnh nhân dương tính với IgM aCL với giá trị: 11,5 và 18,7 đơn vị MPL. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống đông đến tuần 30, thai có tình trạng chậm phát triển trong tử cung và chết ở tuần 32.



Biểu đồ 3.7. Cân nặng sơ sinh

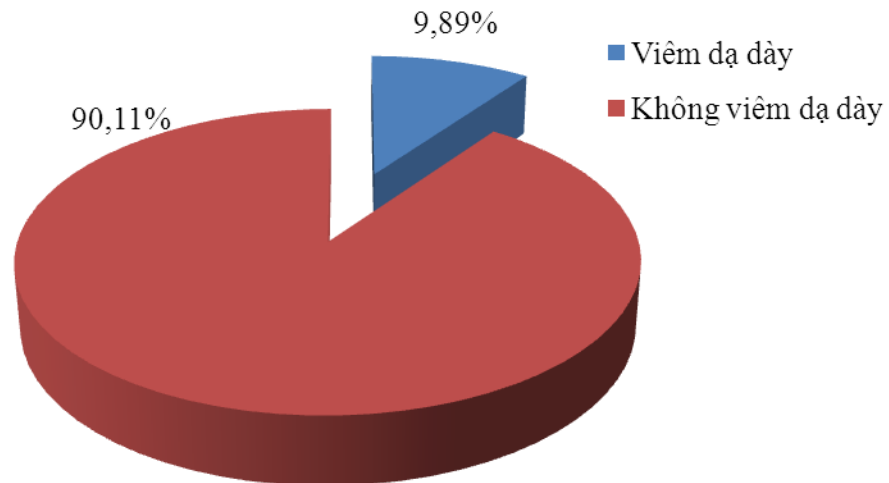
Cân nặng sơ sinh trung bình của nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp mắc APS là $2796,57 \pm 605,68$ g thấp hơn nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp không mắc APS $3059,75 \pm 523,06$ g, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

3.3.3. Tác dụng phụ, biến chứng của phác đồ điều trị lovenox và aspirin

3.3.3.1. Biến chứng của thuốc trên lâm sàng

Nghiên cứu không ghi nhận được trường hợp xuất huyết nào trong quá trình điều trị của nhóm bệnh nhân sử dụng lovenox phối hợp với aspirin.

Biểu hiện thâm tím ở ngoài da chỉ xuất hiện ở vùng da quanh rôn vị trí tiêm lovenox.



Biểu đồ 3.8. Biểu hiện viêm dạ dày cấp

Nhận xét:

Số bệnh nhân có biểu hiện đau vùng thượng vị, ợ hơi và ợ hơi chua: 9/91 chiếm 9,89%.

3.3.3.2. Các rối loạn xét nghiệm

Bảng 3.26. Giá trị trung bình của các yếu tố đông máu

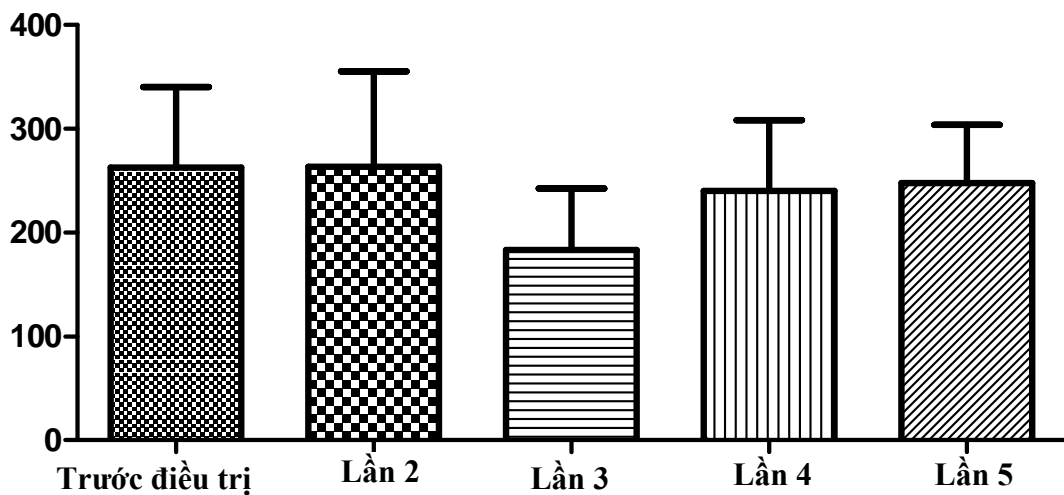
Yếu tố đông máu	Số bệnh nhân	Giá trị		
		$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Tiểu cầu	91	241,78 ± 58,94 G/l	140	402
Prothrombin	91	98,08 ± 9,81% (11,4 s)	71% (12,6 s)	109% (11,2 s)
Fibrinogen	91	4,16 ± 0,85 g/l	2g/l	5,6g/l
APTT	91	27,3 ± 0,56s*	26	29

*Tỷ lệ bệnh/chứng 0,94 ± 0,34

Nhận xét:

91 bệnh nhân điều trị lovenox và aspirin được xét nghiệm định kỳ trung bình 2 tuần/lần. Trong đó có 9 bệnh nhân phát hiện rối loạn đông máu ở mức độ xét nghiệm chiếm 9,89%, chủ yếu là giảm tiểu cầu (5/9). Mức độ giảm tiểu cầu cũng rất nhẹ, mức tiểu cầu thấp nhất là 140 G/l.

Các biến đổi khác như giảm tỷ lệ prothombin máu hoặc fibrinogen chỉ có 4 trường hợp, mức độ giảm nhẹ. Giá trị prothombin và fibrinogen nhỏ nhất tương ứng là 71% và 2g/l.



Biểu đồ 3.9. Các giá trị của tiểu cầu

Nhận xét:

91 bệnh nhân được sử dụng aspirin và lovenox được xét nghiệm công thức máu trung bình 6 lần. Kết quả cho thấy giá trị tiểu cầu thấp nhất xuất hiện vào lần xét nghiệm thứ 3 (thời điểm 6 tuần tính từ khi bắt đầu điều trị).

3.3.4. Bệnh lý của hội chứng kháng phospholipid ở quý II III của thai kỳ

Hội chứng kháng phospholipid có thể dẫn tới sảy thai liên tiếp ở quý I của thai kỳ. Khi thai phát triển đến quý II và quý III, hội chứng kháng phospholipid có thể dẫn đến các bệnh lý như: thai chậm phát triển trong tử cung, thiếu ôi, tiền sản giật sớm và nặng, sinh non.

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa tiền sử thai chết lưu sau 12 tuần và kháng thể kháng phospholipid

Tiền sử thai chết lưu sau 12 tuần	STLT mắc APS	STLT không mắc APS	p
Có	5 14,71%	5 1,87%	OR=9,03 95% CI (2,46-33,07) p<0,001
Không	29 85,29%	262 98,13%	
Tổng	34 100%	267 100%	

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét:

Có mối liên quan giữa tiền sử thai chết lưu sau 12 tuần với nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS, $p < 0,001$.

Nhóm bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS có tiền sử thai chết lưu sau 12 tuần cao gấp 9,03 lần so với nhóm sảy thai liên tiếp không mắc APS với 95% CI là 2,46-33,07.

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa các bệnh của quý II, III thai kỳ và hội chứng kháng phospholipid

Bệnh của quý II và III thai kỳ	Tổng (n=301)	STLT mắc APS (n=34)	STLT không mắc APS (n=267)	p
Có bệnh	53 (17,61%)	16 (47,06%)	37 (13,86%)	OR= 5,52 95%CI (2,59-11,78)
Không bệnh	248 (82,39%)	18 (52,94%)	230 (86,14%)	
				p<0,001

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

Nhận xét:

Tỷ lệ mắc bệnh lý muộn của hội chứng kháng phospholipid ở nhóm STLT mắc APS là 47,06% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không mắc APS là 13,86%, p<0,001.

Nguy cơ mắc bệnh lý muộn của hội chứng kháng phospholipid ở nhóm bệnh nhân sảy thai liên tiếp dương tính 2 lần cao gấp 5,52 lần so với nhóm bệnh nhân âm tính và dương tính 1 lần, 95%CI là 2,59-11,78.

Bảng 3.29. Các bệnh lý muộn của hội chứng kháng phospholipid chia theo 2 nhóm bệnh nhân

Bệnh lý	STLT mắc APS	STLT không mắc APS	P
Thai chậm phát triển trong TC	8/34 23,53%	4/267 1,5%	<0,05
Thai lưu sau 12 tuần	1/34 2,94%	1/267 0,37%	>0,05
Sảy thai to	0/34 0,00%	5/267 1,87%	>0,05
Đẻ non	7/34 20,59%	25/267 9,36%	>0,05
Tiền sản giật	0/34 0,00%	2/267 0,75%	>0,05
Thiếu ối*	6/34 17,64%	3/267 1,12%	<0,05
Tắc mạch sau đẻ	0/34 0,00%	0/267 0,00%	>0,05

Chú thích: STLT: sảy thai liên tiếp. APS: hội chứng kháng phospholipid

* Cả 6 bệnh nhân thiếu ối đều đi kèm với tình trạng thai chậm phát triển trong tử cung.

Nhận xét:

Tỷ lệ thai chậm phát triển, thai lưu sau 12 tuần, sảy thai to, đẻ non, tiền sản giật, thiếu ối, tắc mạch sau đẻ của nhóm dương tính 2 lần lần lượt là 25,53%, 2,94%,0%, 20,59%,0%,17,64%, 0%. Thai chậm phát triển trong tử cung và thiếu ối ở nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không mắc APS với $p < 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

Hội chứng kháng phospholipid được Graham Hughes mô tả vào năm 1983, kể từ đó tới nay, các nhà khoa học trên thế giới đã xây dựng được 2 tiêu chuẩn chẩn đoán: SAPPORO 1998 và SYDNEY 2006. Tiêu chuẩn sau xây dựng trên tiêu chuẩn trước có bổ sung và sửa đổi dựa trên kết quả của những nghiên cứu mới nhất.

Trong lĩnh vực sản khoa nói chung và bệnh lý sảy thai liên tiếp nói riêng việc áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid còn gặp nhiều khó khăn. Đối với nhiều bác sỹ sản khoa, thông tin về hội chứng này còn tương đối mới mẻ, hầu hết các bệnh viện chuyên khoa tại Việt Nam không thuộc tuyến trung ương chưa được triển khai các xét nghiệm này. Hơn nữa trong bệnh lý sảy thai liên tiếp các nguyên nhân gây bệnh cũng rất đa dạng. Chính vì vậy, việc chẩn đoán đúng vai trò của hội chứng kháng phospholipid trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, các đặc điểm riêng của kháng thể kháng phospholipid trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, cách điều trị và hiệu quả điều trị bệnh lý sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid là những điểm đáng được quan tâm trong thời điểm hiện nay.

4.1. Tuổi của mẹ

Tuổi của mẹ là một yếu tố tiên lượng cho sự phát triển của thai, tuổi của mẹ ảnh hưởng lớn đến quá trình thụ thai và phát triển của thai. Tuổi mẹ càng cao nguy cơ sảy thai càng tăng lên, tỷ lệ thai phát triển bình thường càng giảm đi. Nguyên nhân thai sảy trong những trường hợp mẹ lớn tuổi phần lớn là do bất thường bộ nhiễm sắc thể của phôi. Theo Simpson, tuổi mẹ càng tăng chất lượng noãn càng xấu đi theo thời gian và niêm mạc tử cung biến đổi không thuận lợi cho sự hoài thai khi tuổi mẹ tăng lên [88].

Trong 301 bệnh nhân sảy thai liên tiếp tham gia nghiên cứu, tuổi mẹ trung bình là 29 tuổi. Mối tương quan giữa tuổi mẹ và khả năng sống của thai khi sinh ra là mối quan hệ nghịch chiều được biểu diễn rõ nét trên biểu đồ 3.1. Tuổi mẹ càng cao khả năng sinh ra thai sống càng giảm. Các số liệu trong biểu đồ cho thấy: tuổi mẹ dưới 20 khả năng thai sinh ra sống trong quần thể nghiên cứu từ 89-87%. Tuổi mẹ từ 20-29 khả năng sinh ra thai sống là 86-72%. Tuổi mẹ từ 36-40, khả năng thai sinh ra sống còn 57-47% và khi tuổi mẹ lớn hơn 40 khả năng thai sinh ra sống giảm thấp chỉ còn 45-30%.

Kết quả thu nhận được của nghiên cứu cũng phù hợp với nhận định của Brigham SA, Conlon C: cơ hội có thai thành công sau 3 lần sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân của bà mẹ 20 tuổi là 90% trong khi bà mẹ 45 tuổi chỉ có 54% cơ hội thai sinh ra sống [89].

Trong 301 bệnh nhân sảy thai liên tiếp có 34 bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS và 267 bệnh nhân không mắc APS. Lứa tuổi trung bình của nhóm mắc APS là 27,65 tuổi, thấp hơn tuổi trung bình của nhóm không mắc APS là 29,27 tuổi. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Kết quả này cho thấy tuổi của bà mẹ sảy thai liên tiếp mắc APS cũng tương tự như tuổi của bà mẹ sảy thai liên tiếp do nguyên nhân khác.

Nghiên cứu của Dendrinios tiến hành trên 323 bệnh nhân sảy thai liên tiếp. Trong đó, tuổi trung bình của bệnh nhân chia theo các nhóm nguyên nhân: rối loạn miễn dịch, bất thường tử cung, rối loạn nội tiết, bất thường bộ nhiễm sắc thể và nhóm sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân lần lượt là: 32,2 tuổi, 31,6 tuổi, 32,1 tuổi, 31,5 tuổi và 32,6 tuổi [87]. Tuổi trung bình các bà mẹ của 5 nhóm nguyên nhân sảy thai liên tiếp trong nghiên cứu của Dendrinios cũng không khác biệt nhau.

Đồng thời, tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu của Dendrinos cũng cao hơn bệnh nhân trong nghiên cứu này. Có thể do ở xã hội phương tây tuổi sinh đẻ của phụ nữ muộn hơn ở các nước phương đông nên tuổi của các bà mẹ sảy thai liên tiếp vì thế cũng cao hơn so với các bệnh nhân trong nghiên cứu này.

4.2. Tiền sử sản khoa và một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp

4.2.1. Tiền sử sản khoa

4.2.1.1. Tiền sử sảy thai

a. Số lần sảy thai

Trong 301 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, số bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp 2 lần chiếm tỷ lệ cao nhất là 65,44%. Tỷ lệ sảy 3 lần chiếm 20,93%, sảy thai từ 4 lần trở lên chiếm 13,62%.

Đặc biệt trong nghiên cứu này có 3 bệnh nhân sảy thai liên tiếp đến 7 lần. Một bệnh nhân có chồng mang bộ nhiễm sắc thể bất thường loại chuyển đoạn giữa 2 nhiễm sắc thể t(4;15) và p (15.3 q 22), lần mang thai này bệnh nhân được bơm tinh trùng từ người cho, kết quả thai sinh lúc 32 tuần, thai sống. Hai trường hợp còn lại đều có tiền sử sảy thai rất sớm khoảng 5 tuần, cả hai bệnh nhân đều chưa sinh được con nào. Tất cả các thăm dò thông thường đã làm như: nhiễm sắc đồ của 2 vợ chồng, kháng thể kháng phospholipid, tinh dịch đồ, siêu âm đều cho kết quả bình thường. Ở lần mang thai này, bệnh nhân lại tiếp tục sảy thai. Hiện tượng thai tiếp tục không phát triển ở những người sảy thai liên tiếp nhiều lần dẫn tới giả thiết số lần sảy thai trong quá khứ có thể dự đoán khả năng phát triển thai trong tương lai. Giả thiết này được chứng minh thông qua kết quả nghiên cứu như sau:

Thứ nhất, trong nghiên cứu nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai từ 3 lần trở lên có khả năng thai sinh ra sống là 59,61%, trong khi đó nhóm sảy thai 2 lần có tỷ lệ thai sinh sống là 78,17%, cao gấp 2,42 lần nhóm sảy thai từ 3 lần trở lên. Sự khác biệt này đặc biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ (Bảng 3.6). Số lần sảy thai càng nhiều thì tiên lượng những lần mang thai tiếp theo càng kém.

Thứ hai, theo bảng 3.9, số lần sảy thai trong tiền sử ≥ 3 lần thì khả năng sinh con sống trong tiền sử là 33,65% thấp hơn 1,91 lần nhóm sảy thai 2 lần có tỷ lệ sinh con sống là 49,24%. Rõ ràng, số lần sảy càng nhiều thì khả năng sinh được con sống trong tiền sử cũng thấp hơn.

Một nghiên cứu của Empson năm 2009 cũng chứng minh cho giả thiết này. Trên những phụ nữ 30 tuổi có tiền sử sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân, tác giả tìm thấy những phụ nữ sảy 2 lần sẽ có 84% cơ hội có thai lần tiếp theo thành công, trong khi đó người cùng độ tuổi nhưng có tiền sử sảy thai 5 lần liên tiếp thì cơ hội này chỉ còn lại 71% [90]. Như vậy, số lần sảy trong quá khứ càng cao thì nguy cơ sảy thai trong tương lai càng tăng.

Ngoài ra, cũng theo kết quả bảng 3.5, nhóm bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS cũng có số lần sảy thai 2 lần chiếm tỷ lệ cao nhất 79,41%. Tương tự như vậy, nhóm bệnh nhân không mắc APS cũng có số lần sảy hay gặp nhất là 2 lần, chiếm tỷ lệ 63,67%. Sự khác biệt về tỷ lệ giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê. Nhóm bệnh nhân mắc APS cũng có số lần sảy thai trong tiền sử tương tự như các bệnh nhân sảy thai liên tiếp không mắc APS.

Những trường hợp sảy thai liên tiếp nhiều lần mà các xét nghiệm thông thường chưa tìm ra được nguyên nhân cũng là vấn đề hay gặp trong thực tế điều trị. Để đảm bảo phát hiện được các nguyên nhân hiếm gặp hơn cần chuyển bệnh nhân đến khám và làm các xét nghiệm chuyên sâu về nội tiết, đông máu và miễn dịch. Đây là một hạn chế trong công tác chẩn đoán và điều

trị bệnh nhân sảy thai liên tiếp tại Việt Nam ở thời điểm này. Vấn đề này sẽ được bàn luận kỹ hơn ở phần nguyên nhân sảy thai liên tiếp.

b. Thời điểm sảy thai

Trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, một bệnh nhân có nhiều lần sảy, thời điểm các lần sảy của một bệnh nhân thường trùng nhau. Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân có thời điểm sảy trùng nhau giữa các lần sảy là 197 bệnh nhân chiếm 65,45%. Tuổi thai sảy sớm nhất 4 tuần, muộn nhất 11 tuần. Thời điểm sảy hay gặp nhất lúc 8 tuần chiếm tỷ lệ 32,49%.

Theo Scott J, thời điểm sảy thai cũng có thể nói lên được nguyên nhân sảy thai và dự đoán được nguy cơ tái phát ở lần có thai sau [91]. Sảy thai sớm (sảy tiền phôi dưới 6 tuần) thường do nguyên nhân bất thường gen và rối loạn nội tiết. Sảy phôi (6 đến 10 tuần) và sảy thai (sau 10 tuần) thường liên quan đến các vấn đề miễn dịch và giải phẫu.

Theo một nghiên cứu của Dendrinios tiến hành trên 441 lượt thai kỳ của 352 bệnh nhân tiền sử sảy thai liên tiếp, tác giả tìm thấy những bệnh nhân sảy thai, chết thai sau khi xuất hiện tim thai thường do bất thường tử cung hoặc không tìm thấy nguyên nhân, ngược lại nhóm thai sảy thai trước khi xuất hiện tim thai thường do nguyên nhân suy hoàng thể hoặc các rối loạn đông máu [87].

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân có thời điểm sảy trong tiền sử hay gặp nhất là tuần thứ 8 chiếm 32,49% số bệnh nhân, có thể dự đoán những lần sảy thai thai lưu trước đây của các bệnh nhân liên quan đến nguyên nhân miễn dịch và giải phẫu.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, nhóm bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS có số bệnh nhân sảy trùng nhau vào tuần 7-8 chiếm tỷ lệ cao nhất 45,83% (Bảng 3.7). Nhóm bệnh nhân không mắc APS cũng có tiền sử sảy hay

gặp nhất là lúc 7-8 tuần chiếm 49,71%, sự khác biệt về tỷ lệ giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê. Như vậy nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS có thời điểm sảy trong tiền sử cũng tương tự như các bệnh nhân không mắc APS.

4.2.1.2. Tiền sử sinh con sống

Số con đã sinh và sống được cũng là một đặc điểm quan trọng trong tiền sử sản khoa. Đặc điểm này cũng có giá trị tiên lượng khả năng thai phát triển trong tương lai ở những bệnh nhân sảy thai liên tiếp.

Kết quả nghiên cứu cho thấy trong quần thể sảy thai liên tiếp, số bệnh nhân chưa có con là 169 bệnh nhân chiếm 56,15% (Biểu đồ 3.3). Theo Simpson, các bệnh nhân sảy thai liên tiếp nếu đã có một lần sinh được con sống thì nguy cơ sảy thai ở lần có thai tiếp theo giảm hơn người chưa có con nào [88]. Một trường hợp đặc biệt trong nghiên cứu này là cặp vợ chồng đã sảy 11 lần và có sinh một con sống. Bệnh nhân này có kết quả âm tính với 2 loại kháng thể kháng phospholipid, kết quả nhiễm sắc đồ bình thường, hình ảnh siêu âm tử cung bình thường. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ bao vây bằng các thuốc nội tiết như progestogen và hCG, kết quả thai phát triển tốt ở lần thứ 13 này, bệnh nhân đẻ thường, đủ tháng con nặng 2800g. Tuy trường hợp cụ thể này chưa được kiểm tra bằng tất cả các xét nghiệm chuyên sâu để tìm nguyên nhân sảy thai nhưng đây là một trường hợp hi hữu minh chứng cho quan điểm nếu đã sinh được con sống thì dù sảy thai nhiều lần vẫn có cơ hội có thai và thai sẽ phát triển được trong những lần thụ thai tiếp theo.

Jaslow và cộng sự khi so sánh nguyên nhân gây sảy thai của từng nhóm sảy 2 lần, sảy 3 lần và sảy ≥ 4 lần nhận thấy: nguyên nhân sảy thai ở cả 3 nhóm này đều tương đương nhau nhưng những người sảy thai 3 lần và 4 lần trở lên nếu đã có con thì ít có các bất thường hoặc rối loạn hơn so với nhóm người không có con [11]. Vì vậy theo Jaslow, việc khai thác trong tiền sử đã

có lần sinh được con sống thì tiên lượng cho những lần có thai về sau tốt hơn là người chưa sinh được con.

Nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS có tỷ lệ chưa có con cao chiếm 73,52% trong khi đó ở nhóm không mắc APS, tỷ lệ chưa có con thấp hơn là 53,93%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

4.2.1.3. Tiền sử mắc các bệnh lý của hội chứng kháng phospholipids ở quý II và III của thai kỳ

Ở quý I của thai kỳ, hội chứng kháng phospholipid dẫn tới sảy thai và thai chết lưu liên tiếp. Ở quý II và quý III, hiện tượng đông máu bất thường ở các gai rau và vi mạch liên quan đến các kháng thể kháng phospholipid có thể dẫn tới sự hình thành các huyết khối ở các mạch máu ở gai rau từ đó dẫn đến các bệnh lý như thai chậm phát triển, thiếu ôi, đẻ non, tiền sản giật sớm và nặng, thai chết lưu [92].

Tiền sử mắc các bệnh lý muộn của hội chứng kháng phospholipid đã được khai thác kỹ ở các bệnh nhân tham gia nghiên cứu này. Theo kết quả bảng 3.10, tiền sử mắc một trong các bệnh lý này chiếm 14,7% bệnh nhân ở nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ 3,75% của nhóm không mắc APS. Như vậy, nhóm mắc APS ngoài tiền sử sảy thai liên tiếp ở quý I còn có tiền sử mắc các bệnh lý của hội chứng kháng phospholipid cao hơn hẳn những bệnh nhân sảy thai liên tiếp khác.

Hội chứng kháng phospholipid là một vấn đề còn chứa đựng rất nhiều tranh cãi. Sự hiểu biết về thời gian tồn tại của kháng thể kháng phospholipid và các thời điểm bùng phát các biểu hiện bệnh lý cũng còn chưa sáng tỏ. Tại hội nghị về hội chứng kháng phospholipid tại Geneve, Thụy Sĩ, các nhà khoa học đã đưa ra bằng chứng rằng 50-70% số người có kháng thể kháng phospholipid dương tính sẽ xuất hiện các tình trạng tắc mạch trong vòng 20

năm, 30% còn lại không phát triển thành các bệnh lý của hội chứng này [93]. Như vậy, không phải bệnh nhân nào có kháng thể kháng phospholipid trong máu đều có biểu hiện đông máu ngay. Hội nghị về APS tại Montpellier báo cáo trong 1014 bệnh nhân APS nhập viện vì nhiều bệnh lý khác nhau, trong đó có 7,1% bệnh nhân dương tính với aCL và chỉ có 28% của nhóm dương tính với aCL mới có biểu hiện lâm sàng các bệnh lý của APS [94].

Việc cá thể nào mang kháng thể kháng phospholipid và khi nào kháng thể đó dẫn đến quá trình đông máu, tắc mạch vẫn còn chưa được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu này cho thấy những bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid, mới làm xét nghiệm và mới phát hiện ra kháng thể kháng phospholipid trong máu ở lần mang thai này nhưng trong quá khứ họ đã có tỷ lệ mắc các bệnh lý của APS cao hơn hẳn nhóm bệnh nhân mắc nguyên nhân khác. Như vậy, để ứng dụng trong điều trị, nếu bệnh nhân có tiền sử thai chậm phát triển trong tử cung hoặc thiếu ối hoặc đẻ non hoặc tiền sản giật sớm và nặng hoặc thai chết lưu không rõ nguyên nhân thì cần nghĩ đến hội chứng kháng phospholipid và cho bệnh nhân thử các xét nghiệm tìm các kháng thể này.

Tóm lại, các đặc điểm trong tiền sử của bệnh nhân sảy thai liên tiếp như: số lần sảy thai, thời điểm sảy thai và sinh con sống và tuổi của mẹ là những yếu tố có khả năng tiên lượng sự phát triển của thai kỳ tiếp theo. Những bệnh nhân sảy thai liên tiếp do mắc APS cũng có tuổi và tiền sử sản khoa tương tự như các bệnh nhân sảy thai liên tiếp do nguyên nhân khác. Nếu chỉ quan sát các đặc điểm về tiền sử sản khoa sẽ khó định hướng được nguyên nhân sảy thai liên tiếp do mắc APS. Vì vậy, xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid là yếu tố tiên quyết để chẩn đoán hội chứng.

4.2.2. Một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể lupus anticoagulant trong bệnh lý sảy thai liên tiếp

4.2.2.1. Các nguyên nhân sảy thai liên tiếp

Trước khi tìm hiểu các nét riêng biệt của kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp, chúng tôi sẽ mô tả một số nguyên nhân sảy thai liên tiếp tìm thấy được trong điều kiện chẩn đoán của Việt Nam. Trong 301 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, hội chứng kháng phospholipid là nguyên nhân hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 11,29%. Các bất thường khác trước đây vẫn thường xuyên được khảo sát và được coi là nguyên nhân chính của sảy thai liên tiếp lại chiếm một tỷ lệ rất thấp.

Bất thường nhiễm sắc thể vợ và chồng phát hiện trong nghiên cứu với tỷ lệ lần lượt là 1,48% và 2,38% (Bảng 3.11). Các bất thường về nhiễm sắc thể chủ yếu là bất thường về cấu trúc trong đó chuyển đoạn nhiễm sắc thể là phổ biến nhất: (4;10) (1;15) và (4;15). Có một trường hợp bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể số 6 và một trường hợp bộ nhiễm sắc thể dạng khảm 46XX/46XY. Không có trường hợp bất thường số lượng nhiễm sắc thể nào được phát hiện trong quần thể nghiên cứu.

Theo Rai (2007), tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể của bố hoặc mẹ chiếm 3-5% số cặp vợ chồng mẹ sảy thai liên tiếp [15]. Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể trong nghiên cứu của Dendrinis lại chiếm 2,79% [87]. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân đều đang có thai khi tham gia nghiên cứu nên việc tư vấn để 100% các cặp vợ chồng đi xét nghiệm nhiễm sắc thể còn chưa thực hiện được, chính vì vậy mà tỷ lệ phát hiện bất thường có thể thấp hơn so với thực tế. Tuy nhiên cũng tương tự như kết quả của các nghiên cứu khác trên thế giới, kết quả của nghiên cứu này cho thấy bất thường về cấu trúc nhiễm sắc thể là chủ yếu và hay gặp nhất là bất thường loại chuyển đoạn nhiễm sắc

thể. Với bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể, kiểu hình của bố mẹ hoàn toàn bình thường nhưng trong quá trình phân ly giảm phân sẽ dẫn tới 50-70% giao tử và phôi có bộ nhiễm sắc thể không ổn định [15].

Nghiên cứu của Dendrinios cho thấy tỷ lệ bất thường tử cung là 13% [87] còn nhóm nguyên nhân bất thường tử cung trong nghiên cứu này chiếm tỷ lệ 3,99% (Bảng 3.11). Ngoài 2 trường hợp tử cung đôi và 1 trường hợp vách ngăn tử cung đại diện cho bất thường bẩm sinh của tử cung, 9 trường hợp bất thường còn lại là nhân xơ tử cung với kích thước trung bình là 46,62 x 38,87 mm. Những nhân xơ có kích thước khá lớn ($\geq 4\text{cm}$) hoặc vị trí sát niêm mạc tử cung, thực sự đe dọa đến sự làm tổ và phát triển của thai nhi mới được ghi nhận trong nghiên cứu này. Các nhân xơ tử cung nhỏ ở vị trí thanh mạc ít ảnh hưởng đến thai sẽ không được đánh giá là nguyên nhân dẫn đến sảy thai. Bên cạnh đó, nghiên cứu này tiến hành khi bệnh nhân đang có thai vì vậy bệnh nhân chỉ được thăm dò bằng siêu âm đầu dò âm đạo để đánh giá hình thái của tử cung. Các bệnh nhân có nghi ngờ bất thường tử cung cần được siêu âm bơm nước buồng tử cung, chụp buồng tử cung hoặc soi buồng tử cung ngoài thai kỳ để đánh giá chính xác hơn nữa các bất thường của tử cung.

Nhóm nguyên nhân nội tiết dẫn tới sảy thai liên tiếp trong nghiên cứu này chiếm tỷ lệ rất thấp: bệnh lý tuyến giáp 2,33%, đái tháo đường 0,66%, buồng trứng đa nang 1,99%. Các rối loạn nội tiết được phát hiện với tỷ lệ thấp vì nghiên cứu mới chỉ dựa vào quá trình thăm khám và hỏi bệnh để phát hiện các rối loạn nội tiết mà thôi. Trong khi đó có một số rối loạn nội tiết cần phải áp dụng các xét nghiệm định lượng nội tiết tố để chẩn đoán bệnh.

Theo nghiên cứu trên 1020 bệnh nhân sảy thai liên tiếp, số bệnh nhân có nồng độ TSH bất thường chiếm tới 7,2% (Phụ lục 1). Vì vậy, theo Jaslow, việc tiến hành các xét nghiệm định lượng TSH để tìm nguyên nhân trong

bệnh lý sảy thai liên tiếp là thực sự có ý nghĩa và cần được triển khai cho tất cả các bệnh nhân sảy thai liên tiếp [11]. Việc phối hợp giữa các chuyên khoa trong y học luôn cần thiết, thầy thuốc sản khoa và các chuyên gia về nội tiết cần phối hợp tốt để tìm các rối loạn nội tiết có thể là nguyên nhân tuy ít gặp hơn dẫn tới sảy thai liên tiếp.

Nhóm nguyên nhân rối loạn đông máu là nhóm nguyên nhân hầu như không được lưu tâm trong các nghiên cứu về sảy thai liên tiếp ở Việt Nam. Rối loạn đông máu tương đối ít gặp ở người châu Á, ngược lại, ở Châu Âu, có hơn 15% dân số da trắng mang gen đột biến gây rối loạn đông máu [24]. Những rối loạn đông máu phổ biến nhất liên quan đến sảy thai liên tiếp là đột biến gen trội yếu tố V Leiden và yếu tố II prothombin G20210 [16]. Ngoài ra, thiếu hụt yếu tố XII cũng liên quan rõ rệt đến tình trạng sảy thai liên tiếp và theo Sotiriadis xác định hoạt tính yếu tố XII là một xét nghiệm thường quy cần phải tiến hành khi tìm nguyên nhân sảy thai liên tiếp [34].

Tại Việt Nam, những xét nghiệm liên quan đến các yếu tố đông máu V Leiden, II prothombin, yếu tố XII, yếu tố protein S, protein C đều đã có mặt tại các bệnh viện chuyên khoa huyết học. Trong nghiên cứu này cũng như một vài nghiên cứu của tác giả khác tại Việt Nam, bệnh nhân sảy thai liên tiếp vẫn chưa được tiếp cận với các xét nghiệm này. Dù tỷ lệ rối loạn yếu tố đông máu không cao nhưng cần chỉ định các xét nghiệm này cho những trường hợp sảy thai liên tiếp chưa tìm thấy nguyên nhân và có biểu hiện nhồi máu, thiếu máu ở bánh rau hoặc mẹ có bệnh lý tắc mạch từ trước đó.

Như vậy, trong điều kiện Việt Nam, việc tìm thấy nguyên nhân sảy thai liên tiếp vẫn là một thách thức. Trong 301 bệnh nhân của nghiên cứu này có 207 người chiếm tỷ lệ 68,77% vẫn chưa tìm thấy được nguyên nhân. So với tỷ lệ sảy thai liên tiếp không tìm thấy nguyên nhân của Dendrinos là 52,63%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Trong tương lai, cần cho các bệnh nhân sảy thai liên tiếp chưa tìm thấy nguyên nhân làm thêm các xét nghiệm về nội tiết như định lượng TSH, T3, T4 để tìm các bệnh lý tuyến giáp trạng có thể bị bỏ sót. Phối hợp với chuyên khoa huyết học, nội tiết, miễn dịch để tìm các yếu tố, nguyên nhân bất thường ít gặp hơn sau khi đã loại trừ các nguyên nhân sảy thai liên tiếp hay gặp. Sau đây là bảng các thăm dò, xét nghiệm có thể tiến hành tại Việt Nam để xác định nguyên nhân sảy thai liên tiếp [24].

Bảng 4.1. Các thăm dò xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân sảy thai liên tiếp

Nguyên nhân	Các thăm dò, xét nghiệm
Di truyền	Nhiễm sắc đồ của bố mẹ Nhiễm sắc đồ rau thai
Giải phẫu	Siêu âm bơm nước buồng tử cung, soi buồng tử cung, chụp tử cung
Nội tiết	Định lượng nội tiết sinh dục nữ ngày thứ 2 của vòng kinh. Có thể làm: khi có triệu chứng lâm sàng gợi ý TSH, dự trữ buồng trứng, prolactin máu Insulin resistance, kháng thể kháng tuyến giáp
Tự miễn (APS)	aCL loại IgG và IgM LA (lupus anticoagulant)
Đông máu không phải APS	Yếu tố V, gen đột biến prothrombin (yếu tố II), yếu tố protein C
Nhiễm trùng	HIV, HbsAg, TPHA cho cả 2 vợ chồng Các xét nghiệm nhiễm trùng sinh dục khác không bắt buộc, chỉ làm khi bệnh nhân có biểu hiện viêm niêm mạc tử cung, viêm cổ tử cung mãn tính hoặc bệnh nhân trong tình trạng suy giảm miễn dịch.

Tóm lại, mặc dù các nguyên nhân dẫn đến sảy thai liên tiếp tương đối đa dạng, hội chứng kháng phospholipid vẫn là nguyên nhân hay gặp nhất trong nghiên cứu này chiếm tỷ lệ 11,29%. Việc chẩn đoán nguyên nhân sảy thai liên tiếp do mắc APS dựa chủ yếu vào xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid. Tuy nhiên, các tiêu chuẩn xét nghiệm để chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid là một vấn đề rất phức tạp, còn nhiều tranh cãi. Các nghiên cứu trên thế giới về bệnh lý sảy thai liên tiếp và hội chứng kháng phospholipid còn áp dụng các tiêu chí xét nghiệm một cách rất đa dạng. Thực tế, các nhà sản khoa trên thế giới cũng chưa đưa ra một tiêu chuẩn riêng để áp dụng chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid trong bệnh lý sảy thai liên tiếp. Chính vì vậy, nghiên cứu này cũng đang đi tìm những nét riêng biệt của kháng thể kháng phospholipid trong bệnh lý sảy thai liên tiếp.

4.2.2.2. Tỷ lệ mắc hội chứng kháng phospholipid

Theo tiêu chuẩn Sydney 2006, bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid phải dương tính 2 lần cách nhau ít nhất 12 tuần thì mới được coi là thực sự mang kháng thể kháng phospholipid và thực sự mắc hội chứng kháng phospholipid. Trước đó, tiêu chuẩn của hội nghị SAPORRO 1998 chỉ quy định khoảng thời gian giữa 2 lần xét nghiệm là 6 tuần. Tuy nhiên, sau đó, rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh những trường hợp dương tính thoáng qua do nhiễm một số loại virus, vi khuẩn hay ký sinh trùng hay do sử dụng một số loại thuốc... có thể tồn tại lâu hơn 6 tuần, cụ thể là dưới 12 tuần [47],[59], [60],[61]. Chính vì vậy, trong nghiên cứu này, các bệnh nhân dương tính với các kháng thể kháng phospholipid sẽ phải thử lại lần 2 sau 12 tuần để loại trừ triệt để các trường hợp dương tính thoáng qua đó.

Số bệnh nhân dương tính 2 lần sau 12 tuần với một trong hai loại kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant là 34 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ

11,29%. Tỷ lệ sảy thai liên tiếp do mắc hội chứng kháng phospholipid trong nghiên cứu này cũng tương tự như các số liệu đã được công bố trên thế giới: Fishman P 5% - 15% [52] hoặc Peter A 9-19% [95].

Trong các nghiên cứu của Việt Nam về sảy thai liên tiếp và hội chứng kháng phospholipid, bệnh nhân thường không được xét nghiệm đầy đủ 2 loại kháng thể kháng phospholipid chính là LA và IgG của aCL và IgM của aCL. Hoặc nếu bệnh nhân được xét nghiệm đủ 2 loại kháng thể thì lại không đảm bảo được thử lại lần thứ 2 khi lần xét nghiệm đầu dương tính. Chính vì vậy, các kết quả công bố của nghiên cứu trước đây thường cho tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng phospholipid rất cao.

Nghiên cứu của Lê Thị Phương Lan, năm 2011, đưa ra tỷ lệ kháng thể kháng phospholipid dương tính của bệnh nhân sảy thai liên tiếp lên tới 56%. 144 bệnh nhân của Lê Thị Phương Lan được định lượng kháng thể kháng cardiolipin, β 2 glycoprotein I, nhưng không được khảo sát kháng thể lupus anticoagulant. 50/80 bệnh nhân dương tính ở lần thử thứ nhất không được thử lại lần thứ hai [65]. Việc chỉ xét nghiệm các kháng thể kháng phospholipid một lần cho các bệnh nhân dương tính sẽ dẫn tới không loại bỏ được các trường hợp dương tính thoáng qua. Tỷ lệ 56% cho thấy trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, hội chứng kháng phospholipid là một nguyên nhân có thực tuy nhiên phải xét nghiệm 2 lần để loại trừ được các trường hợp dương tính thoáng qua, phản ánh chính xác vai trò của hội chứng này trong bệnh lý sảy thai liên tiếp.

Tương tự như vậy, một nghiên cứu thử nghiệm năm 2012, trên 303 bệnh nhân sảy thai liên tiếp tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương, đã đưa ra được tỷ lệ dương tính với kháng thể cardiolipin là 29,9%. Đây là một nghiên cứu mô tả cắt ngang nên cũng vẫn chưa đưa ra được tỷ lệ dương tính hai lần của kháng thể kháng cardiolipin. Nghiên cứu trên cũng không khảo sát kháng thể

lupus anticoagulant vì tại thời điểm nghiên cứu, xét nghiệm xác định kháng thể này chưa được triển khai tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương [67]. Chính vì vậy, tỷ lệ mắc hội chứng kháng phospholipid của nghiên cứu này vì vậy chưa sát với thực tế.

Dựa trên 2 nghiên cứu ban đầu này, tỷ lệ dương tính của kháng thể kháng phospholipid có vẻ rất cao. Chính vì vậy, trong giai đoạn này một số thầy thuốc sản khoa có thể chỉ định xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid tương đối rộng rãi với những bệnh nhân mới sảy thai một lần hoặc hai lần không liên tiếp, vốn là những bệnh nhân không cần thiết phải xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid.

Với tỷ lệ 11,29% sảy thai liên tiếp do mắc hội chứng kháng phospholipid, chúng tôi xin nhấn mạnh chỉ một số đối tượng thực sự cần phải thử xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid (theo tiêu chuẩn Sydney 2006) đó là:

- Bệnh nhân sảy thai liên tiếp từ 2, 3 lần trở lên và tuổi thai sảy dưới 10 tuần.
- Hoặc những trường hợp sảy thai chết thai sau 10 tuần.
- Hoặc mắc tiền sản giật sớm nặng, thai chậm phát triển trong tử cung, đẻ non [8].

4.2.2.3. Tỷ lệ và thời điểm xét nghiệm tìm kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể lupus anticoagulant ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp

Trong nghiên cứu này, kháng thể kháng phospholipid được khảo sát trong quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp bao gồm 2 loại kháng thể chính: kháng thể lupus anticoagulant (LA) và kháng thể kháng cardiolipin (aCL). Hai kháng thể này có mối liên quan mật thiết với các bệnh lý sản khoa và được gọi là các kháng thể kháng phospholipid sản khoa.

Riêng vai trò của kháng thể $\beta 2$ glycoprotein I trong các bệnh lý sảy thai liên tiếp vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu trên thế giới.

Trong điều kiện khách quan khi triển khai nghiên cứu về hội chứng kháng phospholipid tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương, vào năm 2011, khoa Sinh Hóa của bệnh viện mới bước đầu triển khai định lượng kháng thể kháng cardiolipin. Đến năm 2012, xét nghiệm định tính xác định kháng thể lupus anticoagulant mới được triển khai. Sau đó xét nghiệm kháng thể kháng $\beta 2$ glycoprotein I mới được áp dụng cho những trường hợp sảy thai liên tiếp mà âm tính với cả hai loại kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant. Do giá thành cao nên việc xét nghiệm xác định 3 loại kháng thể áp dụng cho tất cả các bệnh nhân vẫn chưa được thực hiện được. Chính vì vậy, nghiên cứu này mới chỉ báo cáo các kết quả của kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể lupus anticoagulant mà thôi.

a. Tỷ lệ kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp

Trong quần thể 301 bệnh nhân sảy thai liên tiếp của nghiên cứu, kháng thể kháng cardiolipin dương tính 2 lần chiếm 33/301, kháng thể LA chỉ chiếm 2/301 (một bệnh nhân dương tính kép cả với IgG aCl và IgM aCL ở 2 lần xét nghiệm). Kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với nhận định của Lockshin rằng loại kháng thể kháng phospholipid dẫn tới sảy thai liên tiếp tuổi thai nhỏ chính là kháng thể kháng cardiolipin. Ngược lại, kháng thể lupus anticoagulant nếu dương tính thì liên quan nhiều đến sảy thai ở quý II nhiều hơn quý I [96].

So với kết quả nghiên cứu của Jaslow trên 1200 bệnh nhân sảy thai liên tiếp, tác giả cũng chỉ khảo sát 2 kháng thể kháng cardiolipin aCL và LA, tỷ lệ dương tính của 2 kháng thể trong quần thể nghiên cứu là 15,1% và 3,6% [11].

Kết quả của Heilmann cho thấy tỷ lệ dương tính 2 lần với aCL là 16,7%, LA là 3%, dương tính với cả 2 kháng thể là 6,4% [97].

Trong nghiên cứu này, 91 bệnh nhân dương tính ở lần xét nghiệm thứ nhất tiếp tục dương tính ở lần thứ 2 là 34/91 chiếm 37,36%. So sánh với tỷ lệ dương lần 2 trong nghiên cứu của Heilmann trên 66 bệnh nhân sảy thai liên tiếp là 17/66 chiếm 25,76% [97]. So sánh tỷ lệ 37,36% và 25,76% sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Tỷ lệ dương tính thoáng qua trong nghiên cứu này là 57 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 62% những bệnh nhân dương tính lần đầu. Những trường hợp dương tính thoáng qua có thể do các yếu tố như nhiễm trùng, nhiễm virus hay do bệnh nhân sử dụng một loại thuốc nào đó đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu trên thế giới [47], [59], [60], [61], [62]. Từ đó, các thầy thuốc lâm sàng cần lưu ý cho bệnh nhân xét nghiệm hai lần để xác định chính xác các bệnh nhân mắc APS thực sự, loại trừ các trường hợp dương tính giả, tránh điều trị kéo dài không cần thiết.

b. Thời điểm tiến hành xét nghiệm tìm kháng thể lupus anticogulant và kháng thể kháng cardiolipin ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp

Trong 301 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tỷ lệ dương tính lần 1 của IgM aCL là cao nhất 64/301 bệnh nhân (chiếm 21,26%), IgM của aCL tiếp tục dương tính ở lần 2 cũng cao với tỷ lệ cao nhất 27/64 bệnh nhân (42,18%). Trong khi đó LA dương tính ở lần thử thứ nhất 17/301 bệnh nhân (5,65%) nhưng ở lần thử thứ 2, cả 17 trường hợp LA dương tính ở lần 1 chỉ còn lại hai bệnh nhân tiếp tục dương tính lần 2 với tỷ lệ 11,76%. Số liệu trên cho thấy bệnh nhân có kết quả LA dương tính 2 lần – dương tính thực sự rất thấp, các trường hợp dương tính lần 1 chủ yếu là dương tính thoáng qua hoặc dương tính giả chiếm 15/17 trường hợp (88,24%). Ngoài thực tế là bệnh lý sảy thai liên tiếp liên quan đến kháng thể kháng cardiolipin nhiều hơn kháng thể

lupus anticoagulant, có thể trong khi mang thai các yếu tố đông máu của người mẹ cũng thay đổi dẫn tới kết quả xét nghiệm tìm kháng thể lupus anticoagulant cũng bị ảnh hưởng. Nhận định này phù hợp với nhận định của tác giả Nguyễn Anh Trí: “Ở người có thai, xét nghiệm LA sàng lọc thường bị nhầm lẫn, không còn chính xác vì nồng độ các yếu tố đông máu thay đổi, dẫn đến giới hạn bình thường của các xét nghiệm đông máu cũng bị thay đổi kể cả APTT” [98].

Vì vậy, xét nghiệm xác định kháng thể lupus anticoagulant nên được tiến hành trước khi có thai để đảm bảo tính chính xác. Ngược lại, xét nghiệm định lượng IgG của aCL và IgM của aCL có thể được làm vào thời điểm trước có thai hoặc khi mới có thai mà kết quả vẫn đáng tin cậy.

Với tỷ lệ phát hiện IgM aCL và IgG aCL là chủ yếu trong quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp, có thể áp dụng tiến hành xét nghiệm định lượng kháng thể kháng cardiolipin loại IgM và IgG trước nếu âm tính mới tiếp tục xét nghiệm tìm kháng thể lupus anticoagulant và thời điểm xét nghiệm hợp lý nhất là trước khi mang thai.

Để mở rộng thêm, ngoài kháng thể kháng cardiolipin liên quan đến sảy thai nhỏ, 2 loại kháng thể kháng phospholipid khác là phosphatidylethanolamine (aPE) và phosphatidylserine (aPS) vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu tại các trung tâm nghiên cứu lớn trên thế giới. Kết quả bước đầu cho thấy hai loại kháng thể này có liên quan đến sảy thai liên tiếp sớm do ảnh hưởng đến sự phân chia tế bào trong quá trình hình thành phôi và chức năng của gai rau [96].

4.2.2.4. Giá trị của các kháng thể kháng cardiolipin ở 2 lần xét nghiệm

Trong 301 bệnh nhân, khi xét nghiệm lần thứ nhất, nghiên cứu thu nhận được 78 bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng cardiolipin loại IgG (64 bệnh nhân) và IgM (14 bệnh nhân). Giá trị dương tính trung bình của IgG aCL và IgM aCL ở lần xét nghiệm đầu là 23, 48 đơn vị GPL và 12, 91 đơn vị

MPL (Bảng 3.13). Sau 12 tuần, xét nghiệm lần 2 cho tất cả 78 trường hợp này, tỷ lệ dương tính lần 2 chỉ còn là 42,86% đối với IgG aCL và 42,18% đối với IgM aCL. Giá trị dương tính trung bình của lần xét nghiệm thứ 2 là 22,01 đơn vị GPL đối với IgG và 12,65 đơn vị MPL đối với IgM aCL.

Tiêu chuẩn Sydney 2006 áp dụng cho mọi bệnh lý APS thuộc các chuyên ngành khác nhau quy định IgG và IgM aCL phải dương tính trên mức trung bình, tức là lớn hơn 40 đơn vị GPL và MPL thì mới thực sự được coi là dương tính. Trong nghiên cứu của Jaslow tiến hành trên 1020 bệnh nhân sảy thai liên tiếp, tác giả cũng chỉ lựa chọn ngưỡng dương tính lớn hơn 20 đơn vị GPL và MPL cũng tương đương với giá trị dương tính trung bình của nghiên cứu này. Tỷ lệ dương tính của kháng thể kháng cardiolipin trong nghiên cứu của Jaslow cũng chỉ là 15,1%, tương đối phù hợp với kết quả của chúng tôi.

Trong một nghiên cứu năm 2012 tiến hành trên 303 bệnh nhân sảy thai liên tiếp, tác giả Cung Thị Thu Thủy đã tập trung phân tích giá trị kháng thể kháng cardiolipin. Dựa trên giá trị của kháng thể kháng cardiolipin được định lượng, nhóm tác giả đã xây dựng được đường percentile biểu thị các giá trị IgM của aCL và IgG của aCL. Giá trị dương tính mức độ trung bình (tương đương với đường percentile 50) của IgG aCL là 18,4 và của IgM aCL là 10,90 [68]. So với kết quả của Cung Thị Thu Thủy, giá trị trung bình lần 1 và lần 2 của IgG và IgM aCL của nghiên cứu này đều cao hơn (Phụ lục 3).

Có thể trong lĩnh vực sản khoa nói chung hoặc bệnh lý sảy thai liên tiếp nói riêng, tình trạng kháng thể kháng cardiolipin dương tính ở mức độ cao không phổ biến, hay gặp hơn là dương tính ở mức độ thấp và trung bình. Tuy nhiên, việc điều trị các trường hợp mang kháng thể trung bình này là rất cần thiết vì nâng tỷ lệ thai sống lên một cách rõ rệt.

Trong rất nhiều nghiên cứu về sảy thai liên tiếp, chúng tôi chỉ tìm thấy một nghiên cứu của Diejomaoh M.F. mô tả một bệnh nhân có tiền sử sảy thai 9 lần định lượng IgG dương tính mức cao > 70 đơn vị GPL, khi có thai điều trị bằng aspirin liều thấp phối hợp với heparin thai vẫn sảy lúc 10 tuần. Cũng trong nghiên cứu này, tác giả cũng chỉ ra 4/6 bệnh nhân thai sảy đều có tình trạng IgG dương tính ở nồng độ cao hơn những bệnh nhân thai phát triển đến đủ tháng. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Diejomaoh, các bệnh nhân chỉ được xét nghiệm một lần, nên các bệnh nhân dương tính ở mức độ cao hay thấp đều không được khảo sát lại [99].

Chúng tôi tập trung phân tích ba bệnh nhân mắc APS thai không phát triển trong nghiên cứu này. Cả ba bệnh nhân đều không tìm thấy nguyên nhân nào khác dẫn tới sảy thai. Cho nên, chúng tôi tạm coi nguyên nhân thai không phát triển liên quan đến kháng thể kháng phospholipid. Hai trong số ba bệnh nhân dương tính với IgM aCL và một bệnh nhân dương tính với cả IgM aCL và IgG aCL. Mức độ dương tính của cả 3 bệnh nhân này đều ở mức độ < 20 đơn vị MPL và < 15 đơn vị GPL. Trong khi đó, những bệnh nhân dương tính ở mức độ tương tự hoặc 2 bệnh nhân dương tính ở mức độ cao 30 GPL thì thai vẫn phát triển tốt khi được điều trị bằng lovenox phối hợp với aspirin.

Một đặc điểm quan trọng của các kháng thể kháng cardiolipin ghi nhận được trong nghiên cứu này đó là: giá trị dương tính ở 2 lần thử của mỗi một bệnh nhân không tương quan tuyến tính.

Quan sát biểu đồ 3.4 và 3.5, giá trị dương tính của một bệnh nhân ở 2 lần xét nghiệm không có quan hệ thuận chiều. Có bệnh nhân dương tính ở mức độ cao 48 đơn vị MPL ở lần xét nghiệm thứ nhất nhưng sau 12 tuần, xét nghiệm lại trở nên âm tính và ngược lại có những bệnh nhân chỉ dương tính mức độ nhẹ ở lần xét nghiệm đầu nhưng vẫn tiếp tục dương tính ở lần xét nghiệm thứ hai.

Từ đặc điểm này, có thể rút ra một kết luận chỉ cần bệnh nhân dương tính ở lần xét nghiệm thứ nhất dù thấp hay cao vẫn phải xét nghiệm lại lần thứ 2 thì mới phát hiện được những bệnh nhân dương tính 2 lần, thực sự mắc hội chứng kháng phospholipid.

Trong tiêu chuẩn Sydney 2006 và cả tiêu chuẩn Sapporo 1998, các nhà khoa học mới chỉ đưa IgG và IgM với aCL vào ra tiêu chuẩn chẩn đoán. IgA aCL rất ít khi dương tính đơn độc thường dương tính phối hợp với hoặc IgG hoặc IgM aCL, hơn nữa IgA aCL không tham gia vào quá trình hoạt hóa bổ thể nên có lẽ vì vậy mà IgA chưa trở thành một tiêu chí cận lâm sàng trong chẩn đoán APS [8].

4.2.2.5. Các yếu tố ảnh hưởng tới kháng thể kháng phospholipid

a. Các yếu tố khởi động

Theo một nghiên cứu của Loncar D, tỷ lệ tìm thấy kháng thể kháng phospholipid ở phụ nữ có thai bình thường là 0,3% những sản phụ này hoàn toàn không có biểu hiện tắc mạch và thai phát triển vẫn bình thường. Kháng thể kháng phospholipid có thể biểu hiện thành các biến chứng tắc mạch ở một số người nhưng lại hoàn toàn bất hoạt ở những cá thể khác. Trạng thái hoạt động và bất hoạt của kháng thể kháng phospholipid do một số yếu tố quyết định [58].

Nghiên cứu của Erkan D nhắc đến một số yếu tố có khả năng làm bùng phát lên các biểu hiện bệnh lý của hội chứng APS. Các yếu tố này được gọi là những “second hit” (cú hích thứ 2) ví dụ như hút thuốc lá, nằm lâu hoặc quá trình mang thai, dùng thuốc tránh thai, tăng lipid máu...[58].

Một nghiên cứu của Giron-Gonzalez tiến hành trên 404 bệnh nhân chia thành 2 nhóm, nhóm 1 có 226 bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid và có biểu hiện lâm sàng và nhóm 2 có 178 người có kháng thể kháng phospholipid lưu hành trong máu nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Nhóm

1 có 50% bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ kèm theo trong khi nhóm 2 chỉ có 27,5% có yếu tố nguy cơ kèm theo ($p < 0,001$) [100].

Trong bệnh lý sảy thai liên tiếp các kháng thể kháng phospholipid bị chi phối bởi yếu tố nào, có liên quan đến các yếu tố khởi động này không là một vấn đề cần được nghiên cứu.

Quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp chủ yếu là người trẻ, tuổi trung bình là 29 tuổi, các bệnh lý như tăng huyết áp hầu như không gặp. Phụ nữ Việt Nam hầu như không hút thuốc lá, trong nghiên cứu này không có người bệnh nào hút thuốc lá. Ngoài ra, chỉ có 4 bệnh nhân mắc bệnh lý tim mạch, 3 bệnh nhân có tiền sử tăng mỡ máu được phát hiện trong nghiên cứu này.

Phân tích dựa theo thuật toán hồi quy đa biến với biến phụ thuộc là các trạng thái của kháng thể aPL: âm tính, dương tính 1 lần và dương tính 2 lần, biến độc lập là các yếu tố nghiên cứu trên, kết quả cho thấy sự xuất hiện yếu tố khởi động ở 3 nhóm âm tính, dương tính 1 lần và dương tính 2 lần không liên quan với nhau (Bảng 3.14). Có thể nhận định các yếu tố khởi động - “second hit” này có khả năng làm xuất hiện hội chứng kháng phospholipid trong những bệnh lý khác ở chuyên ngành khác còn trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, đối tượng bệnh nhân trẻ, các yếu tố khởi động này chưa thể thúc đẩy một người mang kháng thể chuyển thành một người mắc bệnh lý sảy thai liên tiếp.

Những yếu tố khởi động không có liên quan rõ rệt đến bệnh lý sảy thai liên tiếp cũng không liên quan đến sự xuất hiện của các kháng thể kháng phospholipid ở những bệnh nhân sảy thai liên tiếp. Chính vì vậy, chúng tôi tiếp tục tìm thêm các yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự xuất hiện của kháng thể kháng phospholipid trong bệnh lý sảy thai liên tiếp.

b. Yếu tố viêm nhiễm phụ khoa

Một nghiên cứu của Cervera năm 2004 tiến hành trên 1000 bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid liên quan đến nhiễm trùng cho thấy các nhiễm trùng này rất đa dạng: nhiễm trùng da 18%, HIV 17%, nhiễm trùng phổi 14%, viêm gan C 13%, nhiễm trùng tiết niệu 10%, nhiễm trùng đường hô hấp trên 9%, nhiễm trùng huyết 6%, nhiễm trùng dạ dày - ruột 6% [101].

Các vi khuẩn gây nên các nhiễm trùng thông thường này cũng là những vi khuẩn rất phổ biến, không xa lạ như:

Vi khuẩn Gram dương: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*.

Vi khuẩn Gram âm: *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumonie*, *Shigella dysenteriae*, *Helicobacter pylori*, *Atypicals*, *Mycoplasma pneumonia* [37].

Loại kháng thể chủ yếu tăng trong các bệnh lý nhiễm trùng chính là IgM của aCL. Ngoài ra IgG của aCL hoặc LA hoặc kháng thể kháng nhân cũng có thể tìm thấy do nhiễm trùng nhưng với tỷ lệ thấp hơn [102].

Trong 301 bệnh nhân sảy thai liên tiếp của nghiên cứu này, tình trạng viêm nhiễm phụ khoa tương đối phổ biến chiếm tỷ lệ 37,54%. Theo bảng 3.15, tình trạng dương tính của 2 loại kháng thể LA và, IgG của aCL không liên quan đến tình trạng viêm nhiễm phụ khoa. Trong khi đó, bệnh nhân viêm nhiễm phụ khoa có tỷ lệ xuất hiện kháng thể IgM của aCL là 28,72%, nhóm bệnh nhân không viêm nhiễm phụ khoa có tỷ lệ IgM của aCL dương tính là 16,77 (OR= 1,92 1,10-3,36; p<0,05). Như vậy, những người viêm nhiễm phụ khoa có khả năng xuất hiện kháng thể loại IgM của aCL cao gấp 1,92 lần những người không viêm nhiễm phụ khoa sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p<0,05.

Theo Diana L các kháng thể kháng phospholipid sinh ra trong những trường hợp này là những kháng thể chỉ tương tự như kháng thể phospholipid thực sự. Chúng cũng có khả năng chống lại một phần phospholipid điện tích âm (phospholipid anion) và có đặc tính quan trọng là sẽ biến mất sau 12 tuần và không dẫn tới các bệnh lý hay gặp của hội chứng kháng phospholipid [14].

Tiếp tục xét nghiệm lại 64 trường hợp dương tính lần thứ nhất sau 12 tuần, kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ có 27 trường hợp IgM aCL dương tính ở lần thứ nhất tiếp tục dương tính ở lần thử thứ 2. Đồng thời, tất cả các kháng thể kháng phospholipid loại IgG aCL hay IgM aCL hay LA dương tính ở lần 2 đều không liên quan với tình trạng viêm nhiễm sinh dục nữa (Bảng 3.16).

Như vậy, có thể kết luận trong quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp, sự xuất hiện kháng thể kháng cardiolipin loại IgM phụ thuộc vào tình trạng viêm nhiễm phụ khoa. Tuy nhiên, tình trạng viêm nhiễm phụ khoa chỉ dẫn đến sự xuất hiện thoáng qua của IgM aCL mà thôi, còn những trường hợp dương tính thực sự với IgM của aCL (dương tính 2 lần) không liên quan đến tình trạng viêm nhiễm phụ khoa.

c. Yếu tố HbsAg dương tính

Theo Asherson, một số loại virus cũng là nguyên nhân dẫn tới sự xuất hiện kháng thể kháng phospholipid đó là: *Cytomegalovirus*, *HIV*, *Parvovirus B19*, *virus quai bị*, *Human T-lymphotropic virus-1*, *Epstein-Barr virus*, *Hepatitis C, B*, *Varicella*, *Adenovirus*, *Rubella* [102].

Nghiên cứu này mới có điều kiện để khảo sát 2 loại virus viêm gan B và HIV mà thôi. Trong số 301 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 18 bệnh nhân có kết quả HbsAg dương tính, chiếm tỷ lệ 5,98%, không có bệnh nhân nào có HIV. Theo bảng 3.18, trong 2 loại kháng thể kháng cardiolipin và lupus

anticoagulant chỉ có IgG của aCL dương tính lần 1 liên quan với kháng thể HbsAg trong máu. Nhóm bệnh nhân mang kháng thể HbsAg có tỷ lệ dương tính với IgG của aCL là 22,22% cao gấp 7,8 lần nhóm HbsAg âm tính có tỷ lệ IgG của aCL dương tính chỉ là 3,53%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Như vậy, những người có kháng thể HbsAg trong máu, dễ xuất hiện kháng thể IgG của aCL hơn những người không có HbsAg.

Trong lần thử thứ 2, những bệnh nhân dương tính lần 2 với kháng thể IgG của aCL không còn liên quan với sự tồn tại của kháng thể HbsAg trong máu. HbsAg dương tính chỉ làm tăng nguy cơ xuất hiện IgG của aCL một cách thoáng qua, còn HbsAg không quyết định được các trường hợp IgG aCL dương tính thực sự.

Sự xuất hiện các kháng thể kháng phospholipid do các virus như đã nói trên chỉ kéo dài trong khoảng 12 tuần, hết 12 tuần, các kháng thể thoáng qua này sẽ biến mất. Chỉ những trường hợp dương tính thực sự mới tồn tại quá 12 tuần và mới thực sự dẫn tới các rối loạn đông máu [14].

d. Yếu tố sử dụng thuốc

Sự xuất hiện của các kháng thể kháng phospholipid có thể liên quan đến việc sử dụng một số loại thuốc như: phenothiazines, phenytoin, hydralazine, procainamid, quinidine, quinine, dilantin, amoxicillin, chlorothiazide, thuốc tránh thai đường uống, propranolol [41], [42]. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân chủ yếu trẻ tuổi và không mắc các bệnh mãn tính nên không sử dụng thuốc như đã được kể ở trên trước và trong khi mang thai.

Ngược lại, trong sản khoa, bệnh nhân trước khi mang thai có thể sử dụng thuốc: sắt, acid folic, một số thuốc bổ khác. Số bệnh nhân sử dụng thuốc trong nghiên cứu này là 73 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 24,25%. Theo bảng 3.20, việc sử

dụng các thuốc này không làm ảnh hưởng tới việc xuất hiện các kháng thể kháng phospholipid dương tính ở lần thử đầu tiên.

Thuốc tránh thai cũng là một yếu tố có khả năng chuyển một người mang kháng thể kháng phospholipid thành người biểu hiện các bệnh lý của hội chứng kháng phospholipid. Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân sử dụng thuốc tránh thai liên tục trong tiền sử chiếm 9,3%. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự xuất hiện các kháng thể kháng phospholipid loại kháng cardiolipin và lupus anticoagulant không liên quan với việc sử dụng thuốc tránh thai.

Chúng tôi cũng tìm hiểu các tài liệu nói về việc sử dụng các thuốc tránh thai có khả năng trở thành yếu tố khởi động cho các bệnh lý của hội chứng kháng phospholipid, tuy nhiên chúng tôi cũng chưa thấy được tài liệu nào nhắc đến thời gian sử dụng thuốc tránh thai bao nhiêu tháng hay bao nhiêu chu kỳ mới dẫn tới sự xuất hiện các bệnh lý này.

Tương tự như vậy, trong nghiên cứu này, các thuốc được sử dụng trong khi mang thai không phải là các thuốc điều trị bệnh lý nội khoa, mà chủ yếu là các vitamin D, E, một số thuốc giảm co tử cung, thuốc nội tiết như progestin hoặc hCG với tỷ lệ là 68,77%. Theo bảng 3.21, việc sử dụng các thuốc này cũng không liên quan đến sự xuất hiện các kháng thể kháng phospholipid ở lần thử thứ nhất.

Như vậy, kết quả của nghiên cứu cho thấy một số thuốc sử dụng tương đối thông dụng trong khi mang thai không làm tăng nguy cơ xuất hiện các kháng thể kháng phospholipid.

Hơn nữa, theo nghiên cứu của Bobbio - Pallavicini và cộng sự tiến hành trên 39 bệnh nhân viêm khớp cấp được điều trị bằng infliximab, theo dõi trong 78 tuần, tác giả nhận thấy từ tuần 30 trở đi kháng thể kháng cardiolipin loại IgM tăng đáng kể, IgG bắt đầu tăng từ tuần 78. Mức độ tăng của các

kháng thể này vẫn không vượt quá giới hạn bình thường sau 78 tuần và không có người nào có biểu hiện lâm sàng của hội chứng kháng phospholipid dù kháng thể có thể tăng [43].

Thời gian sử dụng thuốc dài như các bệnh nhân trong nghiên cứu của Bobbio- Pallavicini thường cũng ít thấy ở các bệnh nhân đang có thai. Chúng tôi tạm thời kết luận: việc sử dụng các thuốc thông dụng trong sản khoa không có liên quan với việc xuất hiện các kháng thể kháng phospholipid.

Tóm lại, trong quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp của nghiên cứu, hội chứng kháng phospholipid là nguyên nhân hay gặp nhất chiếm tỷ lệ cao nhất 11,29%. Kháng thể kháng cardiolipin loại IgM là loại kháng thể hay gặp nhất chiếm tỷ 8,97%. Kháng thể lupus anticoagulant ít liên quan với bệnh lý sảy thai liên tiếp chiếm tỷ lệ 0,66%. Đồng thời xét nghiệm lupus anticoagulant trong khi có thai cho kết quả dương tính thoáng qua rất cao: 88,24%, đây là vấn đề cần ghi nhớ trong thực hành lâm sàng. Các bệnh nhân sảy thai liên tiếp nếu muốn xác định có kháng thể kháng lupus anticoagulant nên làm xét nghiệm trước khi mang thai.

Sự xuất hiện các kháng thể IgM của aCL thoáng qua liên quan với tình trạng viêm nhiễm phụ khoa, sự xuất hiện của kháng thể IgG của aCL thoáng qua liên quan với tình trạng HbsAg dương tính. Nhưng sự xuất hiện các kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant thực sự (dương tính 2 lần) thì không liên quan đến tình trạng viêm nhiễm phụ khoa và các tình trạng HbsAg dương tính. Giá trị dương tính của IgG của aCL và IgM của aCL trong bệnh lý sảy thai liên tiếp ở nghiên cứu này đều ở mức độ trung bình. Tuy nhiên cả 3 bệnh nhân APS thai không phát triển đều dương tính ở mức độ thấp với kháng thể kháng cardiolipin. Mọi liên quan giữa giá trị IgM của aCL ở lần thử lần 1 và lần 2 không tuyến tính, tương tự như vậy mọi liên quan của giá trị IgG của aCL ở 2 lần thử cũng không tuyến tính.

4.3. Đánh giá hiệu quả điều trị giữ thai ở các thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid

Kể từ khi phát hiện hội chứng kháng phospholipid vào năm 1983 đến nay, các nhà khoa học trên thế giới đã có rất nhiều công trình nghiên cứu để đưa ra phương pháp điều trị tối ưu cho căn bệnh này, có thể chia thành 2 phương pháp điều trị chính [8].

Phương pháp điều trị trực tiếp nhằm giảm sản xuất kháng thể, bằng cách tác động vào hệ miễn dịch của cơ thể. Thuốc sử dụng cho phương pháp này là các corticoid và immunoglobulin đường tĩnh mạch. Điều trị bằng corticoid có hiệu quả không cao hơn phương pháp điều trị bằng thuốc chống đông mà có nhiều tác dụng phụ hơn. Điều trị bằng corticoid hầu như không được chỉ định cho bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid nữa. Chỉ đối tượng mắc hội chứng kháng phospholipid thứ phát, nghĩa là có APS và mắc thêm một bệnh lý miễn dịch khác thì mới nên điều trị bằng corticoid [72], [73], [74].

Điều trị bằng immunoglobulin hiệu quả không rõ rệt trong các trường hợp sảy thai liên tiếp do APS, đồng thời giá thành điều trị cao nên phương pháp điều trị vẫn tiếp tục được nghiên cứu thêm trên thế giới [71], [75].

Chỉ có aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp là thuốc chống đông được sử dụng phổ biến nhất, đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu có hiệu quả cao khi phối hợp cùng với nhau. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ và Hội Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh, chúng tôi lựa chọn phác đồ phối hợp aspirin liều thấp 100 mg phối hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp (lovenox) với liều dự phòng đông máu 20 mg/ngày để điều trị cho các bệnh nhân dương tính với một trong 2 loại kháng thể kháng phospholipid: IgG của aCL hoặc IgM của aCL hoặc LA [81], [103]. Đây cũng là phác đồ được áp dụng trong đề tài cấp Bộ của Bộ Y tế: “Nghiên cứu quy

trình chẩn đoán và phác đồ điều trị hội chứng kháng phospholipid ở phụ nữ có tiền sử sảy thai liên tiếp” đã được thông qua vào năm 2012.

Sau 12 tuần bệnh nhân được xét nghiệm lại kháng thể kháng phospholipid nếu âm tính sẽ được ngừng liệu trình điều trị như trên, nếu dương tính tiếp tục điều trị theo phác đồ trên đến tuần 34 của thai kỳ.

Trong 301 bệnh nhân sảy thai liên tiếp tham gia nghiên cứu, số bệnh nhân dương tính đã được điều trị bằng phác đồ trên là 91 bệnh nhân, trong đó có 34 bệnh nhân dương tính 2 lần (mắc APS) và 57 bệnh nhân dương tính 1 lần.

4.3.1. Thời gian điều trị

Trong nghiên cứu này, 91 bệnh nhân được điều trị bằng lovenox phối hợp aspirin liều thấp được chia thành 2 nhóm: nhóm dương tính thoáng qua và nhóm dương tính thực sự. Thời gian điều trị trung bình của nhóm dương tính thoáng qua là 12 tuần. Nhóm dương tính thực sự có thời gian điều trị trung bình là 26 tuần (Bảng 3.23). Áp dụng tiêu chuẩn Sydney 2006, các bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS phải có kết quả kháng thể kháng phospholipid dương tính 2 lần, thời gian thử cách nhau ít nhất 12 tuần [8]. Khoảng thời gian 12 tuần là thời gian cần thiết để những kháng thể dương tính thoáng qua do nhiễm một số virus, vi khuẩn, ký sinh trùng hay do sử dụng một số thuốc mất đi, chỉ có những kháng thể thực sự còn tồn tại sau 12 tuần.

Việt Nam mới bước đầu triển khai các xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid từ đầu năm 2009, nhiều bệnh nhân sảy thai liên tiếp đến bệnh viện khi đã có thai. Bệnh nhân lúc này mới bắt đầu được xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid, nếu dương tính mặc dù chưa phải dương tính hai lần nhưng cũng là nhóm bệnh nhân có nguy cơ mắc hội chứng kháng phospholipid nên vẫn cần được điều trị bằng phác đồ heparin và aspirin liều thấp. Việc chẩn đoán không điều trị ngay cho những bệnh nhân dương tính ở

lần thử thứ nhất có thể làm mất cơ hội điều trị sớm cho các bệnh nhân vốn đã có rất nhiều lần sảy thai hoặc thai chết lưu khi tuổi thai rất nhỏ.

Sau 12 tuần kể từ khi xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid lần đầu tiên dương tính, các bệnh nhân sẽ được thử lần thứ hai, nếu tiếp tục dương tính bệnh nhân này được chẩn đoán là mắc hội chứng kháng phospholipid thực sự và lúc này cần tư vấn cho bệnh nhân tiếp tục theo dõi sát và điều trị đến 34 tuần để giảm các biến chứng hay gặp của hội chứng kháng phospholipid ở quý II và quý III của thai kỳ như thai chậm phát triển, đẻ non, tiền sản giật nặng vv. Tránh tình huống tương đối phổ biến trong thực tế điều trị hiện nay là chỉ điều trị cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp đến 12 hoặc 20 tuần và sau đó không theo dõi cũng không điều trị tiếp.

Cũng có câu hỏi đặt ra là có nên thử lại các xét nghiệm cho các bệnh nhân dương tính lần thứ nhất sớm hơn ví dụ sau 6 tuần thay vì đợi đến 12 tuần? Trước khi có tiêu chuẩn Sydney 2006, các nhà khoa học nghiên cứu về hội chứng kháng phospholipid đã đưa ra một tiêu chuẩn chẩn đoán APS đầu tiên tại hội nghị SAPPORO năm 1998. Trong đó quy định thời gian giữa 2 lần thử xét nghiệm là ít nhất 6 tuần. Nhưng các nghiên cứu sau đó chứng minh rằng thời điểm 6 tuần là thời điểm chưa đủ dài, một số các kháng thể xuất hiện thoáng qua (khi cơ thể đó nhiễm một số loại virus hay vi khuẩn hay dùng một số loại thuốc) vẫn tồn tại sau 6 tuần, thậm chí đến 12 tuần. Nên trong tiêu chuẩn 2006, các nhà khoa học đã quy định khoảng thời gian cần thiết giữa 2 lần thử là ít nhất 12 tuần [104].

Chính vì vậy, có thể trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, khi bệnh nhân đã có thai mà mới thử xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid lần đầu cho kết quả dương tính, nếu thử lại sớm hơn (trước 12 tuần) có kết quả âm tính thì có thể coi bệnh nhân này chỉ mang kháng thể thoáng qua và không bắt buộc phải điều trị aspirin phối hợp với heparin nữa. Nhưng nếu kết quả vẫn tiếp tục dương tính, có thể cho bệnh nhân điều trị tiếp tục, sau 12 tuần kể từ lần thử

xét nghiệm thứ nhất bắt buộc phải thử lần thứ 3, những bệnh nhân nào vẫn tiếp tục dương tính thì phải điều trị tiếp đến tuổi thai 34 tuần. Trong bệnh lý sảy thai liên tiếp, kháng thể lupus anticoagulant là kháng thể rất ít gặp (chiếm tỷ lệ 0,66% theo kết quả nghiên cứu này), sự thay đổi các yếu tố đông máu trong khi có thai cũng làm xuất hiện những trường hợp lupus anticoagulant dương tính giả nhiều. Với những bệnh nhân có kết quả dương tính với kháng thể lupus anticoagulant có thể thử xét nghiệm sớm hơn (sau 6 tuần) cũng không gây hại và tốn kém cho người bệnh.

Ngược lại, những bệnh nhân thử lần hai âm tính thì không phải là bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid mà chỉ là những người có kháng thể kháng phospholipid một cách thoáng qua. Lúc này dù bệnh nhân đang có thai ở tuổi thai nào cũng không cần điều trị tiếp tục heparin nữa. Cũng không nên ngộ nhận rằng quá trình điều trị bằng heparin và aspirin làm biến mất kháng thể kháng phospholipid trong máu. Vì heparin và aspirin chỉ có tác dụng chống đông (điều trị triệu chứng) không can thiệp được vào quá trình sản xuất ra kháng thể (điều trị nguyên nhân).

Với tình hình hiện nay, cách chẩn đoán và điều trị lần lượt dựa trên kết quả của 2 lần xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid như trên là cách áp dụng tối ưu các tiêu chuẩn chẩn đoán và phác đồ điều trị của thế giới trong điều kiện của Việt Nam.

4.3.2. Hiệu quả điều trị

Hiệu quả điều trị của nghiên cứu được đánh giá tại 2 thời điểm: cuối quý I và cuối thai kỳ. Tại thời điểm cuối quý I của thai kỳ, kết quả thai phát triển của nhóm dương tính 2 lần tương đối cao 94,12%, trong khi nhóm âm tính chỉ có tỷ lệ thai phát triển là 64,76% (Bảng 3.24). Sự khác biệt về hiệu quả điều trị của 2 nhóm có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$. Sở dĩ nhóm âm tính có tỷ lệ thai

phát triển thấp hơn hẳn so với nhóm dương tính là vì ngoài 4-5% trường hợp bất thường tử cung, bất thường NST, rối loạn nội tiết thì phần còn lại là những bệnh nhân không tìm thấy nguyên nhân và không được điều trị đặc hiệu, nên tỷ lệ thai phát triển qua quý I thấp.

Hai trường hợp bệnh nhân mắc APS mà thai không phát triển đều là những bệnh nhân đến quá muộn, khi đến khám tuổi thai tương đương với 8 tuần (theo ngày đầu kỳ kinh cuối) mà vẫn chưa có tim thai. Nên dù có được điều trị bằng heparin trọng lượng phân tử thấp và aspirin trong 2 tuần thì thai vẫn không phát triển. Tỷ lệ 94,12% thai phát triển vượt qua quý I là con số rất cao thể hiện nếu được chẩn đoán ra, những trường hợp sảy thai liên tiếp do APS có thể điều trị khỏi hoàn toàn.

Nghiên cứu của Mo, năm 2009, tiến hành trên 35 bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS được điều trị bằng aspirin và 20 mg enoxaparin mỗi ngày, tỷ lệ thai phát triển qua quý I đạt 80%. Cả 7 bệnh nhân thai không phát triển trong nghiên cứu của Mo đều xuất hiện trong quý I của thai kỳ, không có trường hợp nào thai chết hoặc sảy sau 12 tuần [82]. Tuy nhiên, việc điều trị các bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS phải kéo dài đến tuần 34 của thai kỳ. Sau 34 tuần, phôi thai nhi đã tương đối trưởng thành, thai có thể sống và phát triển ở môi trường bên ngoài. Ngoài ra, cần phải dừng điều trị aspirin lúc 34 tuần để quá trình đóng ống động mạch của thai nhi được diễn ra [76]. Chính vì vậy nên phác đồ điều trị sảy thai liên tiếp do mắc APS dừng ở mốc 34 tuần.

Tại thời điểm cuối thai kỳ, tỷ lệ thai sinh ra sống trong nghiên cứu này là 91,18% cao hơn với kết quả thai sinh ra sống của MO là 80%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Kết quả của hai nghiên cứu tương đương nhau do hai nghiên cứu cùng áp dụng phác đồ điều trị tương tự nhau: heparin trọng lượng phân tử thấp liều 20mg/ngày phối hợp với aspirin liều thấp 100 mg/ngày (Phụ lục 4).

Tỷ lệ thai sinh ra sống trong nghiên cứu của Backos và Rai là 71% thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với kết quả của nghiên cứu này. Có thể do bệnh nhân của nhóm tác giả này được điều trị theo phác đồ phối hợp aspirin với heparin, trong đó heparin bao gồm loại trọng lượng phân tử thấp và loại tự nhiên. Có thể chính việc sử dụng heparin tự nhiên làm tỷ lệ thành công của Backos và Rai thấp hơn so với các phác đồ điều trị heparin trọng lượng phân tử thấp. Như đã trình bày ở phần tổng quan, heparin trọng lượng phân tử thấp vừa có khả năng gắn trực tiếp các kháng thể kháng phospholipid, ức chế hoạt động của các kháng thể này, ngăn chặn hiện tượng đông máu. Thêm vào đó, heparin trọng lượng phân tử thấp còn ức chế quá trình hoạt hóa bổ thể từ đó ức chế hoạt động của các kháng thể kháng phospholipid chính vì vậy mà heparin trọng lượng phân tử thấp có hiệu quả tốt hơn trong việc giữ thai [8]. Chính vì vậy, mà điều trị heparin trọng lượng phân tử thấp cho kết quả tốt hơn heparin tự nhiên.

Trong nghiên cứu này, chỉ có một trường hợp thai lưu vào lúc 32 tuần mặc dù đã được điều trị bằng hai thuốc chống đông liên tục từ lúc thai 5 tuần tuổi. Bệnh nhân này đã được theo dõi sát, được phát hiện thai chậm phát triển lúc 30 tuần (không tìm thấy nguyên nhân thai chậm phát triển khác), bệnh nhân được nhập viện và điều trị 2 tuần tại khoa Sản bệnh lý, đến tuần 32 thai ngừng không phát triển.

Theo Hailmann, có đến 30% trường hợp điều trị bằng heparin phối hợp với aspirin nhưng thai vẫn không phát triển được, trong trường hợp này tác giả đề xuất phải phối hợp immunoglobulin với aspirin và heparin [97].

4.3.3. Tai biến - tác dụng phụ của phác đồ điều trị

Phác đồ điều trị bệnh nhân tiền sử sảy thai liên tiếp có kháng thể kháng phospholipid dương tính là phác đồ phối hợp lovenox và aspirin. Đây là 2

thuốc chống đông được dùng để dự phòng đông nên hàm lượng sử dụng rất thấp, 100 mg aspirin và 20 mg lovenox mỗi ngày.

Đối với thai nhi, heparin không đi qua hàng rào rau thai nên không có tác động trực tiếp vào thai. Nghiên cứu của Ginsberg và Hirsh năm 1998 chỉ ra rằng aspirin sử dụng với liều cao >150 mg/ngày mới có nguy cơ ảnh hưởng đến thai, chính vì vậy, nghiên cứu này tập trung tìm các biến chứng, tác dụng không mong muốn của thuốc lên cơ thể mẹ là chính [8].

Thời gian điều trị trung bình của bệnh nhân dương tính thoáng qua là 12 tuần, thời gian điều trị của bệnh nhân dương tính 2 lần trung bình là 26 tuần, kéo dài đến lúc thai 34 tuần. Các bệnh nhân được thăm khám 1 tuần một lần trong tháng đầu sau đó là hàng tháng để phát hiện các tình trạng châu máu trong quá trình điều trị. Đồng thời bệnh nhân cũng được xét nghiệm công thức máu và đông máu cơ bản mỗi khi đến khám vì sử dụng 2 loại thuốc chống đông.

4.3.3.1 Các biến chứng của thuốc trên lâm sàng

Nghiên cứu không ghi nhận được bất kỳ trường hợp chảy máu bất thường trong quá trình mang thai, chuyển dạ hoặc thời kỳ hậu sản trên 91 bệnh nhân điều trị lovenox và aspirin. Mặc dù các bệnh nhân này liên tục sử dụng 2 thuốc chống đông trong khoảng thời gian trung bình là 12 tuần với nhóm dương tính thoáng qua và 26 tuần với nhóm dương tính thực sự. Sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp có ưu điểm là không có sự trùng chéo giữa tác động chống đông (anticoagulant effect) và chống tạo cục máu đông (antithrombotic effect) nên không dẫn tới tình trạng chảy máu [8]. Hơn nữa liều điều trị lovenox trong nghiên cứu cũng rất thấp 20 mg/ngày nên các biến chứng xuất huyết không xuất hiện.

Biểu hiện thâm tím ở quanh da rốn tại vị trí tiêm heparin là dấu hiệu duy nhất xuất hiện ở các bệnh nhân trong quá trình điều trị. Tuy nhiên các nốt

thâm tím ngoài da không có ảnh hưởng xấu đến sức khỏe và không cần điều trị đặc biệt.

Trong quá trình điều trị những bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS bằng heparin, nghiên cứu không ghi nhận trường hợp nào có biểu hiện ra máu âm đạo. Tuy nhiên có thể loại bỏ những lo lắng cho rằng thuốc chống đông dẫn tới rối loạn đông máu dẫn đến ra máu âm đạo bằng cách định lượng yếu tố anti Xa, tiểu cầu. Nếu kết quả bình thường, nguyên nhân chảy máu không phải do heparin mà chỉ là biểu hiện của tình trạng dọa sảy thai hay thai chết lưu.

Có 9/91 bệnh nhân chiếm 9,89% có dấu hiệu đau vùng thượng vị, ợ hơi, ợ chua. Các triệu chứng này là biểu hiện của viêm dạ dày cấp, một tác dụng không mong muốn khi sử dụng aspirin. Với 9 bệnh nhân này chúng tôi cho ngừng uống aspirin, vẫn điều trị lovenox, đồng thời chúng tôi cho dùng thuốc bọc niêm mạc dạ dày ngay, không có bệnh nhân nào bị xuất huyết tiêu hóa.

4.3.3.2. Các rối loạn ở mức độ xét nghiệm

Trong 91 bệnh nhân điều trị 2 thuốc chống đông có 9 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm đông máu rối loạn ở mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ 11,84%. Các rối loạn này chủ yếu là giảm tiểu cầu (5/9 bệnh nhân). Tuy nhiên, các giá trị trung bình của tiểu cầu, prothrombin và fibrinogen của 91 bệnh nhân trong nghiên cứu này cũng tương tự như 254 phụ nữ mang thai khỏe mạnh trong nghiên cứu của Phan Thị Minh Ngọc [105], [106].

Điều trị bằng heparin trọng lượng phân tử thấp xét nghiệm theo dõi đơn giản hơn so với điều trị heparin tự nhiên rất nhiều, không cần phải xét nghiệm APTT hoặc prothombin và fibrinogen, chỉ cần phát hiện tình trạng giảm tiểu cầu. Heparin trọng lượng phân tử thấp cũng ít gây giảm tiểu cầu hơn heparin tự nhiên [8].

Theo bảng 3.26, giá trị trung bình tiểu cầu trong nghiên cứu này là $241,78 \pm 58,94$ G/l cũng tương đương với kết quả tiểu cầu của người có thai thông thường vào quý I là $223,27 \pm 45,70$ G/l và quý III là $203 \pm 63,93$ G/l [105], [106].

Mỗi bệnh nhân điều trị aspirin phối hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp có trung bình 6 lần thử công thức máu. Chỉ số tiểu cầu của các lần thử được biểu diễn tại biểu đồ 3.9. Giá trị tiểu cầu nhỏ nhất của bệnh nhân trong nghiên cứu là 140 G/l thấp hơn so với hằng số sinh lý tuy nhiên không có trường hợp nào có số lượng tiểu cầu giảm thấp hơn 100 G/l, là mức độ giảm tiểu cầu có thể dẫn tới tình trạng xuất huyết [8].

Thời điểm xuất hiện biểu hiện giảm tiểu cầu ở 5 bệnh nhân này khác nhau, nhưng tất cả đều muộn hơn 7 tuần kể từ khi bắt đầu sử dụng heparin. Heparin có thể gây giảm tiểu cầu sau 7-14 ngày sử dụng [69], tuy nhiên nghiên cứu này sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp liều rất thấp 20 mg/ngày nên các biến chứng có thể hiếm và xuất hiện muộn hơn chẳng.

Chín bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm và các rối loạn khác về xét nghiệm đều được tạm ngừng điều trị 2 tuần và định lượng lại tiểu cầu và các yếu tố đông máu cơ bản. Kết quả xét nghiệm của các bệnh nhân này đều trở lại giới hạn bình thường ngay sau khi ngừng thuốc 2 tuần và bệnh nhân lại được tiếp tục điều trị lovenox phối hợp aspirin theo phác đồ trên. Kết quả này cho thấy lovenox liều thấp và aspirin liều thấp như vậy tương đối an toàn với mẹ và thai.

Tuy nhiên, nghiên cứu này còn chưa khảo sát được tác dụng gây loãng xương của heparin. Cần có một nghiên cứu xác định mật độ xương trước và sau khi sử dụng heparin để khảo sát chính xác về nguy cơ gây loãng xương của heparin. Sử dụng heparin liều cao 15000 đơn vị/ngày và dùng kéo dài mới gây tác dụng loãng xương [69]. Các bệnh nhân trong nghiên cứu này được

điều trị bằng heparin trọng lượng phân tử thấp với liều thấp 20 mg/ngày nên có thể nguy cơ loãng xương ít hơn. Hơn nữa, các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được bổ sung canxi mỗi ngày từ khi điều trị heparin để giảm thiểu nguy cơ loãng xương.

4.3.4 Biến chứng muộn của hội chứng kháng phospholipid tác động lên quý II và III thai kỳ

Hội chứng kháng phospholipid gây sảy thai liên tiếp khi thai nhỏ (tuổi thai dưới 10 tuần). Ở quý II và III, hội chứng này dẫn đến tình trạng thai chậm phát triển trong tử cung, thai chết lưu muộn, thiếu ối, đẻ non, tiền sản giật sớm, nặng cũng đe dọa đến sự phát triển của thai [5]. Theo nghiên cứu của Oshiro năm 1996, trong tổng số 333 thai kỳ của 76 bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid có đến 50% trường hợp chết thai ở quý II và III [107]. Tương tự như Oshiro năm 1996, nghiên cứu của Heilmann L 2003 cũng cho thấy tỷ lệ xuất hiện các biến chứng ở quý II và III của thai kỳ ở những bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS chiếm đến 50% trường hợp [102].

Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu được khai thác kỹ tiền sử các lần mang thai, trong đó, chúng tôi ghi nhận có 10 trường hợp có tiền sử thai chết lưu sau 12 tuần không rõ nguyên nhân. Mặc dù sảy thai liên tiếp là một bệnh lý hay gặp nhất của hội chứng kháng phospholipid trong lĩnh vực sản khoa. Tuy nhiên, bệnh lý thai chết lưu sau 12 tuần mới là một bệnh lý đặc trưng nhất của hội chứng kháng phospholipid. Chính vì vậy, mối liên quan của các bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid dương tính 2 lần và tiền sử thai chết lưu sau 12 tuần được khảo sát trong nghiên cứu này. Theo bảng 3.27, bệnh nhân mắc APS có tiền sử thai chết lưu muộn là 14,71% cao gấp 9,03 lần nhóm bệnh nhân không mắc APS. Sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Tiếp tục khảo sát mối liên quan này trong lần mang thai hiện tại, kết quả cho thấy tỷ lệ mắc các bệnh lý muộn của hội chứng kháng phospholipid ở

nhóm bệnh nhân dương tính là 47,06%, tương đương kết quả nghiên cứu của Oshiro năm 1996 và Heilmann L 2003 là 50%. So với nhóm không mắc APS, tỷ lệ mắc bệnh của nhóm dương tính 2 lần cao gấp 5,52 lần, $p < 0,001$ (Bảng 3.28). Như vậy, có thể trong quần thể các bệnh nhân sảy thai liên tiếp này, các kháng thể kháng phospholipid đã tồn tại từ trước đã gây sảy thai liên tiếp và thai chết lưu muộn khi có thai trước đây. Đến lần mang thai này, các kháng thể vẫn tiếp tục tạo các cục máu đông tại các vi mạch của gai rau, đe dọa sự phát triển của thai. Vậy, sự tồn tại và hoạt động của kháng thể kháng phospholipid có thể kéo dài trong nhiều năm đúng như nhận định của Bertolaccini M L: hơn 50% người dương tính với kháng thể kháng phospholipid sẽ mắc hoặc sẽ phát triển thành các bệnh lý liên quan đến APS trong vòng 10 năm [51].

Trong nghiên cứu này, các bệnh lý muộn APS ở nhóm dương tính 2 lần chủ yếu là thai chậm phát triển trong tử cung, thai chết lưu to, đẻ non, thiếu ối với tỷ lệ tương ứng là 23,53%, 2,94%, 20,59%, 17,64%. Các bệnh nhân bị thiếu ối đều đi kèm với tình trạng thai chậm phát triển trong tử cung. Các biến chứng như sảy thai to, tiền sản giật, tắc mạch sau đẻ không xuất hiện trong nhóm bệnh nhân này. So sánh từng cặp giữa 2 nhóm bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS và không mắc APS, biến chứng thai chậm phát triển trong tử cung và thiếu ối là 2 tình trạng gặp với tỷ lệ cao ở nhóm mắc APS, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Bệnh lý đẻ non ở nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS chiếm tỷ lệ 20,59% cao hơn so với nhóm không mắc APS tỷ lệ này chỉ là 9,36%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy cân nặng sơ sinh trung bình của bà mẹ nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS là $(2796,57 \pm 605,68 \text{ g})$ cũng thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với cân nặng sơ sinh nhóm không mắc APS $3059,75 \pm 523,06 \text{ g}$. Cân nặng sơ sinh thấp hơn cho thấy dù tỷ lệ thai sinh sống cao chiếm 91,18% nhưng thai nhi của những bà mẹ sảy thai liên tiếp mắc APS vẫn có nguy cơ cao trong suốt thai kỳ và cần được theo dõi sát.

Trong nghiên cứu này, có duy nhất một bệnh nhân trong nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS được điều trị lovenox và aspirin từ khi thai 5 tuần tuổi liên tục đến 30 tuần thì được phát hiện ra tình trạng thai chậm phát triển trong tử cung. Bệnh nhân được nhập viện để điều trị và theo dõi sát hơn nhưng vẫn sử dụng liều lovenox 20mg/ngày nên sau 2 tuần thai chết. Cả 8 bệnh nhân có tình trạng thai chậm phát triển trong tử cung, thời điểm xuất hiện biến chứng này đều sau 26 tuần. Phải chăng việc sử dụng lovenox với liều 20mg/ngày giúp cho thai phát triển tốt qua quý I, II của thai kỳ nhưng không đủ để thai phát triển liên tục từ quý III.

Trong nghiên cứu của của Backos và Rai [85], nhóm tác giả này điều trị heparin tự nhiên liều 5000 đơn vị/ ngày hoặc lovenox 20 mg/ngày phối hợp với 75 mg aspirin cho 150 bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS. Tỷ lệ thai sinh sống của Backos và Rai đạt 71% thấp hơn so với nghiên cứu này. Tỷ lệ thai chậm phát triển của Backos và Rai là 15%, cao nhất là biến chứng tăng huyết áp 17%, tỷ lệ thai chết và sảy thai to chiếm 2%. Các biến chứng của quý II và III cũng tương tự kết quả của nghiên cứu này.

Theo một phân tích gộp dựa trên 292 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, tác giả Ziakas P.D. và Pavlou M. nhận thấy việc phối hợp heparin với aspirin không làm giảm các biến chứng muộn của hội chứng kháng phospholipid ở quý II, III của thai kỳ [79].

Hiệp hội sản phụ khoa Hoa kỳ cũng khuyến cáo: liều điều trị aspirin 81 mg và heparin 100.000 đơn vị chỉ làm tăng tỷ lệ thai sống nhưng không loại bỏ được hết các biến chứng đẻ non, vỡ ối non, thai chậm phát triển trong tử cung [103].

Sở dĩ như vậy là vì có 3 nhóm bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid liên quan đến sản khoa cần được phân chia rõ vì liều điều trị khác nhau:

Nhóm 1: bệnh nhân APS có tiền sử tắc mạch: cần điều trị dự phòng chống đông máu cả đời bằng warfarin. Khi có thai bệnh nhân sẽ chuyển sang sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin tự nhiên với liều điều trị thực sự 1mg/kg mỗi 12 h (liều cao gấp đôi liều dự phòng đông).

Nhóm 2: các bệnh nhân APS có một lần thai sảy hoặc thai lưu sau 10 tuần nhưng không có tiền sử tắc mạch hoặc không có các biểu hiện bệnh lý khác của hội chứng APS. Những bệnh nhân này có nguy cơ tắc mạch cao khi mang thai và sau sinh nên cần được điều trị giống nhóm 1 trong quá trình mang thai và sau đẻ.

Nhóm 3: Nhóm bệnh nhân APS có 3 lần sảy thai liên tiếp tuổi thai dưới 10 tuần. Thực chất biến chứng sảy thai liên tiếp trước 10 tuần có rất nhiều nguyên nhân dẫn đến nên sau khi loại bỏ các nguyên nhân khác, có thể điều trị phối hợp bằng aspirin liều thấp và heparin trọng lượng phân tử thấp liều dự phòng đông máu 1mg/kg/ngày [87].

Như vậy muốn giảm cả các biến chứng muộn của hội chứng kháng phospholipid cần phải sử dụng heparin liều cao 2mg/kg trong 24 giờ, tương đương với liều 80 mg/ngày [76]. Việc theo dõi và phát hiện sớm các bệnh lý muộn của hội chứng kháng phospholipid ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp là rất quan trọng, phát hiện và điều trị sớm sẽ nâng cao khả năng thai sinh sống.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm tiền sử sản khoa và kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant của bệnh nhân sảy thai liên tiếp

1.1. Hội chứng kháng phospholipid là nguyên nhân hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 11, 29% quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp của nghiên cứu.

1.2. Đặc điểm về tuổi, tiền sử sản khoa của nhóm bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS không khác biệt với nhóm không mắc APS.

1.3. Trong quần thể bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp, kháng thể kháng cardiolipin loại IgM là loại kháng thể hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 8,97%, kháng thể lupus anticoagulant gặp ít nhất chỉ chiếm 0,66%.

1.4. Nồng độ kháng thể kháng cardiolipin loại IgM và IgG trong bệnh lý sảy thai liên tiếp dương tính ở mức độ trung bình ở cả 2 lần xét nghiệm.

1.5. Mọi liên quan giữa giá trị dương tính của IgM aCL ở 2 lần thử và IgG của aCL ở 2 lần thử không tuyến tính. Cần xét nghiệm lần 2 cho các trường hợp dương tính ở lần thử đầu tiên để loại trừ các trường hợp dương tính thoáng qua.

1.6. Tình trạng viêm nhiễm phụ khoa và HbsAg dương tính làm tăng nguy cơ xuất hiện kháng thể IgM và IgG của aCL một cách thoáng qua. Tình trạng có thai làm tăng tỷ lệ dương tính giả của xét nghiệm lupus anticoagulant.

2. Điều trị

2.1. Điều trị bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc APS bằng phác đồ điều trị aspirin 100 mg/ngày và heparin trọng lượng phân tử thấp liều 20mg/ngày đạt tỷ lệ thai sinh sống 91,18%.

2.2. Phác đồ điều trị an toàn với mẹ và con, không có trường hợp nào có biến chứng xuất huyết trong khi mang thai, khi chuyển dạ và sau đẻ.

2.3. Ở bệnh nhân điều trị 2 thuốc chống đông máu, tỷ lệ giảm tiểu cầu chiếm 5,49%, giá trị tiểu cầu nhỏ nhất là 140 G/l, giá trị tiểu cầu trung bình của bệnh nhân là $241,78 \pm 58,94$ G/l, tương đương hằng số sinh lý.

2.4. Mặc dù quá trình điều trị thuốc chống đông nâng tỷ lệ thai sinh sống của các bệnh nhân mắc APS, nhưng tỷ lệ mắc các bệnh lý muộn của APS vẫn chiếm 47,06%.

2.5. Cân nặng sơ sinh trung bình của nhóm sảy thai liên tiếp mắc APS ($2796,57 \pm 605,68$ g) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với cân nặng của nhóm không mắc APS ($3059,75 \pm 523,06$ g).

KIẾN NGHỊ

1. Các bệnh nhân sảy thai liên tiếp cần được khám và làm các xét nghiệm thăm dò nguyên nhân, trong đó có xác định kháng thể kháng phospholipid trước khi có thai.
2. Tiếp tục nghiên cứu tìm phác đồ điều trị thích hợp để giảm được các biến chứng muộn của hội chứng kháng phospholipid ở quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp.
3. Tìm hiểu vai trò của kháng thể $\beta 2$ glycoprotein trong bệnh lý sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid.
4. Mở rộng nghiên cứu hội chứng kháng phospholipid với đối tượng bệnh nhân thai chậm phát triển trong tử cung, sảy thai to, đẻ non, thai chết lưu, tiền sản giật sớm nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thị Anh Đào. (2010). Một số nhận xét về sảy thai liên tiếp tại bệnh viện Phụ sản trung ương năm 2008. *Tạp chí Y học Thực hành*, 7, 77-81.
2. Golan A. (1989). Congenital anomalies of the mullerian system. *Fertil Steril*. 51-747.
3. Bộ Y Tế. (2007). *Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản*, 80-81.
4. Khamashta M.A., Mackworth Y. C. (1997). Antiphospholipid syndrome – a treatable cause of recurrent pregnancy loss. *Br Med J*. **314**, 244.
5. Vũ Nhật Thăng. (2004). Sảy thai. *Bài giảng Sản Phụ khoa tập I*, Nhà xuất bản Y học, 112-117.
6. Hager. (1983). Chapter 6 First-Trimester Abortion, Section 1 Benign General Gynecology, *Williams Gynecology*, **22**.
7. Anderson D. G. (2001). Internet patient care applications in ambulatory care. *J Ambulatory Care manage*, 24-114.
8. Reveter R.C. (2009). Chapter 9, Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases. *Hand book of Systemic autoimmune diseases*. **10**: 1, 117-124.
9. Stirrat, G. (1990). Recurrent miscarriage. *Lancet* p. 336-673.
10. Balasch J . (2009). Treatment of Infertility and Early Pregnancy Loss in the Antiphospholipid Syndrome. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. **10**, 196-205.
11. Jaslow. (2010). Diagnostic factors in 1020 women with RPL, *Fertility and Sterility*, **Vol. 93, No. 4**, 1234-1243.
12. Practice committee of American Society for Reproductive Medicine (2008). Definitions of Infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 89-1603.

13. Greer I.A. (2010). Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage? *N Engl J Med.* **362**(17), 1630-1.
14. Diana L. (2010). Recurrent Pregnancy Loss and Infertility in an Apparently Healthy 23-Year-Old Woman. *Labmedicine.* **Volume 41 Number 3**, 132-134.
15. Rai R. (2007). Chapter Recurrent miscarriage. *Dewhurt's textbook of Obstetrics and Gynaecology.* **7 edition**, 100-106.
16. KIWI R. (2006). Recurrent pregnancy loss: Evaluation and discussion of the causes and their management. *Clevel and clinic journal of medicine.* **73**(10).
17. Sullivan A.E., Silver R.M., LaCoursiere D.Y. (2004). Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol.* **104**,784–788.
18. Stephenson M., Awartani K.A. (2002). Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod.* **17**, 17-446-51.
19. Ogasawara M., Aoki K., Okada S. (2000). Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril.* **73**, 300–304.
20. Carp H., ToderV., Aviram A.. (2001). Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* **75**, 678–682.
21. Nair R.R., Khanna A., Singh K. (2012). Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* **26**(4), 313-22.
22. Wu X., Zhao L., Zhu H.(2012). Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* **16**(7), 806-811.

23. Hirshfeld-Cytron J., Sugiura-Ogasawara M., Stephenson MD. (2011). Management of recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a reciprocal translocation: a systematic review. *Semin Reprod Med.* **29(6)**, 470-481.
24. Ford H.B., Schust D.J. (2009). Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol.* Spring. **2(2)**, 76-83.
25. Glueck C., Wang P. (2002). Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 17-28.
26. Rai R., Backos M., Rushworth F. (2000). Polycystic ovaries and recurrent miscarriage - a reappraisal. *Hum Reprod.* **15**, 612-615.
27. Glueck C., Wang P. (2003). Polycystic Ovary Syndrome, the G1691A Factor V Leiden Mutation, and Plasminogen Activator Inhibitor Activity: Associations with recurrent pregnancy loss. *Metabolism.* **52**, 1627-1632.
28. Hirahara F., Andoh N. (1998). Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and result of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril.* 70-246.
29. Gurbuz B., Yalti S. (2003). Basal hormone levels in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol* 2003. **17**, 317-21.
30. Homer HA. (2000). The septate uterus: A review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril.* 73-102.
31. Proctor J., Haney A.F. (2003). Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus. *Fertil Steril.* 80-1212.
32. Angela T., Monica N., Matteo F. (2009). chapter 9 Obstetric Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. *Handbook of Systemic Autoimmune diseases.* **10**,117-124.

33. Harger J.H. (1983). Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol*, 62-574.
34. Sotiriadis A., Makrigiannakis A. (2007). Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 109-1146.
35. Hendler I., Howard J.A. (2007). Midtrimester loss - the role of cerclage. *Recurrent pregnancy loss causes controversies and treatment*, 207-219.
36. Reindollar R.H. (2000). Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am*, 27-541.
37. D'Cruz D. (2006). *Antiphospholipid syndrome an over view. Hughes Syndrome. (2)*, 30-43.
38. Abramson J G. (2001). Thyroid antibodies and fetal loss: An evolving story. *Thyroid*, 11-57.
39. Bick R.L. (2008). Antiphospholipid Thrombosis Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am. 22(2)*, 107-120.
40. Branch D., Dudley, DJ. (1990). Immunoglobulin G fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death in BALB/c mice: a model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol*, 163-210.
41. Miyakis. S., Lockshin. MD. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 4-295.
42. Pierangeli S.(2005). Clinical laboratory testing for the antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta. 357 (1)*, 17-33.
43. Poster F T. (2006). Obstetric Antiphospholipid. *Hughes Syndrome. (2)*, 181-196.

44. Stern C., Baker L. (2000). Human reproductive failure is not a clinical feature associated with beta(2) glycoprotein-I antibodies in anticardiolipin and lupus anticoagulant seronegative patients. *Hum Reprod.* **15**(4), 976-8.
45. Out H., Kooijman CD. (1991). Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 41-179.
46. Romisch J., Schorlemmer U. (1990). Anticoagulant properties of placenta protein 4 (Annexin V). *Thromb Res*, 60-355.
47. Debra A., Hoppensteadt N.F. (2008). Laboratory evaluation of the Antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* **22**, 19-32.
48. Bronstein A.M. (1998). Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients. *J Neurol.* **245**(6-7), 314-21.
49. Asherson R.A., Cervera R. (2003). International consensus on the classification criteria and treatment guideline. *Lupus.* **12**, 530-9.
50. Lockshin M.S. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite APS. *J Thromb Haemost.* **4**, 295-306.
51. Bertolaccini M.L., Khamashta A.M. (2010). Antiphospholipid antibodies. *Antiphospholipid Syndrome Handbook*, 5-13.
52. Fishman P., Falach-Vaknine. E. (1993). Prevention of fetal loss in experimental anti-phospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin-3. *J Clin Invest*, 91-1834.
53. Katsuragawa H., Rote NS. (1995). Monoclonal antiphosphatidylserine antibody reactivity against human first-trimester placental trophoblasts. *Am J Obstet Gynecol*, 172-1592.
54. Holers V., Girardi G. (2002). Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med*, 195-211.

55. Shamonki J., Salmon JE. (2007). Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*, 167-196.
56. Di Simone N., De Carolis S. (1995). In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. *Placenta*, 16.
57. Robertson L., Wu O. (2006). Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*, 132-171.
58. Erkan D., Lockshin. MD. (2004). What is antiphospholipid syndrome?. *Curr Rheumatol Rep*, 6-451.
59. Vila P., Hernandez MC. (1994). Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*, 72-201.
60. Cervera R., Asherson RA. (2003). Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology*, 207:5.
61. McNally T., Purdy G. (1995). The use of anti-beta 2-glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. *Br J Haematol*, 91-471.
62. Triplett D. (1998). Many faces of lupus anticoagulants. *Lupus*, 7 Suppl 2:S18.
63. Rai R. (1997). Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. **314**, 253-7.
64. Alijosta –Reig J. (2008). Are anti-beta-glycoprotein-I antibodies markers for recurrent pregnancy loss in lupus anticoagulant/anticardiolipin seronegative women? *Am J Reprod Immunol*. 2008 Sep; 60(3): 229-37.

65. Lê Thị Phương Lan, Hoàng Minh Phương, Đỗ Thanh Dung (2011). Bàn thêm về hội chứng antiphospholipid và thai nghén. *Tạp san Hội nghị Sản Phụ khoa Việt Pháp*, 256-265.
66. Lê Thị Phương Lan, Cung Thị Thu Thủy, Đặng Thị Minh Nguyệt. (2013). Ghi nhận từ các trường hợp thai kém phát triển ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp có aPL dương tính. *Tạp san Hội nghị Sản Phụ khoa Việt Pháp*, 32-37.
67. Cung Thị Thu Thủy, Lê Thị Anh Đào, Trần Thị Thu Hạnh. (2012). Nghiên cứu một số nguyên nhân và yếu tố liên quan đến sảy thai liên tiếp tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. *Tạp chí Y Học Thực Hành*. **4**, 91-94.
68. Lê Thị Anh Đào, Cung Thị Thu Thủy. (2012). Kháng thể kháng cardiolipin trong sảy thai liên tiếp đến 12 tuần. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. **80**, 45-51.
69. Bộ môn Dược Lý. (2013). Bài 30 Thuốc tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin. *Dược lý học*. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, 401-418.
70. Fishman P., Falach-Vaknin E. (1995). Aspirin modulates interleukin-3 production: Additional explanation for the preventive effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol*, 22-1086.
71. Hughes G. (2009). Case Studies for Patients. *Understanding Hughes Syndrome*. part 3,4,5, 71-103.
72. Tulandi T., Haya M Al-Fozan H.M., Charles J Lockwood C.J. et al. (2009). Management of couples with recurrent pregnancy loss, up to date.
73. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. (1997). Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med*. **337(3)**,148-153.

74. Castelli A, et al. (2003). Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* **48**, 728–731.
75. Saito S. (2009). The Causes and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. *JMAJ*, **52(2)**, 2 97-102.
76. Wendell A., Wilson W.A., Harris N. (2007). Chapter Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Recurrent pregnancy loss causes controversies and treatment*, 119-125.
77. Cowchock F.S., Reece .E.A., Balaban .D., et al. (1992). Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* **166**, 1318–23.
78. Cunningham F.G., Leveno K.J. (2010). Chapter 9 Abortion. *William*, **23**, 1156-98.
79. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M.(2010). Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* **115(6)**, 1256-1262.
80. Alalaf S.(2012). Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet*; **285(3)**, 641-647.
81. Royal college of Obstetricians and Gynaecologists. (2011). The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. *Green-top Guideline 17*.
82. Mo D. (2009). Treatment of recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome with low-dose enoxaparin and aspirin. *Reprod Biomed Online.* **19(2)**, 216-220.

83. Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H. (1999). Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: a systemic review. *Thromb Haemost.* **81**, 668–672.
84. Greer I.A., Nelson-Piercy C. (2005). Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* **106**, 401–7.
85. Backos M., Rai R., Thomas E., et al. (1999). Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* **14**, 2876–2880.
86. Carlin A.J., Farquharson R.G., Quenby S.M., et al. (2004). Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod.* **19**, 1211–1214.
87. Dendrinou S., Sakkas E. (2009). Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* **104(3)**, 223-5.
88. Simpson J.L., Eric R.M. (2012). Chapter 26 Pregnancy loss. *Obstetrics normal and problem pregnancies.* pp 592-609.
89. Brigham S.A., Conlon C., Farquharson R.G. (1999) A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; **14**: 2868–2871.
90. Empson M., Lassere M., Craig J.(2009). Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *In: The Cochrane Library, Issue 4.*
91. Scott J. (1994). Recurrent miscarriage: epidemiological factors, definition, and incidence. *Clin Obstet Gynecol.* 37-625.
92. Clifford K. R. (1997). Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 12-387.

93. Petri M. (2000). Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* **15**(2), 145–51.
94. Schved J., Dupuy F.C., Biron C, et al. (1994). A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) study. *Hemostasis.* **24**, 175–82.
95. Peters A., Lloyd R.P.(1992). Prevalence of out-of-phase endometrial biopsy specimens. *Am J Obstet Gynecol*, 166-1738.
96. Lockshin, M.D. (1999). Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost.* **82**, 641–648.
97. Heilmann L., Von Tempelhoff GF, Pollow K. (2003). Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003 Apr;9(2):143-50
98. Nguyễn Anh Trí (2011). Hội chứng Anti - phospholipid. *Nhà xuất bản Y học*, 1-77.
99. Diejomaoh M. F., Al-Azemi M.M. (2002). Favorable outcome of pregnancies in women with primary and secondary recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 266: 61–66.
100. Giron G., Rio D. G., Rodriguez, C. (2004). Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J. Rheumatol.* **31**, 1560–1567.
101. Cervera R., Piette J.C., Font J., et al. (2002). Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.***46**, 1019–1027.
102. Asherson R.A., Cervera R. (2003). Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Disease.* **62**, 388–393.

103. American college of Obstetricians and gynecologists. (2001). Management of recurrent early pregnancy loss. *ACOG practice*, 24.
104. Cervera R., Asherson R.A . (2008). Chapter 2 Antiphospholipid syndrome. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*, 9-15.
105. Phan Thị Minh Ngọc (2011). Một số đặc điểm đông cầm máu ở phụ nữ mang thai 3 tháng đầu tại Hà Nội. *Tạp chí Y học thực hành*. Số 7(774) trang 152-154.
106. Phan Thị Minh Ngọc, Nguyễn Thị Thu Phương (2014). Sự thay đổi một số chỉ số đông máu ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối và yếu tố liên quan. *Vietnam Journal of Physiology* **18**(3),
107. Nassara, A. Uthmanb, I., Munther A. (2009). Chapter 17 Treatment of Late Pregnancy Complications in the Antiphospholipid Syndrome. *Handbook of Systemic Autoimmune diseases*. **10**, 203- 214.

PHỤ LỤC 1

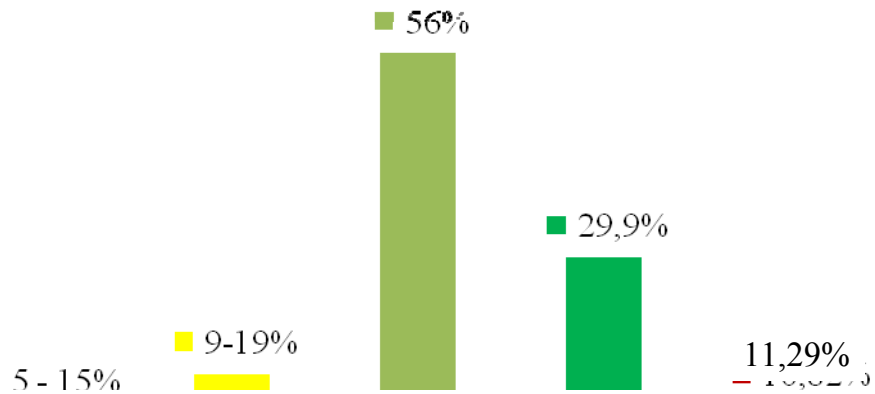
Nguyên nhân xảy thai liên tiếp theo các tác giả

Nghiên cứu	LA dương tính	aCL dương tính	Bất thường giải phẫu	Bất thường nhiễm sắc thể	Bệnh tuyến giáp	Bệnh đái tháo đường	Buồng trứng đa nang	Tổng số bệnh nhân
Dendrinos (2003) [81]	Rối loạn đông máu chung 46/323 (14,24%)		42/323 (13%)	9/323 (2,79%)	Rối loạn nội tiết chung 56/323 (17,34%)			323
Jaslow (2010) [10]	33/923 (3,6%)	143/946 (15,1%)	164/907 (18,1%)	34/773 (4,4%)	63/881 (7,2%)	1/390 (0,3%)		1020
Lê Anh Đào (2014)	2/301 (0,66%)	32*/301 (10,63%)	12/301 (3,99%)	2/135 (1,48%) 3/126 (2,38%)	7/301 (2,33%)	2/301 (0,66%)	6/301 (1,99%)	301

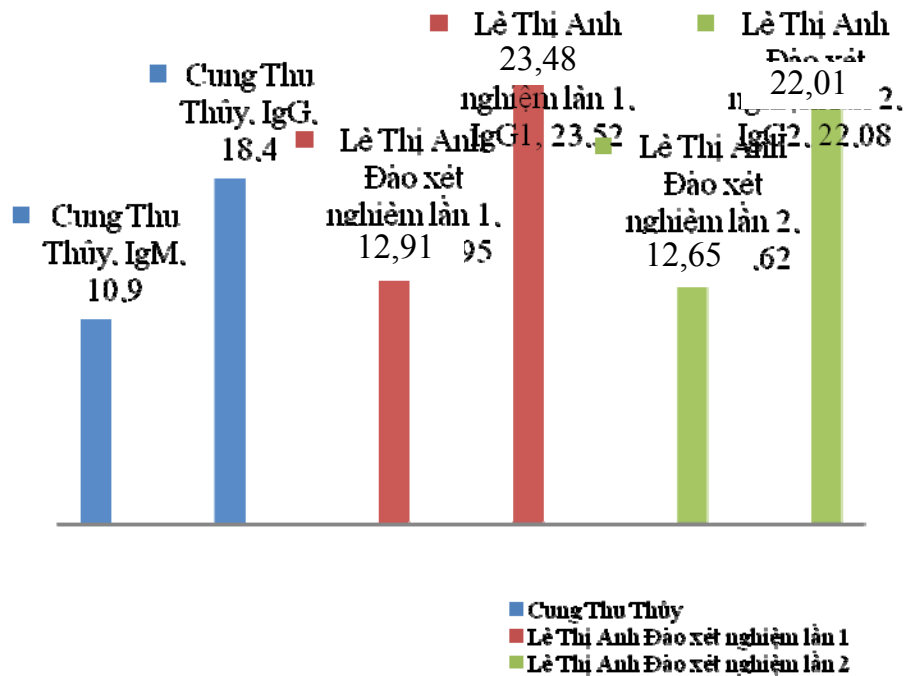
*Có một bệnh nhân dương tính với cả IgG aCL và IgM aCL.

EM ĐÁNH HỘ SỐ THỨ TỰ PHỤ LỤC 2,3,4

EM SỬA HỘ PHỤ LỤC 2 VÀ 3 HỘ SAO CÁI BẢN NÀY SAI NHIỀU BIỂU ĐỒ THẾ NHỈ



Tỷ lệ% APS trong bệnh lý sản thai liên tiếp của các nghiên cứu



Giá trị IgG của aCl và IgM của aCL

Phụ Lục IV

Kết quả điều trị của các nghiên cứu

Nghiên cứu	Số bệnh nhân	Phác đồ điều trị	Tỷ lệ thai sinh ra sống	Tai biến do thuốc	Biến chứng quý III
Backos và Rai (1999) [79]	150	75 mg aspirin+ 5000 UI heparin hoặc 20 mg enoxaparin	107(71%)		15% thai chậm phát triển 2% thai chết, sảy to 17,33% đẻ non 17% tăng huyết áp 7% chảy máu trước sinh
Mo (2009) [76]	35	Aspirin+ 20 mg enoxaparin	28 (80%)		
Lê Anh Đào (2014)	29	100mg aspirin+ 20 mg lovenox	31 (91,18%)	9/91 rối loạn yếu tố đông máu. Không biểu hiện xuất huyết trên lâm sàng	Thai chậm phát triển: 8 (23,53%) Thai lưu sau 12 tuần: 1 (2,94%) Sảy thai to: 0 (0%) Đẻ non: 7 (20,59%) Tiền sản giật: 0 (0%) Thiếu ối: 6 (17,64%)

					Tắc mạch sau đẽ: 0 (0%)
--	--	--	--	--	-------------------------

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ THỊ ANH ĐÀO

**NGHIÊN CỨU HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID
Ở THAI PHỤ CÓ TIỀN SỬ SẢY THAI LIÊN TIẾP
ĐẾN 12 TUẦN**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2015

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LÊ THỊ ANH ĐÀO

**NGHIÊN CỨU HỘI CHỨNG
KHÁNG PHOSPHOLIPID Ở THAI PHỤ CÓ
TIỀN SỬ SẢY THAI LIÊN TIẾP
ĐẾN 12 TUẦN**

Chuyên ngành : Sản phụ khoa

Mã số : 62720131

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Ngời hóng dẫn khoa học:

GS.TS. NGUYỄN VIỆT TIẾN

GS.TS. TẠ THÀNH VĂN

HÀ NỘI - 2015

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Thị Anh Đào, nghiên cứu sinh khóa 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sản phụ khoa xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Nguyễn Việt Tiến và GS.TS. Tạ Thành Văn.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 1 tháng 11 năm 2015

Người viết cam đoan

Lê Thị Anh Đào

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

aCL	Anticardiolipin antibody	Kháng thể kháng cardiolipin
aPL	Antiphospholipid antibodies	Các kháng thể kháng phospholipid
APS	Anti phospholipid syndrome	Hội chứng kháng phospholipid
DES	Diethylstilbestrol	Hội chứng do sử dụng thuốc nhóm diethylstilbestrol
FISH	Fluorescence in situ hybridization	Kỹ thuật lai tại chỗ huỳnh quang
FSH	Follicule stimulating hormone	Nội tiết tuyến yên kích thích nang noãn phát triển, chín.
HbA1C	Hemoglobin A1C	Huyết sắc tố A1c
HbsAg	Hepatitis B surface antigen	Kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B
HIV	Human immunodeficiency virus	Virus suy giảm miễn dịch ở người
IgG aCL		Kháng thể kháng cardiolipin loại IgG
IgM aCL		Kháng thể kháng cardiolipin loại IgM
LA	Lupus anticoagulant	Kháng thể lupus anticoagulant
LEEP	The loop electrosurgical excision procedure	Kỹ thuật khoét chóp cổ tử cung bằng điện
LH	Luteinizing hormone	Nội tiết tuyến yên kích thích nang noãn chín, phóng noãn
MRI	Magnetic resonance imaging	Chụp cộng hưởng từ
MTHFR	Methylene tetrahydrofolate reductase	Enzym methylene tetrahydrofolate reductase
PGD	Pre-implantation genetic diagnosis	Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ
TPHA	Treponema pallidum particle agglutination assay	Xét nghiệm xác định vi khuẩn giang mai
TSH	Thyroid stimulating hormone	Nội tiết tuyến yên kích thích tuyến giáp.

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Sảy thai liên tiếp.....	3
1.1.1. Khái niệm về sảy thai liên tiếp	3
1.1.2. Nguyên nhân sảy thai liên tiếp.....	4
1.2. Hội chứng kháng phospholipid trong sản khoa	16
1.2.1. Các loại kháng thể kháng phospholipid trong bệnh lý sảy thai liên tiếp. 16	
1.2.2. Bệnh học của hội chứng kháng phospholipid trong sản khoa.....	19
1.2.3. Đối tượng xét nghiệm	22
1.2.4. Thời điểm xét nghiệm.....	23
1.2.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán	24
1.3. Một số nghiên cứu trong nước về sảy thai liên tiếp và hội chứng kháng phospholipid.....	26
1.4. Một số thuốc chống đông.....	28
1.4.1. Heparin.....	28
1.4.2. Aspirin.....	30
1.5. Điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid.....	31
1.5.1. Điều trị giảm sản xuất kháng thể	32
1.5.2. Điều trị bằng thuốc chống đông.....	33
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	39
2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	40
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu cho 2 mục tiêu	40

2.2.3. Cách tiến hành nghiên cứu đối với bệnh nhân	42
2.2.4. Phác đồ điều trị áp dụng cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp tìm thấy kháng thể kháng phospholipid	46
2.2.5. Theo dõi điều trị.....	46
2.2.6. Phác đồ điều trị cho bệnh nhân tiền sử sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân	47
2.2.7. Các yếu tố khảo sát trong nghiên cứu.....	47
2.2.8. Xử lý số liệu.....	49
2.3. Đạo đức nghiên cứu	50
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	52
3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân sảy thai liên tiếp	53
3.1.1. Địa điểm sống	53
3.1.2. Nghề nghiệp.....	54
3.1.3. Tuổi.....	55
3.2. Tiền sử sản khoa và một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp	57
3.2.1. Tiền sử sản khoa	57
3.2.2. Một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp.....	64
3.3. Điều trị	78
3.3.1. Thời gian điều trị bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid (aPL) dương tính	78
3.3.2. Kết quả điều trị	79
3.3.3. Tác dụng phụ, biến chứng của phác đồ điều trị lovenox và aspirin	81
3.3.4. Bệnh lý của hội chứng kháng phospholipid ở quý II III của thai kỳ	84
Chương 4: BÀN LUẬN.....	87
4.1. Tuổi của mẹ.....	87
4.2. Tiền sử sản khoa và một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp.....	89

4.2.1. Tiền sử sản khoa	89
4.2.2. Một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể lupus anticoagulant trong bệnh lý sảy thai liên tiếp.....	95
4.3. Đánh giá hiệu quả điều trị giữ thai ở các thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid.....	114
4.3.1. Thời gian điều trị	115
4.3.2. Hiệu quả điều trị	117
4.3.3. Tai biến - tác dụng phụ của phác đồ điều trị	119
4.3.4 Biến chứng muộn của hội chứng kháng phospholipid tác động lên quý II và III thai kỳ	123
KẾT LUẬN	127
KIẾN NGHỊ.....	129
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Năm nhóm nguyên nhân sảy thai liên tiếp	4
Bảng 1.2.	Giá trị dương tính trung bình và cao của kháng thể kháng cardiolipin	28
Bảng 3.1.	Phân loại bệnh nhân theo hội chứng kháng phospholipid	52
Bảng 3.2.	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo địa dư	53
Bảng 3.3.	Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu	54
Bảng 3.4.	Tuổi bệnh nhân	55
Bảng 3.5.	Số lần sảy thai phân loại theo hội chứng kháng phospholipid ...	57
Bảng 3.6.	Mối liên quan giữa số lần sảy và kết quả thai kỳ lần này	58
Bảng 3.7.	Thời điểm sảy thai trong tiền sử phân loại theo hội chứng kháng phospholipid.....	60
Bảng 3.8.	Số con sống (trong tiền sử) phân loại theo hội chứng kháng phospholipid.....	61
Bảng 3.9.	Mối liên quan giữa tiền sử sảy và tiền sử sinh con.....	62
Bảng 3.10.	Tiền sử mắc các bệnh lý quý II và III của thai kỳ	63
Bảng 3.11.	Các nguyên nhân sảy thai liên tiếp trong nghiên cứu	64
Bảng 3.12.	Các loại kháng thể kháng phospholipid.....	65
Bảng 3.13.	Giá trị của kháng thể kháng cardiolipin.....	66
Bảng 3.14.	Các yếu tố khởi động của hội chứng kháng phospholipid.....	69
Bảng 3.15.	Mối liên quan giữa kháng thể kháng phospholipid ở lần xét nghiệm thứ 1 và tình trạng viêm nhiễm phụ khoa	71
Bảng 3.16.	Mối liên quan giữa kháng thể kháng phospholipid ở lần xét nghiệm thứ 2 và tình trạng viêm nhiễm phụ khoa	72
Bảng 3.17.	Tỷ lệ % HIV, HbsAg, TPHA dương tính	73
Bảng 3.18.	Mối liên quan giữa HbsAg và các kháng thể kháng phospholipid.....	74
Bảng 3.19.	Mối liên quan giữa IgG của aCL xét nghiệm lần 2 và HbsAg ...	75
Bảng 3.20.	Mối liên quan giữa thuốc sử dụng trước khi có thai và kháng thể kháng phospholipid.....	75

Bảng 3.21.	Mối liên quan giữa thuốc sử dụng khi có thai và kháng thể kháng phospholipid.....	76
Bảng 3.22.	Mối liên quan giữa tiền sử dùng thuốc tránh thai và kháng thể kháng phospholipid.....	77
Bảng 3.23.	Thời gian điều trị của 2 nhóm bệnh nhân dương tính.....	78
Bảng 3.24.	Tỷ lệ thai phát triển qua quý I.....	79
Bảng 3.25.	Kết quả thai kỳ theo 3 nhóm kháng thể kháng phospholipid	80
Bảng 3.26.	Giá trị trung bình của các yếu tố đông máu.....	82
Bảng 3.27.	Mối liên quan giữa tiền sử thai chết lưu sau 12 tuần và kháng thể kháng phospholipid.....	84
Bảng 3.28.	Mối liên quan giữa các bệnh của quý II, III thai kỳ và hội chứng kháng phospholipid.....	85
Bảng 3.29.	Các bệnh lý muộn của hội chứng kháng phospholipid chia theo 2 nhóm bệnh nhân.....	86
Bảng 4.1.	Các thăm dò xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân sảy thai liên tiếp	98

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Mối liên quan giữa tuổi mẹ và khả năng thai sinh ra sống.....	56
Biểu đồ 3.2.	Thời điểm sảy thai trong tiền sử	59
Biểu đồ 3.3.	Tiền sử sinh con sống	61
Biểu đồ 3.4.	Tương quan giá trị IgM aCL giữa hai lần xét nghiệm.....	67
Biểu đồ 3.5.	Tương quan giá trị IgG aCL giữa 2 lần xét nghiệm	68
Biểu đồ 3.6.	Tỷ lệ viêm nhiễm phụ khoa	70
Biểu đồ 3.7.	Cân nặng sơ sinh.....	81
Biểu đồ 3.8.	Biểu hiện viêm dạ dày cấp.....	82
Biểu đồ 3.9.	Các giá trị của tiểu cầu.....	83

DANH MỤC SƠ ĐỒ, HÌNH

Sơ đồ 1.1. Mối liên quan của phospholipid và con đường đông máu	21
Sơ đồ 2.1. Thiết kế nghiên cứu	45
Hình 1.1. Chuyển đoạn nhiễm sắc thể	6
Hình 1.2. Buồng trứng đa nang	9
Hình 1.3. Nhân xơ tử cung	10
Hình 1.4. Polyp buồng tử cung	11
Hình 1.5. Soi buồng tử cung	12
Hình 1.6. Hình ảnh siêu âm đầu dò âm đạo: dính buồng tử cung.....	12