

## MỞ ĐẦU

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

Sảy thai liên tiếp (STLT) là một bệnh lý thai sản hay gặp ảnh hưởng đến 1-3% thai kỳ. STLT được định nghĩa 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. Một nguyên nhân hay gặp nhất và có thể chữa khỏi hoàn toàn của STLT là hội chứng kháng phospholipid (APS), các kháng thể kháng phospholipid (aPL) dẫn tới tắc các vi mạch trong bánh rau, từ đó gây nên biểu hiện như STLT 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 APS nâng tỷ lệ thai sống từ 20% lên đến 80%. Từ năm 2009 đến nay, các nhà sản khoa Việt Nam đã bắt đầu tìm hiểu và bước đầu xác định vai trò của hội chứng này trong bệnh lý STLT. Tuy nhiên, 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 STLT. Một số nghiên cứu của Việt Nam đã tiến hành chưa khảo sát đầy đủ cả 2 loại kháng thể aPL 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 STLT 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.*

### 2. Những đóng góp mới của đề tài

(1) Nghiên cứu tiến hành trên một mẫu đủ lớn 301 thai phụ có tiền sử STLT và khảo sát cả 2 loại kháng thể chính của APS là aCL và LA. Nghiên cứu tiến hành xét nghiệm 2 lần cho các trường hợp dương tính để loại trừ hết các trường hợp dương tính thoáng qua. Kết quả nghiên cứu cho thấy nguyên nhân APS là nguyên nhân gặp nhiều nhất trong bệnh lý STLT chiếm 11, 29%.

(2) Nghiên cứu đã xác định được kháng thể aPL chính của STLT là IgM aCL (8, 97%) và giá trị dương tính của aCL trong bệnh lý STLT ở mức độ trung bình, thấp hơn so với tiêu chuẩn chung áp dụng cho các tình trạng APS chung.

(3) Quá trình điều trị tiến hành theo đúng phác đồ của Hiệp hội Sinh Sản Hoa Kỳ và Hoàng gia Anh, tỷ lệ thai sinh sống đạt được trong nghiên cứu là 91,18%. Đây là nghiên cứu đầu tiên trong nước điều trị đến tuần 34 thai kỳ và theo dõi bệnh nhân đến tận lúc sinh. Phối hợp 2 thuốc chống đông aspirin và lovenox liều 20mg/ngày an toàn cho 91 bệnh nhân được điều trị.

### 3. Bố cục luận án

Luận án gồm 127 trang, 29 bảng, 9 biểu đồ, 6 hình và 107 tài liệu tham khảo. Đặt vấn đề: 2 trang; Chương 1 Tổng quan: 35 trang; Chương 2 Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu 13 trang; Chương 3 Kết quả: 35 trang; Chương 4 Bàn luận: 39 trang; Phần Kết luận: 2 trang; Kiến nghị: 1 trang.

## Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Sảy thai liên tiếp

Tỷ lệ sảy thai 2 lần liên tiếp là 5%, 3 lần liên tiếp là 2%. Có 5 nhóm nguyên nhân chính: bất thường gen- nhiễm sắc thể, bất thường tử cung, rối loạn nội tiết, rối loạn miễn dịch và bệnh lý đông máu. Trong đó APS là bệnh lý tự miễn hay gặp nhất dẫn đến STLT chiếm 5% - 20%.

### 1.2. Hội chứng kháng phospholipid

**1.2.1. Định nghĩa:** APS 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.

**1.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán:** Tiêu chuẩn Sydney 2006 áp dụng cho tất cả các bệnh lý của các chuyên ngành có cùng chung nguyên nhân là hội chứng kháng phospholipid.

\* Tiêu chuẩn lâm sàng:

- (1) Tắc mạch
- (2) Các biến chứng sản khoa: (a) Có một hoặc nhiều lần thai hơn 10 tuần, có hình thể bình thường chết lưu hoặc sảy. (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.

\* Tiêu chuẩn xét nghiệm:

- (1) LA có trong huyết tương.
- (2) 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).

(3) IgG và/ hoặc IgM của kháng thể  $\beta$ 2 Glycoprotein-I trong huyết thanh hoặc huyết tương. Tất cả các kháng thể này đều phải tồn tại ở ít nhất 2 lần cách nhau ít nhất 12 tuần. 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: Trên lâm sàng, thai ngừng phát triển ở tuần 9-10 nhưng phải sau 1-2 tuần mới có dấu hiệu ra máu âm đạo, đau bụng. Chính vì vậy, thời điểm STLT trong nghiên cứu này có thể chọn đến 12 tuần. Riêng trong bệnh lý STLT nói riêng và bệnh lý sản khoa nói chung, hai kháng thể aCL và LA có vai trò quan trọng nhất và được gọi là các aPL sản khoa. Kháng thể  $\beta$ 2 glycoprotein I còn đang được tiếp tục nghiên cứu, không phải là xét nghiệm bắt buộc. Nên trong nghiên cứu này, hai kháng thể LA và aCL sẽ được khảo sát đầu tiên.

**1.2.3. Điều trị STLT do mắc APS:** Điều trị bao gồm 2 phương thức:

(1) Điều trị giảm sản xuất kháng thể bằng corticoid hoặc immunoglobulin đường tĩnh mạch. Phương pháp điều trị này đạt hiệu quả không cao và có nhiều tác dụng phụ nên chủ yếu là điều trị theo cách thứ 2.

(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. Hội Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh khuyến cáo mức độ B cho điều trị phối hợp aspirin liều thấp và heparin để nâng cao tỷ lệ thai sống. 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).

## 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:* (1) Có tiền sử sảy thai 2 lần liên tiếp trở lên, tuổi thai khi sảy dưới hoặc bằng 12 tuần. (2) Bệnh nhân mới có thai (xét nghiệm HCG dương tính và siêu âm có hình ảnh túi ối trong tử cung). (3) Các bệnh nhân đều được xét nghiệm tìm kháng thể aCL và LA.

*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:* (1) Những bệnh nhân đã dương tính với kháng thể kháng phospholipid ở lần thử thứ nhất mà lại không xét nghiệm lần 2 sau 12 tuần. (2) Những bệnh nhân sảy thai liên tiếp nhưng tất cả các lần sảy thai, hỏng thai đều sau 12 tuần. (3) Những bệnh nhân có nhiều lần sảy thai không liên tiếp hoặc các lần thai hỏng do thai trứng hay chửa ngoài tử cung cũng không được tính là sảy thai liên tiếp và không tham gia vào nghiên cứu này.

*Cho mục tiêu 2:* (1) Bao gồm các tiêu chuẩn loại trừ áp dụng cho mục tiêu 1. (2) Những trường hợp điều trị không theo phác đồ của nghiên cứu. (3) 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:** (1) Phương pháp nghiên cứu cắt ngang để tính tỷ lệ % các bệnh nhân STLT mắc APS và các nguyên nhân khác. Phương pháp nghiên cứu thuần tập tiến cứu 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 STLT. (2) Phương pháp thử nghiệm lâm sàng không ngẫu nhiên không đối chứng để đánh giá hiệu quả phương pháp điều trị phối hợp aspirin liều thấp và heparin trọng lượng phân tử thấp cho bệnh nhân STLT.

#### 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu cho 2 mục tiêu:

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

Thông qua hỏi bệnh, khám bệnh và xét nghiệm tiến hành các bước nghiên cứu sau:

Bước 1: Tìm các nguyên nhân STLT khác.

Bước 2: Tìm aCL và LA. Kết quả âm tính → Nhóm STLT aPL âm tính.

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

Bước 4: Sau 12 tuần thử lại xét nghiệm aPL: Nhóm dương tính 1 lần: ngừng điều trị thuốc chống đông. Nhóm dương tính 2 lần – Nhóm STLT mắc APS: điều trị bằng aspirin và heparin đến 34 tuần.

#### 2.2.4. Phác đồ điều trị áp dụng cho bệnh nhân STLT dương tính với aPL

(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: Nhóm dương tính 2 lần sẽ điều trị đến 34. Nhóm dương tính 1 lần ngừng điều trị khi xét nghiệm aPL lần 2 âm tính.

**2.2.5. Theo dõi điều trị:** Điều trị ngoại trú tại khoa Khám bệnh- bệnh viện PSTW: khám, siêu âm và xét nghiệm máu. Xét nghiệm máu bao gồm: số lượng tiểu cầu, đông máu cơ bản hàng tuần trong 4 tuần đầu, sau đó hàng tháng đến kết thúc phác đồ điều trị thuốc chống đông.

**2.2.8. Xử lý số liệu:** 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). Sử dụng các thuật toán thống kê để xử lý số liệu.

**2.3. Đạo đức nghiên cứu:** Trong điều kiện thực tế tại Việt Nam, các bệnh nhân có tiền sử STLT không được làm xét nghiệm tìm aPL trước khi mang thai. Để đảm bảo điều trị sớm cho các bệnh nhân có nguy cơ mắc APS chúng tôi điều trị bằng 2 thuốc chống đông cho tất cả bệnh nhân có kết quả xét nghiệm aPL dương tính lần đầu. Sau 12 tuần, nếu kết quả lần 2 âm tính sẽ không phải tiếp tục điều trị lovenox và aspirin nữa. Nhưng tất cả các kết quả của nghiên cứu về APS 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, 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

#### 3.1. Tỷ lệ APS trong quần thể bệnh nhân STLT

**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	<b>11,29</b>	
Tổng		301	100,00	

301 bệnh nhân STLT đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, tỷ lệ mắc APS chiếm 11,29%.

#### 3.2. Đặc điểm tiền sử của bệnh nhân STLT

So sánh giữa 2 nhóm STLT mắc APS và STLT không mắc APS các đặc điểm như tiền sử số lần sảy thai, thời điểm sảy thai và số con sinh sống đều tương đương nhau. Chỉ tiền sử mắc các bệnh lý muện của APS: đẻ non, tiền sản giật nặng sớm, thai chết lưu và thai chậm phát triển của nhóm STLT mắc APS là 14,7% cao hơn hẳn nhóm STLT không mắc APS 3,75% ( $p < 0,05$ ). Như vậy, nếu chỉ dựa vào các đặc điểm về tiền sử sản khoa thì sẽ khó nhận biết được bệnh nhân APS trong quần thể STLT.

#### 3.3. Đặc điểm của kháng thể aCL và LA trong quần thể bệnh nhân STLT

### 3.3.1. Tỷ lệ các loại kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân có tiền sử STLT

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**	

Tỷ lệ dương tính thực sự loại IgM aCL chiếm: 8,96%, loại IgG aCL chiếm 1,87% và loại LA chiếm 0,37%. Tỷ lệ tiếp tục dương tính ở lần xét nghiệm thứ 2 của IgM aCL và IgG aCL tương ứng cao 42,18% và 42,86%. Tỷ lệ dương tính giả của LA 88,24% (15/17 bệnh nhân).

### 3.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng lên kháng thể aCL và LA

Yếu tố viêm nhiễm phụ khoa làm tăng xuất hiện kháng thể IgM aCL ở lần xét nghiệm đầu tiên (OR=1,92 CI 1,10-3,36). HbsAg dương tính làm tăng xuất hiện IgG aCL ở lần xét nghiệm đầu tiên (OR=7,8 CI 2,17-27,99). Ở lần xét nghiệm 2, viêm nhiễm phụ khoa và HbsAg dương tính không liên quan đến sự xuất hiện của cả IgM aCL và IgG aCL.

301 bệnh nhân tham gia nghiên cứu khi xác định LA đều đang có thai, tỷ lệ dương tính thoáng qua của LA chiếm 88,24%.

### 3.3.3. 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

Giá trị dương tính của IgM aCL và IgG aCL ở 2 lần xét nghiệm ở mức trung bình < 40 đơn vị MPL và GPL.

Kết quả IgM aCL của mỗi bệnh nhân ở 2 lần xét nghiệm không có tương quan tuyến tính. Tương tự, IgG aCL ở 2 lần xét nghiệm của một bệnh nhân cũng không có tương quan tuyến tính.

### 3.4. Đánh giá hiệu quả điều trị giữ thai của phác đồ aspirin và lovenox cho bệnh nhân STLT mắc APS.

#### 3.4.1. Kết quả điều trị

Nhóm bệnh nhân	Âm tính	Dương tính 1 lần	Dương tính 2 lần	p
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.*

Cân nặng sơ sinh của nhóm bà mẹ STLT mắc APS (2796,57 ± 605,68 g) thấp hơn cân nặng của nhóm không mắc APS (3059,75 ± 523,06 g) (p<0,05).

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

Không có trường hợp nào có biểu hiện xuất huyết bất thường trong số 91 bệnh nhân điều trị thuốc chống đông.

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

## Chương 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Tỷ lệ mắc APS của bệnh nhân STLT

Theo tiêu chuẩn Sydney 2006, bệnh nhân được coi là dương tính với aPL phải được xét nghiệm 2 lần cách nhau ít nhất 12 tuần và đều cho kết quả dương tính thì mới được coi là thực sự mang kháng thể kháng phospholipid và thực sự mắc APS. Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân dương tính 2 lần sau 12 tuần với một trong hai loại kháng thể kháng aCL và LA là 34 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 11,29%. Tỷ lệ STLT do mắc APS trong nghiên cứu này cũng tương tự như các số liệu đã được công bố trên thế giới: Fishman P. 5% - 15% hoặc Peter A. 9-19%.

Trong các nghiên cứu của Việt Nam về STLT và APS, 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. Vì vậy, các kết quả công bố của nghiên cứu trước đây thường cho tỷ lệ dương tính với aPL rất cao: Lê Thị Phương Lan (2011) đưa ra tỷ lệ kháng thể aPL dương tính của bệnh nhân STLT lên tới 56%. Nghiên cứu của Cung Thị Thu Thủy (2012) xác định tỷ lệ dương tính với riêng aCL lên tới 29,9%. Cả 2 nghiên cứu đều là nghiên cứu mô tả cắt ngang nên cũng vẫn chưa đưa ra được tỷ lệ dương tính hai lần của kháng thể aPL. Với tỷ lệ 11,29% STLT do mắc APS, 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 STLT 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.

### 4.2. Đặc điểm tiền sử sản khoa

Tiền sử sản khoa bao gồm các thông tin như số lần sảy thai, thời điểm sảy thai, số con sinh sống của 2 nhóm STLT mắc APS và không mắc APS không khác biệt chính vì vậy việc hướng đến nguyên nhân APS của bệnh lý STLT dựa chủ yếu vào việc xét nghiệm aPL.

### 4.3. Đặc điểm của aCL và LA ở bệnh nhân STLT

#### 4.3.1 Tỷ lệ aCL và LA ở bệnh nhân STLT

Trong 301 bệnh nhân STLT của nghiên cứu, aCL 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). Như vậy, aCL là kháng thể chiếm ưu thế hơn LA trong bệnh lý STLT. Kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với nhận định của Lockshin rằng loại kháng thể aPL dẫn tới STLT tuổi thai nhỏ chính là aCL. Ngược lại, LA nếu dương tính thì liên quan nhiều đến sảy thai ở quý II nhiều hơn quý I. So với kết quả nghiên cứu của Jaslow trên 1200 bệnh nhân STLT, tác giả cũng chỉ khảo sát 2 kháng thể aCL và LA, tỷ lệ dương tính của 2 kháng thể trong quần thể nghiên cứu là 15,1% và 3,6%. 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%.

#### **4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng lên kháng thể aCL và LA**

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. Kết quả trong nghiên cứu này chỉ ra rằng sự xuất hiện của IgM aCL ở lần thử đầu tiên liên quan với tình trạng viêm nhiễm sinh dục, còn IgG aCL dương tính lần 1 liên quan với tình trạng có kháng thể HbsAg dương tính. Vì vậy, 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.

Thời điểm tiến hành xét nghiệm tìm kháng thể LA và aCL ở bệnh nhân STLT

Trong 301 bệnh nhân, 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 lần 2 với tỷ lệ 11,76 %, LA dương tính thực sự rất thấp, các trường hợp giả chiếm 15/17 trường hợp (88,24%). Do STLT liên quan đến aCL nhiều hơn LA và do các bệnh nhân của nghiên cứu này đều đang có thai nên yếu tố đông máu của người mẹ cũng thay đổi dẫn tới kết quả xét nghiệm tìm LA cũng không chính xác, 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”.

Vì vậy, xét nghiệm xác định LA 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 STLT, có thể áp dụng tiến hành xét nghiệm định lượng kháng thể kháng IgM aCL, IgG aCL trước nếu âm tính mới tiếp tục xét nghiệm LA, thời điểm xét nghiệm hợp lý nhất là trước khi mang thai.

#### **4.3.3. Giá trị của các kháng thể kháng cardiolipin ở 2 lần xét nghiệm**

Trong 78 bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng cardiolipin loại IgG (64 bệnh nhân) và IgM (14 bệnh nhân) ở lần xét nghiệm 1, giá trị dương tính trung bình của IgG aCL và IgM aCL là 23, 48 đơn vị GPL và 12,91 đơn vị MPL. Giá trị dương tính trung bình của IgG aCL và IgM aCL của lần xét nghiệm thứ 2 là 22,01 đơn vị GPL và 12,65 đơn vị MPL.

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 aCL trong nghiên cứu của Jaslow cũng chỉ là 15,1%, tương đối phù hợp với kết quả của chúng tôi.

Cung Thị Thu Thủy (2012) đã tập trung phân tích giá trị kháng thể kháng cardiolipin trên 303 bệnh nhân STLT và 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. 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.

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

Có thể trong lĩnh vực sản khoa nói chung hoặc bệnh lý STLT nói riêng, tình trạng aCL 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.

Một đặc điểm quan trọng của aCL 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. Nên, 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.

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

Có 2 phương pháp điều trị chính cho các bệnh nhân STLT mắc APS.

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.

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

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 3 loại IgG của aCL hoặc IgM của aCL hoặc LA. 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 và triển khai tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương năm 2012.



#### 4.4.1. Thời gian điều trị

91 bệnh nhân được điều trị bằng lovenox phối hợp aspirin liều thấp được chia thành 2 nhóm: nhóm dương tính 1 lần- thoát qua 57 bệnh nhân và nhóm dương tính 2 lần- thực sự mắc APS 34 bệnh nhân. Thời gian điều trị trung bình của nhóm dương tính thoát qua là 12 tuần và nhóm dương tính thực sự là 26 tuần. Trong giai đoạn mới triển khai xét nghiệm tìm aPL, nhiều bệnh nhân STLT đến bệnh viện khi đã có thai. Nếu xét nghiệm aPL cho kết quả dương tính mặc dù chưa phải dương tính hai lần nhưng cũng là nhóm bệnh nhân có nguy cơ mắc APS nên vẫn cần được điều trị bằng phác đồ heparin và aspirin liều thấp. Việc chần trừ 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.

#### 4.4.2. 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 % ( $p < 0,01$ ). Hai trường hợp nhóm mắc APS thai không phát triển đều là những bệnh nhân đến quá muộn, khi đến khám tuổi thai tương đương với 8 tuần. 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 STLT do APS có thể điều trị khỏi hoàn toàn. Nghiên cứu của Mo (2009) điều trị bằng aspirin và 20 mg enoxaparin đạt tỷ lệ thai phát triển qua quý I là 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. 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%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ . Kết quả của hai nghiên cứu tương đương nhau do cùng áp dụng phác đồ điều trị: heparin trọng lượng phân tử thấp liều 20mg/ngày phối hợp với aspirin liều thấp 100 mg/ngày. So với tỷ lệ 71% thai sinh ra sống trong nghiên cứu của Backos và Rai, nghiên cứu này đạt hiệu quả thai sinh sống cao hơn ( $p < 0,05$ ). Bệnh nhân của Backos và Rai được điều trị theo phác đồ phối hợp aspirin với heparin loại trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin tự nhiên. Heparin tự nhiên hiệu quả kém hơn heparin trọng lượng phân tử thấp vì heparin trọng lượng phân tử thấp vừa có khả năng gắn trực tiếp các aPL, 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 aPL, chính vì vậy, mà heparin trọng lượng phân tử thấp có hiệu quả tốt hơn trong việc giữ thai. 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. 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.

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

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 (1998) chỉ ra rằng aspirin sử dụng với liều cao >150 mg/ngày mới có nguy cơ ảnh hưởng đến thai.

Đối với mẹ, quá trình theo dõi bao gồm thăm khám và xét nghiệm công thức máu và đông máu cơ bản cho bệnh nhân 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.

#### **4.4.3.1. 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. Vì liều điều trị lovenox trong nghiên cứu rất thấp 20 mg/ngày nên các biến chứng xuất huyết không xuất hiện.

Biểu hiện thâm tím ở quanh da rôn 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.

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. Xử trí bằng cách ngừng uống aspirin, vẫn điều trị lovenox, đồng thời dùng thêm thuốc bọc niêm mạc dạ dày ngay, không có bệnh nhân nào bị xuất huyết tiêu hóa.

#### **4.4.3.2. 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. 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. 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. 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.

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, 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.

#### 4.4.4. Biến chứng muộn của APS tác động lên quý II và III thai kỳ

APS gây STLT thai nhỏ dưới 10 tuần tuổi. Ở quý II và III, APS gây nên thai chậm phát triển trong tử cung, thai chết lưu muộn, thiếu ối, đẻ non, tiền sản giật sớm. Nghiên cứu của Oshiro (1996) trên 333 thai kỳ của 76 bệnh nhân mắc APS cho thấy 50% trường hợp chết thai ở quý II và III. 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 STLT mắc APS chiếm đến 50% trường hợp.

Trong tiền sử của 301 bệnh nhân STLT, chúng tôi ghi nhận có 10 trường hợp có tiền sử thai chết lưu sau 12 tuần không rõ nguyên nhân trong đó nhóm mắc APS có tiền sử thai chết lưu muộn là 14,71% cao gấp 9,03 lần nhóm bệnh nhân không mắc APS ( $p < 0,001$ ). Trong lần mang thai hiện tại, kết quả cho thấy tỷ lệ mắc các bệnh lý muộn của APS ở nhóm bệnh nhân dương tính 2 lần 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,  $p < 0,001$ . Như vậy, có thể trong quần thể các bệnh nhân STLT, các kháng thể aPL đã tồn tại từ trước đã gây STLT và thai chết lưu muộn từ trước. 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, phù hợp với nhận định của Bertolaccini M L: hơn 50% người dương tính với kháng thể aPL sẽ mắc hoặc sẽ phát triển thành các bệnh lý liên quan đến APS trong vòng 10 năm.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy cân nặng sơ sinh trung bình của bà mẹ nhóm STLT mắc APS là (2796,57 ± 605,68 g) thấp hơn cân nặng sơ sinh nhóm không mắc APS 3059,75 ± 523,06 g ( $p < 0,05$ ). 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 STLT 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 STLT 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 của thai kỳ nhưng không đủ để thai phát triển liên tục từ quý III.

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. Muốn giảm cả các biến chứng muộn của hội chứng APS cần phải sử dụng heparin liều cao 2mg/kg trong 24 giờ, tương đương với liều 80 mg/ngày. Việc theo dõi và phát hiện sớm các bệnh lý muộn của APS ở bệnh nhân có tiền sử STLT 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. APS là nguyên nhân hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 11, 29% quần thể bệnh nhân STLT của nghiên cứu.

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

1.3. Trong quần thể bệnh nhân có tiền sử STLT, 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 STLT 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 muện của APS vẫn chiếm 47,06%.

2.5. Cân nặng sơ sinh trung bình của nhóm STLT 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 muện 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.