

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ



NGUYỄN THỊ DUYÊN

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG
PHÌ ĐẠI CƠ TIM VÀ CHỨC NĂNG TIM CỦA
THAI NHI BẰNG SIÊU ÂM Ở THAI PHỤ
BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TRONG THAI KỲ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ DUYÊN

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG
PHÌ ĐẠI CƠ TIM VÀ CHỨC NĂNG TIM CỦA
THAI NHI BẰNG SIÊU ÂM Ở THAI PHỤ
BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TRONG THAI KỲ**

Chuyên ngành : Nội - Tim mạch

Mã số : 62720141

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. TRƯƠNG THANH HƯƠNG

HÀ NỘI - 2020

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam, Khoa Nội tiết - Đái Tháo Đường, Khoa Sản - Phụ, Phòng Tổ chức cán bộ, Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được thực hiện nghiên cứu này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám Hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Nội Tim mạch Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong học tập và nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới các Thầy GS.TS. Nguyễn Lâm Việt - Nguyên Viện trưởng Viện Tim mạch Việt Nam, GS. TS Đỗ Doãn Lợi - Nguyên phó Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, PGS. TS. Phạm Mạnh Hùng - Viện trưởng Viện Tim mạch Việt Nam đã luôn tạo cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất giúp tôi hoàn thành luận án này.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin trân trọng cảm ơn PGS. TS. Trương Thanh Hương, người thầy đã luôn tận tình giảng dạy, giúp đỡ tôi trong thực hành lâm sàng cũng như trong học tập và nghiên cứu khoa học, đã dành nhiều thời gian và trí tuệ trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện và hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các Thầy/Cô trong Hội đồng chấm luận án: PGS. TS Nguyễn Khoa Diệu Vân, PGS. TS Trần Danh Cường, PGS.TS. Đinh Thị Thu Hương, PGS. TS Nguyễn Thị Bạch Yến, PGS. TS. Phạm Bá Nha, PGS. TS. Phạm Văn Hòa, PGS.TS. Hoàng Trung Vinh, TS. Đặng Thị Hải Vân, quý Thầy/Cô phản biện kín, các nhà khoa học đã dành nhiều thời gian, công sức để giúp đỡ, đóng góp những ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn TS. Nguyễn Thị Thu Hoài cùng tập thể Phòng Siêu âm Tim Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam đã luôn cố vũ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn những bệnh nhân, họ là những trở trở, là nguồn động lực thúc đẩy tôi luôn cố gắng trong học tập và nghiên cứu khoa học.

Cuối cùng, từ sâu thẳm trái tim, tôi xin gửi lời cảm sâu sắc đến gia đình, cha mẹ, chồng và hai con yêu dấu cùng các anh chị em, những bạn bè thân thiết đã luôn bên cạnh, cảm thông, chia sẻ với tôi trong công việc, học tập và cuộc sống.

Một lần nữa, tôi xin trân trọng cảm ơn !.

Hà Nội, ngày 24 tháng 06 năm 2020

Nguyễn Thị Duyên

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Duyên, nghiên cứu sinh khóa 35-Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội -Tim mạch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Trương Thanh Hương.
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 24 tháng 06 năm 2020

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Duyên

CHỮ VIẾT TẮT

2D/3D/4D	: 2/3/4 dimension (kỹ thuật siêu âm 2/3/4 bình diện)
ADA	: American Diabetes Association (Hội đái tháo đường Hoa Kỳ)
BMI	: Body Mass Index (chỉ số khối cơ thể)
CI	: Confident Interval (khoảng tin cậy)
cs	: cộng sự
ĐLC	: Độ lệch chuẩn
ĐMC	: Động mạch chủ
ĐMP	: Động mạch phổi
ĐTĐ	: Đái Tháo Đường
EDD	: End diastolic dimension (đường kính cuối tâm trương)
EF	: Ejection fraction (phân số tổng máu)
ESD	: End systolic dimension (đường kính cuối tâm thu)
FS	: Fractional shortening (phân số co rút sợi cơ)
HbA1c	: Hemoglobin glycosyl hóa
IDF	: International Diabetes Federation (Liên đoàn ĐTĐ Quốc tế)
IGF	: Intrauterine growth factor (yếu tố tăng trưởng trong tử cung)
IVCT	: Isovolumetric contraction time (thời gian co đồng thể tích)
IVRT	: Isovolumetric relaxation time (thời gian giãn đồng thể tích)
MAPSE	: Mitral annulus plane systolic excursion (biên độ dịch chuyển của vòng van hai lá trong thì tâm thu)
MPI	: Myocardial performance index (chỉ số hiệu suất cơ tim)
PDCT	: Phì đại cơ tim
RLCN	: Rối loạn chức năng
SATT	: Siêu âm tim thai
Sóng A	: Vận tốc dòng máu pha nhĩ bóp
Sóng A'	: Vận tốc mô cơ tim pha nhĩ bóp
Sóng E	: Vận tốc dòng máu pha đổ đầy nhanh
Sóng E'	: Vận tốc mô cơ tim pha đổ đầy nhanh

SV	: So với
TAPSE	: Tricuspid annulus plane systolic excursion (biên độ dịch chuyển của vòng van ba lá trong thì tâm thu)
TB	: Trung bình
TBTP	: Thành bên thất phải
TDI	: Tissue Doppler Imaging (siêu âm Doppler mô cơ tim)
TM	: Time - motion mode (kỹ thuật siêu âm 1 chiều)
TP	: Thất phải
TSTT	: Thành sau thất trái
TT	: Thất trái
VBL	: Van ba lá
VHL	: Van hai lá
VLT	: Vách liên thất
VTI	: Velocity time integral (tích phân vận tốc theo thời gian)
VVBL	: Vòng van ba lá
VVHL	: Vòng van hai lá
WHO	: World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tổng quan về phì đại cơ tim và rối loạn chức năng tim của thai nhi do mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ.....	3
1.1.1. Tình hình đái tháo đường trong thai kỳ và biến chứng thường gặp	3
1.1.2. Khái niệm phì đại cơ tim và rối loạn chức năng tim thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ.....	6
1.1.3. Cơ chế phì đại cơ tim và rối loạn chức năng tim của thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ.....	6
1.1.4. Chẩn đoán phì đại cơ tim ở thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ.	13
1.1.5. Hậu quả của PĐCT và RLCN tim thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ....	22
1.2. Đặc điểm cấu trúc, chức năng tim thai bình thường và vai trò của siêu âm tim trong đánh giá bề dày thành tim, chức năng tim thai.....	23
1.2.1. Đặc điểm cấu trúc và chức năng tim thai bình thường	24
1.2.2. Vai trò của siêu âm tim trong đánh giá bề dày thành tim và chức năng tim ở thai nhi.....	32
1.3. Tình hình nghiên cứu về phì đại cơ tim và rối loạn chức năng tim của thai nhi do mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ và các vấn đề còn bỏ ngỏ.	43
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	48
2.1. Đối tượng nghiên cứu	48
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nhóm nghiên cứu	48
2.1.2. Tiêu chuẩn phân loại nhóm bệnh và nhóm chứng	49
2.2. Phương pháp nghiên cứu	49
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	49
2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu nghiên cứu.....	49
2.2.3. Thời gian, địa điểm, người thực hiện và phương tiện nghiên cứu	50
2.2.4. Biến số nghiên cứu.....	51
2.2.5. Quy trình siêu âm đánh giá bề dày thành tim và chức năng tim thai ..	52

2.2.6. Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu	57
2.2.7. Thu thập và xử lý số liệu	61
2.2.8. Quy trình nghiên cứu và chẩn đoán loại trừ bệnh PĐCT thai do nguyên nhân khác	62
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	66
3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	66
3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm chứng và nhóm bệnh	66
3.1.2. Đặc điểm riêng của nhóm bệnh.....	69
3.2. Đặc điểm bề dày thành tim và chức năng tim của thai nhi nhóm chứng... 69	
3.2.1. Đặc điểm bề dày thành tim của thai nhi nhóm chứng.....	70
3.2.2. Đặc điểm chức năng tim của thai nhi nhóm chứng.....	72
3.3. Tỷ lệ, đặc điểm phì đại cơ tim và biểu hiện chức năng tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ.....	75
3.3.1. Tỷ lệ và đặc điểm phì đại cơ tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ.....	75
3.3.2. Biểu hiện chức năng tim của thai nhi ở thai phụ bị ĐTD trong thai kỳ... 79	
3.4. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ và con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi.....	84
3.4.1. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi	84
3.4.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố của con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi	87
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	90
4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	90
4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh và nhóm chứng	90
4.1.2. Đặc điểm riêng của nhóm bệnh.....	93
4.2. Đặc điểm bề dày thành tim và chức năng tim của thai nhi nhóm chứng... 95	
4.2.1. Đặc điểm bề dày thành tim của thai nhi nhóm chứng	97
4.2.2. Đặc điểm chức năng tim của thai nhi nhóm chứng.....	99

4.3. Tỷ lệ, đặc điểm phì đại cơ tim và biểu hiện chức năng tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ.....	105
4.3.1. Tỷ lệ và đặc điểm phì đại cơ tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ.....	105
4.3.2. Biểu hiện chức năng tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ.....	109
4.4. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ và con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi.....	114
4.4.1. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi	114
4.4.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố của con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi.	120
KẾT LUẬN	125
KIẾN NGHỊ	127
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Tóm tắt bệnh nguyên của nhóm bệnh cơ tim phì đại và nhóm bệnh biểu hiện giống bệnh cơ tim phì đại ở thai nhi.....	16
Bảng 1.2.	Chỉ định SATT ở thai phụ bị ĐTĐ trong thai kỳ	22
Bảng 1.3.	Một số kỹ thuật siêu âm thường dùng trong đánh giá chức năng tim thai.....	34
Bảng 2.1.	Phân loại BMI trước mang thai và mức độ tăng cân trong thai kỳ	58
Bảng 2.2.	Phân loại rối loạn lipid ở bệnh nhân ĐTĐ	59
Bảng 2.3.	Phân loại thiếu máu ở phụ nữ mang thai theo WHO 2011	59
Bảng 2.4.	Phân nhóm nguy cơ mắc ĐTĐ thai kỳ theo ADA 2017	59
Bảng 2.5.	Thang điểm Apgar.....	60
Bảng 3.1.	Đặc điểm chung của thai phụ trong nghiên cứu.....	66
Bảng 3.2.	Tiến triển bề dày thành tim theo tuần thai của thai nhi nhóm chứng	70
Bảng 3.3.	Hệ số tương quan giữa bề dày thành tim với tuần thai và cân nặng của thai nhi nhóm chứng	71
Bảng 3.4.	Chức năng tim của thai nhi nhóm chứng	72
Bảng 3.5.	Hệ số tương quan giữa một số thông số phản ánh chức năng tim với tuổi thai của thai nhi nhóm chứng.....	74
Bảng 3.6.	Chức năng tâm thu của thai nhi nhóm bệnh.....	79
Bảng 3.7.	Chức năng tâm trương của thai nhi nhóm bệnh	81
Bảng 3.8.	Chức năng tim toàn bộ của thai nhi nhóm bệnh.....	82
Bảng 3.9.	Mối liên quan giữa cân nặng và HbA1C của mẹ với PĐCT thai	84
Bảng 3.10.	Mối liên quan giữa cân nặng của thai và tình trạng phì đại cơ tim	87
Bảng 3.11.	Mối liên quan giữa phì đại cơ tim thai và một số yếu tố lâm sàng bất lợi của em bé ngay sau sinh.....	88
Bảng 4.1.	Chức năng tâm thu của thai nhi bình thường qua các nghiên cứu	100
Bảng 4.2.	Chức năng tâm trương của thai nhi bình thường qua các nghiên cứu..	103
Bảng 4.3.	Chức năng tim toàn bộ của thai nhi bình thường qua các nghiên cứu ..	104
Bảng 4.4.	Tỷ lệ phì đại cơ tim thai do mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ qua các nghiên cứu	105

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố thai nhi trong nghiên cứu theo tuần thai	67
Biểu đồ 3.2.	Trọng lượng thai trung bình theo tuần thai	68
Biểu đồ 3.3.	Nhịp tim thai trung bình theo tuần thai.....	68
Biểu đồ 3.4.	Đặc điểm riêng của thai phụ nhóm bệnh	69
Biểu đồ 3.5.	Đặc điểm riêng của thai nhi nhóm bệnh	69
Biểu đồ 3.6.	Tỷ lệ phì đại cơ tim thai theo thể đái tháo đường trong thai kỳ...	75
Biểu đồ 3.7.	Tỷ lệ phì đại cơ tim thai theo mức tăng HbA1C của thai phụ ...	75
Biểu đồ 3.8.	Tỷ lệ PDCT thai theo các yếu tố lâm sàng kết hợp của mẹ	76
Biểu đồ 3.9.	Tỷ lệ phì đại cơ tim thai theo tuần thai	76
Biểu đồ 3.10.	Tỷ lệ phì đại cơ tim thai theo cân nặng của thai	77
Biểu đồ 3.11.	Mức độ dày thành tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường	77
Biểu đồ 3.12.	Tỷ lệ vùng cơ tim phì đại	78
Biểu đồ 3.13.	Tỷ lệ giảm chức năng tim toàn bộ ở thai nhi nhóm bệnh	83
Biểu đồ 3.14.	Giá trị tiên lượng của HbA1C với tình trạng phì đại cơ tim ở thai nhi có mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ	85
Biểu đồ 3.15.	Biến đổi tỷ lệ phì đại cơ tim trong nhóm theo dõi điều trị	86
Biểu đồ 3.16.	Biến đổi tỷ lệ giảm chức năng tim toàn bộ trong nhóm theo dõi điều trị	87
Biểu đồ 4.1.	Bề dày VLT thì tâm trương ở thai nhi bình thường qua một số nghiên cứu.....	98
Biểu đồ 4.2.	Bề dày VLT thì tâm thu ở thai nhi bình thường qua một số nghiên cứu	98
Biểu đồ 4.3.	Giá trị MPI theo tuần thai của nhóm chứng.....	104

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Kích thước và cấu trúc tế bào cơ tim ở thai chuột do chuột mẹ bị gây đái tháo đường trong thai kỳ bằng chất Streptokinase.....	8
Hình 1.2.	Mô bệnh học cơ tim thai phì đại do mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ.....	10
Hình 1.3.	Mô bệnh học cơ tim thai phì đại do bệnh lý di truyền	10
Hình 1.4.	Phì đại vùng vách liên thất trên siêu âm TM.....	13
Hình 1.5.	Phì đại vùng vách liên thất trên siêu âm 2D	13
Hình 1.6.	Thoái triển tự nhiên cơ tim phì đại của thai nhi ở thai phụ bị ĐTĐ	14
Hình 1.7.	Giảm tỷ lệ E/A ở thai nhi bị phì đại cơ tim	15
Hình 1.8.	Giảm tỷ lệ E'/A' ở thai nhi bị phì đại cơ tim	15
Hình 1.9.	Bệnh cơ tim phì đại vô căn ở thai nhi.....	17
Hình 1.10.	Phì đại cơ tim thai do bệnh Thalassemia và sơ đồ di truyền.....	18
Hình 1.11.	Bệnh cơ tim phì đại của thai nhi là người nhận trong hội chứng truyền máu song thai.....	18
Hình 1.12.	Thai nhi bị PDCT trong hội chứng Noonan	19
Hình 1.13.	Bệnh cơ tim phì đại ở thai nhi bị bệnh Pompe Error! Bookmark not defined	
Hình 1.14.	Bệnh cơ tim phì đại ở thai nhi do hội chứng cường insulin bẩm sinh	21
Hình 1.15.	Đặc điểm hình thái và cấu trúc tế bào cơ tim qua các giai đoạn phát triển	26
Hình 1.16.	Đặc điểm kiến trúc cơ tim qua các giai đoạn phát triển	26
Hình 1.17.	Chu trình tuần hoàn thai nhi	27
Hình 1.18.	Sinh lý chu chuyển hoạt động của tim thai.....	31
Hình 1.19.	Đo bề dày thành tim bằng phương pháp tổng trên siêu âm TM	33
Hình 1.20.	Đo biên độ dịch chuyển vòng van hai lá	38
Hình 1.21.	Đo biên độ dịch chuyển vòng van ba lá.....	38
Hình 1.22.	Ước tính VTI - ĐMP trên siêu âm Doppler xung	39
Hình 1.23.	Ước tính VTI – ĐMC trên siêu âm Doppler xung	39
Hình 1.24.	Đo IVCT, IVRT, tính MPI trên siêu âm Doppler xung	40

Hình 1.25.	Đo IVCT, IVRT, tính MPI trên siêu âm Doppler mô .	40
Hình 1.26.	Siêu âm đánh giá sức căng cơ tim thai .	41
Hình 1.27.	Siêu âm đánh dấu mô cơ tim thai .	41
Hình 2.1.	Vị trí siêu âm TM ngang qua 2 buồng tâm thất	53
Hình 2.2.	Đo bề dày từng thành tim thai trên siêu âm TM	53
Hình 2.3.	Đo đường kính các buồng tim thai trên siêu âm TM.....	54
Hình 2.4.	Đo VTI qua van ĐMC trên siêu âm Doppler thường quy	54
Hình 2.5.	Đo VTI qua van ĐMP trên siêu âm Doppler thường quy	55
Hình 2.6.	Đo vận tốc sóng E, A- VHL trên siêu âm Doppler thường quy.	55
Hình 2.7.	Đo vận tốc sóng E, A-VBL trên siêu âm Doppler thường quy ..	56
Hình 2.8.	Đo vận tốc sóng E', A', IVCT (a), IVRT (b), S' tại VVHL.....	57
Hình 2.9.	Đo vận tốc sóng E', A', IVCT (a), IVRT (b), S' tại VVBL.....	57

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ tại Việt Nam qua một số nghiên cứu	4
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp các biến chứng của đái tháo đường trong thai kỳ	5
Sơ đồ 1.3. Tổng hợp các cơ chế gây PDCT ở thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ.....	7
Sơ đồ 1.4. Sinh lý bệnh rối loạn chức năng tim thai	11
Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu	63
Sơ đồ 2.2. Quy trình chẩn đoán loại trừ bệnh PDCT thai do nguyên nhân khác	64
Sơ đồ 3.1. Phân bố thai phụ nhóm bệnh theo thời điểm điều trị.....	86

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một tình trạng tương đối phổ biến trong thai kỳ, ảnh hưởng đến 7% phụ nữ mang thai trên thế giới [1] và khoảng 15% thai phụ tại Việt Nam [2]. ĐTĐ trong thai kỳ gây nhiều hậu quả cho mẹ và thai nhi, nhất là trên tim thai [3]. Phi đại cơ tim (PĐCT) và rối loạn chức năng (RLCN) tim là biến chứng hay gặp ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ, chiếm khoảng 15% bệnh cơ tim thai trong tử cung [4]. Tuy nhiên, bệnh lý này hay bị bỏ sót do chẩn đoán nhầm với bệnh cơ tim do nguyên nhân khác [5]. Bệnh thường tự thoái triển sau sinh nhưng một số nghiên cứu gần đây cho thấy, bệnh có thể tồn tại ở 13% - 59% trẻ sơ sinh [6], [7], làm tăng tỷ lệ chết thai chu sinh lên tới 3% và chiếm 15% nguyên nhân tử vong chung [8]. Mặc dù vậy, đây cũng là một trong rất ít bệnh lý cơ tim có thể hồi phục nếu được phát hiện sớm và điều trị kịp thời ngay từ trong bào thai [9]. Vì thế, theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Hoa Kỳ, sàng lọc sớm bệnh lý PĐCT cho thai nhi ở thai phụ bị ĐTĐ là thật sự cần thiết [10].

Mọi thể ĐTĐ trong thai kỳ đều tác động tiêu cực đến tim thai nhất là khi ĐTĐ không được kiểm soát hay ở giai đoạn thai kỳ sớm [8]. Tuy nhiên, ở một số thai phụ dù mức glucose máu tăng không quá cao nhưng thai nhi vẫn có thể bị PĐCT và RLCN tim [11]. Như vậy, rõ ràng bên cạnh tăng glucose máu, có thể còn các yếu tố khác cũng góp phần làm gia tăng xuất hiện biến chứng này ở thai nhi. Mặc dù, tình trạng mẹ bị béo phì, tăng cân quá nhiều trong thai kỳ hay thai “lớn hơn tuổi thai” đã được chứng minh là các yếu tố nguy cơ độc lập cho biến cố của thai nhi [12], nhưng liệu có liên quan đến biến chứng PĐCT và RLCN tim ở thai nhi hay không vẫn còn chưa sáng tỏ.

Trên thế giới, siêu âm tim thai (SATT) là kỹ thuật chẩn đoán trước sinh không chỉ giúp tầm soát dị tật cấu trúc tim [13] mà còn rất khả thi trong chẩn

đoán bệnh lý PĐCT và RLCN tim thai cũng như tiên lượng biến cố sau sinh cho thai nhi [14]. Với khả năng phát hiện RLCN tim thai giai đoạn sớm hay suy tim cận lâm sàng, SATT chi tiết có vai trò lớn trong cải thiện tỷ lệ tử vong cho thai nhi [15]. Ở Việt Nam, tỷ lệ phụ nữ mang thai bị ĐTD đang gia tăng nhanh chóng, tại khoa Nội tiết - ĐTD của Bệnh viện Bạch Mai luôn có khoảng 10% bệnh nhân nội trú mắc ĐTD trong thai kỳ (10 bệnh nhân) và mỗi ngày phòng khám tư vấn ĐTD thai kỳ của khoa có 15 - 20 bệnh nhân ĐTD đến khám. Mặc dù Bệnh viện Bạch Mai là cơ sở có sự phối hợp tốt giữa các chuyên khoa và có nhiều kinh nghiệm trong quản lý thai sản ở thai phụ bị ĐTD, nhưng vẫn còn gặp nhiều khó khăn trong kiểm soát các biến cố sau sinh ở thai nhi. Kỹ thuật SATT được triển khai ở Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai trong vòng 5 năm trở lại đây và đã đạt được những kết quả nhất định trong sàng lọc tim bẩm sinh cũng như đánh giá chức năng tim thai. Xuất phát từ nhu cầu thực tế và điều kiện thuận lợi trên chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu tình trạng phì đại cơ tim và chức năng tim của thai nhi bằng siêu âm ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ”** với hai mục tiêu sau:

- 1. Xác định tỷ lệ, đặc điểm phì đại cơ tim và chức năng tim của thai nhi bằng siêu âm ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ.*
- 2. Khảo sát một số yếu tố của mẹ và con có liên quan đến tình trạng phì đại cơ tim thai nhi.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về phì đại cơ tim và rối loạn chức năng tim của thai nhi do mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ.

1.1.1. Tình hình đái tháo đường trong thai kỳ và biến chứng thường gặp

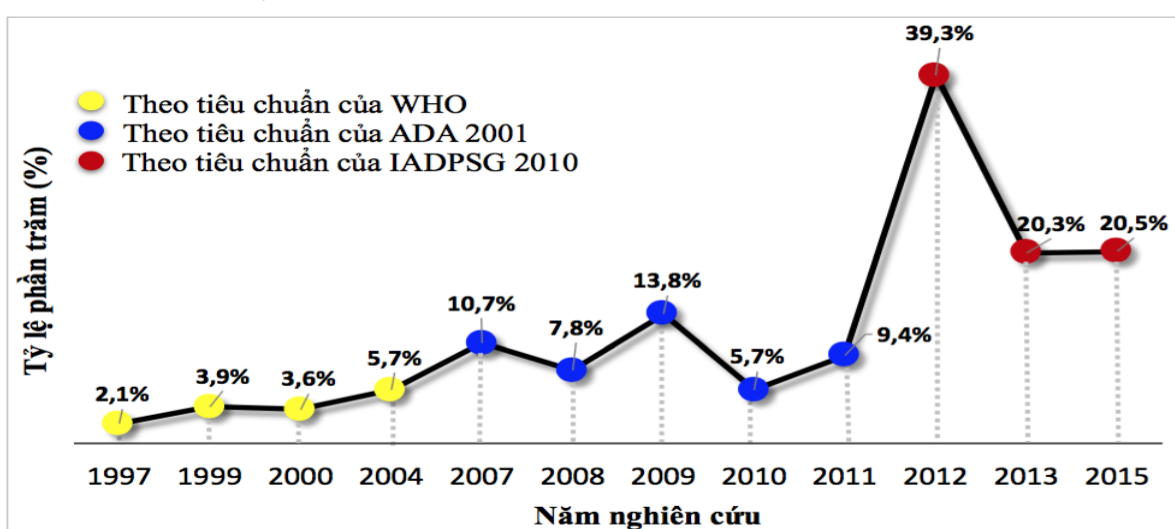
1.1.1.1. Tình hình đái tháo đường trong thai kỳ trên thế giới và Việt Nam

Theo phân loại của Hiệp hội ĐTD Hoa Kỳ (American Diabetes Association - ADA), ĐTD trong thai kỳ được chia thành 2 nhóm: ĐTD trước khi mang thai và ĐTD thai kỳ [16]. ĐTD thai kỳ được định nghĩa là tình trạng rối loạn dung nạp glucose ở bất kỳ mức độ nào, khởi phát hoặc được phát hiện lần đầu tiên khi mang thai. Định nghĩa này được áp dụng dù người bệnh phải điều trị insulin hay chỉ cần điều chỉnh chế độ ăn, cho dù sau khi sinh tình trạng này còn tồn tại hay không, và cũng không loại trừ khả năng rối loạn dung nạp glucose đã có từ trước hay xảy ra đồng thời với quá trình mang thai. Còn ĐTD trước khi mang thai là những trường hợp đã được chẩn đoán ĐTD tít 1 hoặc tít 2 trước khi mang thai hoặc lần đầu tiên được chẩn đoán trong thai kỳ theo tiêu chuẩn của ADA 2017.

Trên thế giới, theo Liên đoàn ĐTD Quốc tế (International Diabetic Federation - IDF) số phụ nữ mắc ĐTD dự kiến đến năm 2040 là 313,3 triệu người. Như vậy, cứ 7 trẻ sinh ra lại có 1 trẻ bị ảnh hưởng bởi ĐTD liên quan đến thai nghén. Bên cạnh đó, ĐTD thai kỳ cũng ngày càng gia tăng với tỷ lệ lưu hành toàn cầu dao động từ 1% đến 28% tùy thuộc vào đặc điểm dân số, phương pháp sàng lọc và tiêu chí chẩn đoán. Có tới 87,6% trường hợp ĐTD thai kỳ thuộc khu vực các nước thu nhập thấp và trung bình, nơi việc tiếp cận chăm sóc bà mẹ thường bị hạn chế, trong đó có Việt Nam [1].

Ở nước ta, tuy chưa có số liệu thống kê chính thức về tỷ lệ ĐTD mang thai nhưng một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ ĐTD nói chung cũng gia tăng một cách chóng mặt. Những năm 1990, nghiên cứu của Phan Sỹ Quốc ghi nhận tỷ lệ ĐTD ở Hà Nội là 1,01%, Huế là 0,96%, thành phố Hồ Chí Minh là 2,5%

[17]. Năm 2008, tỷ lệ ĐTD ở nữ là 13,2%, nam là 10,8% [18]. Đến năm 2012, theo kết quả điều tra của Bệnh viện Nội tiết Trung Ương, tỷ lệ mắc ĐTD là 5,4%, rối loạn dung nạp glucose là 13,7%. Theo Liên đoàn ĐTD Quốc tế, năm 2015 số người mắc ĐTD ở Việt Nam ước tính là 3509,1/1000000 người và là một trong những nước có tỷ lệ người mắc cao trên thế giới [1]. Cùng với đó, tình hình ĐTD thai kỳ trong những năm gần đây cũng ngày càng tăng. Theo các nghiên cứu từ năm 1997 đến năm 2016, tỷ lệ ĐTD thai kỳ tăng lên rõ rệt từ 2,1% tới 39% tùy thuộc vào các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau (sơ đồ 1.1).



Năm	Tên tác giả	Khu vực nghiên cứu
1997	Đoàn Hữu Hậu & cs [19]	BV Nhân dân Gia Định- TP Hồ Chí Minh
1999	Ngô Thị Kim Phụng & cs [20]	BV Quận 4 -TP Hồ Chí Minh
2000	Nguyễn, T.K.C & cs [21]	BV Phụ sản Hà Nội
2004	Tạ Văn Bình & cs [22]	BV Phụ sản Trung Ương
2007	Tô Thị Minh Nguyệt & cs [23]	BV Từ Dũ -TP Hồ Chí Minh
2008	Vũ Thị Bích Nga & cs [24]	BV Bạch Mai – TP Hà Nội
2010	Nguyễn T.L.T & cs [25]	BV Bạch Mai– TP Hà Nội
2011	Nguyễn Hoa Ngân & cs [26]	BV Thái Nguyên A
2012	Thái Thị Thanh Thuý & cs [2]	BV Bạch Mai– TP Hà Nội
2013	Hirst, J.E & cs [27]	BV Ngoại Thành, TP Hồ Chí Minh
2015	Nguyễn Đình Hợi & cs [28]	BV Nghệ An

WHO (World Health Organization -Tổ chức Y tế Thế giới), ADA (Amerian Diabetes Association- Hội ĐTD Hoa kỳ), IADPSG (International Association of Diabetes and Prenancy Study Group- Nhóm nghiên cứu ĐTD và thai kỳ quốc tế), BV(Bệnh viện), TP (Thành phố)

Sơ đồ 1.1. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ tại Việt Nam qua một số nghiên cứu

1.1.1.2. Các biến chứng thường gặp do đái tháo đường trong thai kỳ



Sơ đồ 1.2. Tổng hợp các biến chứng của đái tháo đường trong thai kỳ [3]

ĐTD gây nhiều hệ lụy cho mẹ và thai nhi từ giai đoạn sớm đến khi kết thúc thai kỳ, thậm chí cả sau sinh (sơ đồ 1.2). Ở giai đoạn sớm, tăng glucose máu mẹ có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh tim lên gấp 4-8 lần bình thường, nhất là khi thai phụ có nguy cơ cao như có mức glucose máu tăng rất cao, thai phụ cần kiểm soát glucose máu bằng insulin tại thời điểm thụ thai hay kiểm soát glucose máu kém trong 3 tháng đầu. Còn ở giai đoạn muộn, tăng glucose máu mẹ thường gây phì đại cơ tim (PĐCT) và rối loạn chức năng (RLCN) tim thai nhất là khi thai phụ bị kháng insulin trong 3 tháng cuối.

PĐCT ở thai nhi do mẹ bị ĐTD trong thai kỳ là biến chứng thường gặp ở quý 3 của thai kỳ với tỷ lệ mắc gấp 5 - 20 lần trường hợp không bị ĐTD [29]. Nguy cơ mắc và mức độ PĐCT có liên quan đến mức tăng glucose của mẹ, với tỷ lệ mắc ở thai phụ được kiểm soát ĐTD là 33,3% và lên tới 75% ở mẹ không được kiểm soát. Bên cạnh đó, RLCN tim cũng là biến chứng hay gặp với tỷ lệ 15 - 40% giảm chức năng tâm trương và 5% suy tim tâm thu, xuất hiện ở cả thai nhi có hay không có PĐCT. Do đó, SATT được khuyến cáo để phát hiện biến chứng này nhất là khi thai phụ có HbA1C tăng ở quý 3 của thai kỳ [10].

1.1.2. Khái niệm phì đại cơ tim và rối loạn chức năng tim thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ.

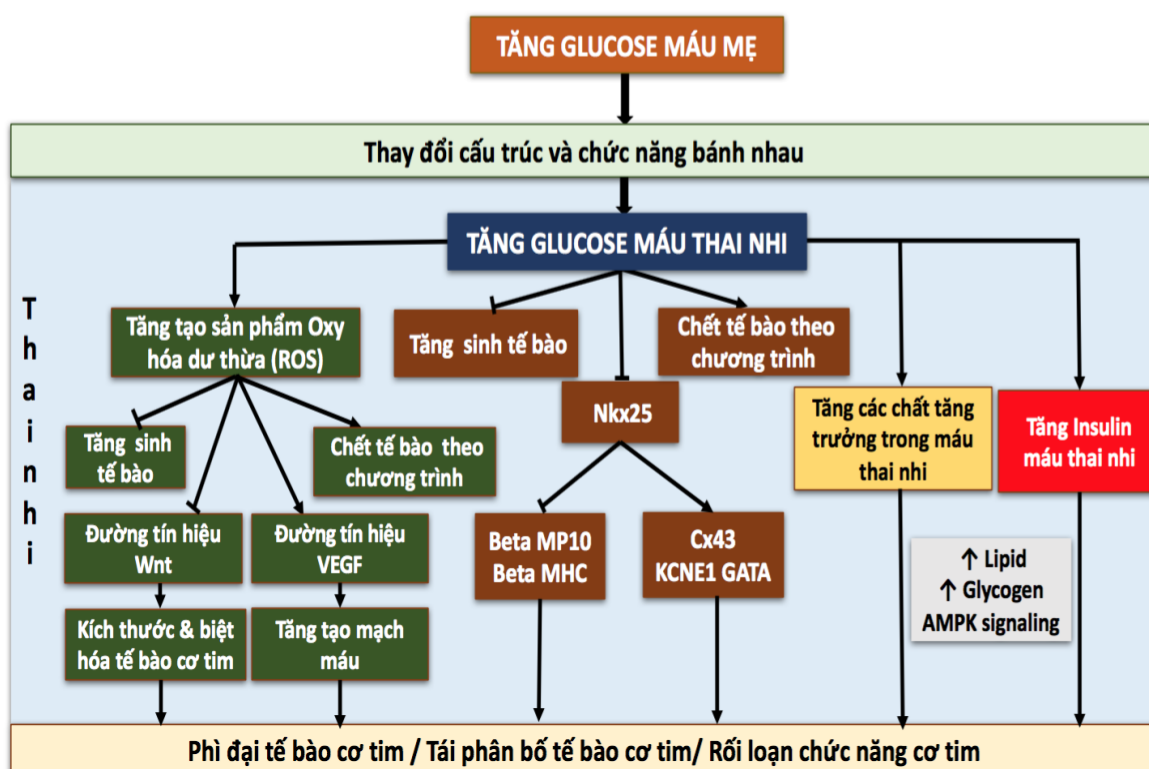
PĐCT thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ là tình trạng dày lên bất thường của các thành tim, được xác định khi bề dày của bất kỳ thành tâm thất nào hoặc vách liên thất (VLT) lớn hơn 2 lần độ lệch chuẩn so với giá trị bình thường ở cùng tuổi thai đo trên siêu âm TM, và có liên quan đến tình trạng ĐTĐ của mẹ mà không do các nguyên nhân khác [29]. Biến chứng PĐCT này là phản ứng của tim thai trước tình trạng tăng glucose máu của mẹ và có thể được giải quyết khi ĐTĐ trong thai kỳ được kiểm soát. Do đó, hiện tượng này còn được gọi với thuật ngữ “*Pathological hypertrophy adaptation - phì đại phản ứng*” hay “*Diabetic hypertrophic cardiomyopathy - phì đại do đái tháo đường*” khác với thuật ngữ “*Hypertrophic cardiomyopathy - bệnh lý cơ tim phì đại*” của thai nhi do các nguyên nhân khác [9].

Rối loạn chức năng tim được định nghĩa là tình trạng tim mất khả năng bơm máu đáp ứng nhu cầu của cơ thể, bao gồm các rối loạn chức năng tâm thu, tâm trương hay chức năng tim toàn bộ [30].

1.1.3. Cơ chế phì đại cơ tim và rối loạn chức năng tim của thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ

1.1.3.1. Cơ chế phì đại cơ tim

Thai kỳ được xem là một cơ địa ĐTĐ vì có tình trạng giảm nhạy cảm của mô với insulin, làm tăng liều insulin cần dùng ở thai phụ đã bị ĐTĐ trước đó. Cơ chế bệnh sinh chính gây PĐCT ở thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ là tăng glucose, tăng insulin máu của thai dưới tác động tăng glucose máu của mẹ. Khi nồng độ glucose máu của mẹ tăng kết hợp với insulin của mẹ đi qua hàng rào nhau thai dẫn tới biến đổi tuần hoàn và trao đổi chất ở bánh nhau. Từ đó làm tăng glucose, insulin và xuất hiện các phức hợp năng lượng bất thường trong máu thai nhi, dẫn tới hàng loạt các biến đổi ở mức độ phân tử của mô thai, đặc biệt ở cơ tim, gây PĐCT và RLCN tim thai [31]. Bên cạnh đó, sự tác động của các yếu tố tăng trưởng giống insulin đã điều chỉnh sự phân bố dinh dưỡng ở mô bào thai cũng góp phần gây PĐCT ở thai nhi. Từ kết quả nghiên cứu thực nghiệm và nghiên cứu lâm sàng đã làm sáng tỏ các con đường bệnh sinh gây PĐCT và RLCN tim thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ (sơ đồ 1.3).



Sơ đồ 1.3. Tổng hợp các cơ chế gây PHCT ở thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ [31], [32], [33], [34], [35].

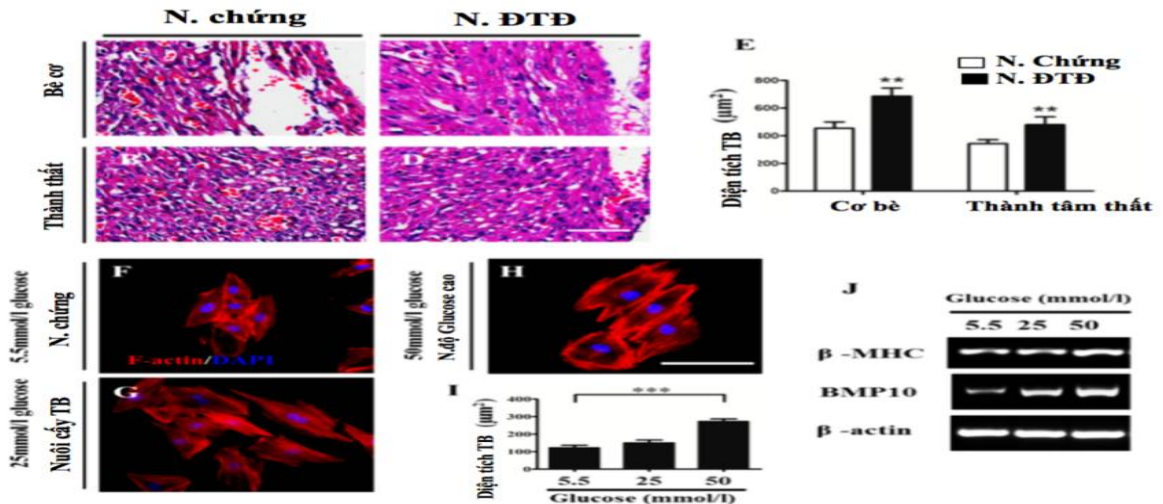
a. Cơ chế tăng insulin máu thai nhi

Theo giả thuyết của Pedersen sửa đổi, tăng glucose máu mẹ dẫn đến tăng glucose máu thai vì glucose dễ dàng đi qua nhau thai, khi tình trạng này mất kiểm soát sẽ làm tuyến tụy của thai nhi phì đại và tăng tiết insulin [31]. Insulin là một hormon đồng hóa, kích thích sự kết hợp các axit amin tổng hợp protein, lipid, tăng tích lũy glycogen và làm giảm dị hóa protein. Tăng insulin máu mạn tính làm tăng trọng lượng cơ thể thai và phì đại các mô chọn lọc như mô cơ tim do tăng ái lực của các thụ thể insulin. Trong cơ tim, vách liên thất (VLT) là vùng có mạng lưới thụ thể insulin nhiều nhất nên phì đại cơ tim thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ thường gặp nhất ở vùng VLT [32].

b. Cơ chế tác động đến con đường truyền tín hiệu đến gen tim đích.

Tăng glucose máu thai nhi làm giảm tác động của gen Nkx2.5 và các gen đích của nó trong quá trình phát triển của tim. Gen Nkx2.5 đóng một vai trò không thể thiếu trong quá trình hình thành tim, khi gen này bị khoá, sẽ xảy ra các bất thường về hình thái, chức năng tim ở thai nhi trong tử cung, kể cả

sau sinh [33]. Bên cạnh đó, sự tích lũy dư thừa của glycogen trong tế bào cơ tim không chỉ gây tăng kích thước mà còn làm tổn thương chức năng của tế bào, thay đổi cân bằng ion, pH và kích hoạt các con đường truyền tín hiệu của gen AMPK tham gia vào cơ chế gây PDCT thai (sơ đồ 1.3) [34].



Hình 1.1. Kích thước và cấu trúc tế bào cơ tim ở thai chuột do chuột mẹ bị gây đái tháo đường trong thai kỳ bằng chất Streptokinase [32]

Bình thường tế bào cơ tim thai có khả năng phân chia để sinh sôi và trải qua quá trình chết theo chương trình. Trong nghiên cứu của Han và cs [32] trên tim thai chuột bị phì đại do chuột mẹ bị gây ĐTĐ thực nghiệm bằng chất Streptokinase, môi trường có nồng độ glucose cao đã làm thay đổi những quá trình trên theo chiều hướng ức chế tế bào tăng sinh và thúc đẩy chết theo chương trình. Hậu quả là giảm số lượng tế bào cơ tim được sinh ra tương ứng với tuổi thai, khác với cơ chế tăng sinh tế bào trong bệnh cơ tim phì đại di truyền (hình 1.1).

c. Cơ chế sản sinh các chất phản ứng oxy hoá (Reactive oxygen species - ROS)

Tăng glucose máu ở thai nhi dẫn tới tăng cường quá trình glucose oxy hóa trong ty thể và làm tăng sản xuất chất oxy phản ứng dư thừa (Reactive Oxygen Species - ROS). Trong thai kỳ của mẹ bị ĐTĐ, sản xuất chất oxy hóa phản ứng quá mức tạo điều kiện cho quá trình oxy hóa lipid và protein làm tăng áp lực oxy hóa với phôi, gây ảnh hưởng đến một loạt các phản ứng quan

trọng như phá hủy các đại phân tử protein, lipid và chất di truyền trong tế bào, tác động tiêu cực đến sự phát triển của phôi thai [35]. Ngoài ra, chất oxy hóa dư thừa có thể gây tổn hại trực tiếp đến phôi thai thông qua tác động đến các yếu tố phiên mã gen quan trọng có liên quan đến việc điều chỉnh các quá trình tạo hình thái, cũng như sự phát triển, di cư, biệt hoá và chết theo chương trình của tế bào cơ tim. Trong đó, ức chế con đường tín hiệu QWnt đã làm tăng kích thước tế bào cơ tim thông qua tăng tổng hợp protein với thành phần chính là myosin, từ đó gây phì đại cơ tim thai. Ngoài ra, chất oxy hóa còn được chứng minh là trực tiếp làm giảm khả năng co bóp và hoàn thiện của cơ tim bằng cách gây rối loạn các con đường truyền tín hiệu trong quá trình phát triển cơ tim và quá trình tu sửa ma trận ngoại bào [35].

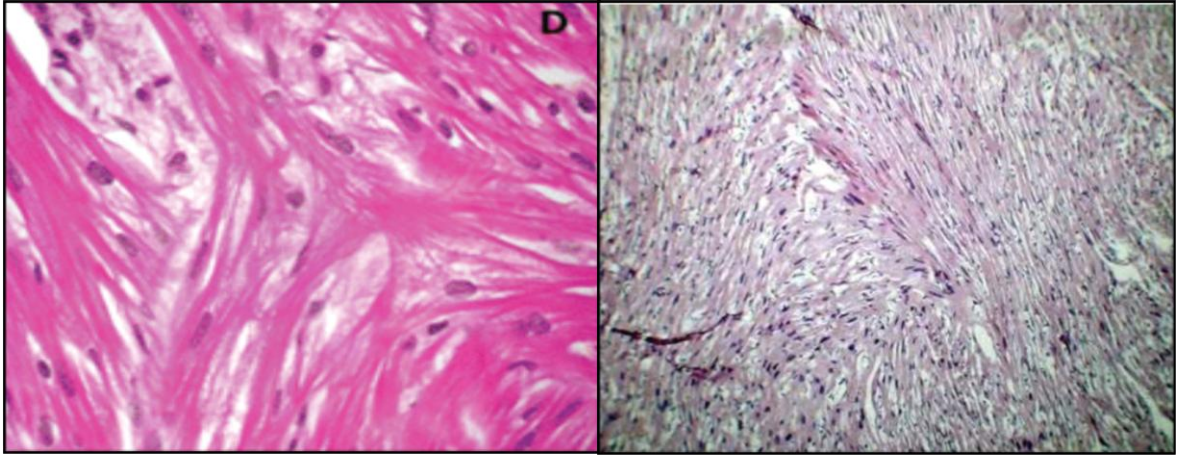
d. Cơ chế tăng tiết các yếu tố tăng trưởng thai nhi.

Bên cạnh tăng insulin máu, tăng glucose còn thúc đẩy các yếu tố tăng trưởng khác như: yếu tố tăng trưởng của bánh nhau, yếu tố tăng trưởng giống insulin (Intrauterin Growth Factor - IGF) như IGF 1, 2 và leptin [36], dẫn tới điều chỉnh lại sự phân phối các chất dinh dưỡng cho thai. Và sự dư thừa chất dinh dưỡng này đã kích hoạt trở lại làm tăng tiết và tăng khả dụng sinh học của IGF ở thai nhi, kết quả tạo thành một vòng xoắn bệnh lý và càng thúc đẩy sự tăng trưởng của bào thai. Trong cơ thể thai nhi, mô cơ tim có tính nhạy cảm cao với các yếu tố tăng trưởng nên rất dễ bị phì đại. Điều này có thể giúp giải thích tại sao với thai kỳ bị ĐTD mặc dù glucose máu mẹ đã được kiểm soát tối ưu nhưng cơ tim thai vẫn có thể bị phì đại [37].

e. Đặc điểm mô bệnh học của PDCT thai do mẹ bị ĐTD trong thai kỳ

Tổn thương mô bệnh học của cơ tim thai phì đại do mẹ bị ĐTD trong thai kỳ là tình trạng lắng đọng glycogen, tăng tổng hợp protein trong đó myosin là thành phần chính, dẫn tới tăng kích thước tế bào cơ tim nhất là phần bè cơ và VLT. Bên cạnh đó là sự gia tăng khối lượng hạt nhân và lưới nội bào cơ tương, cũng như không bào (hình 1.2) [38]. Tuy nhiên, không có tình trạng tăng sinh các sợi cơ tim nội tại như trong bệnh cơ tim phì đại khác

(hình 1.3), điều này giúp giải thích tại sao bệnh lý này có thể tự thoái triển sau sinh trong phần lớn các trường hợp [39].



Hình 1.2. Mô bệnh học cơ tim thai phì đại do mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ [38].

Hình 1.3. Mô bệnh học cơ tim thai phì đại do bệnh lý di truyền [39].

Ngoài ra, thai phụ bị ĐTĐ tít 2 mang thai cũng thường kèm theo tăng lipid máu. Khi thai kỳ tiến triển, sự dư thừa của lipid và các axit béo tự do có thể dẫn đến sự tích tụ lipid cho bào thai. Tim thai thích nghi với tăng lipid máu bằng cách tăng sự biểu hiện của các protein chuyển hóa axit béo, từ đó làm tăng sự phụ thuộc vào các axit béo [40]. Sự tương tác phức tạp giữa chu trình chuyển hóa glucose và lipid quá mức ảnh hưởng đến tim thai theo nhiều cách như: gây dị tật cấu trúc, PDCT (ngay cả khi mẹ được kiểm soát glucose máu tốt) và suy giảm chức năng tim (ngay cả khi tim thai không phì đại) [41].

1.1.3.2. Sinh lý bệnh rối loạn chức năng tim thai

Sinh lý bệnh RLCN tim thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ ngày càng được chứng minh rõ ràng. Trong đó, suy tim thai do cơ tim bị phì đại nặng gây tắc nghẽn đường tổng máu của tâm thất đã tương đối rõ do cũng giống như biểu hiện vẫn gặp ở trẻ em sau sinh và người lớn. Tuy nhiên, một cơ chế khác được đề cập nhiều hơn ở những thai nhi này là sự rối loạn chức năng tế bào cơ tim do sự thay đổi hệ thống kênh vận chuyển canxi của ống chữ T ở lưới

tiếp theo là do tính chun giãn và độ cứng của tâm thất quyết định. Trong RLCN tâm trương, các bất thường về khả năng thư giãn xảy ra trước, sau đó mới là rối loạn về tính chun giãn và độ cứng của tâm thất. Với các tổn thương bệnh học của tim thai do mẹ bị ĐTD trong thai kỳ, tình trạng tăng “độ cứng” của cơ tim thai đã làm giảm khả năng thư giãn tâm thất và tăng áp lực đổ đầy, dẫn tới giảm chức năng tâm trương. Khi chức năng tâm trương giảm sẽ làm áp lực tâm trương của tâm thất tăng lên, dẫn tới giảm chênh áp tâm nhĩ - tâm thất, khiến dòng máu từ tâm nhĩ đổ vào tâm thất khó khăn hơn và kết quả là áp lực trong tâm nhĩ cũng tăng theo, điều này sẽ cản trở máu từ các tĩnh mạch đổ về tâm nhĩ. Thời gian thư giãn tâm thất bao gồm pha giãn đồng thể tích và pha đổ đầy nhanh. Nên suy giảm chức năng tâm trương sẽ biểu hiện bằng kéo dài thời gian giãn đồng thể tích (tăng IVRT) hay giảm vận tốc đổ đầy nhanh đầu tâm trương (giảm vận tốc sóng E, E’). Khi cơ tim thai phì đại nhẹ, RLCN tâm trương thường biểu hiện kín đáo, tuy nhiên, khi phì đại vùng VLT nặng nề gây tắc nghẽn đường tổng máu thì cơ chế gây RLCN tâm trương lại phức tạp hơn do tình trạng tăng hậu gánh. Với các đặc điểm riêng của tuần hoàn thai nhi, tim thai dường như thích nghi với tăng tiền gánh tốt hơn là tăng hậu gánh, do đó khi mức độ PĐCT nặng đến mức tắc nghẽn đường tổng máu thì sẽ dễ tạo thành một vòng xoắn bệnh lý và nhanh chóng dẫn đến suy tim tâm thu [30].

Giai đoạn suy tim lâm sàng được định nghĩa là tình trạng tim thai mất khả năng bơm máu đáp ứng nhu cầu của cơ thể. Đây là biến chứng muộn với biểu hiện thường thấy là tim to, hở van nhĩ thất, giảm cung lượng tim và giảm phân số tổng máu. Giai đoạn mất bù này của cơ tim thai diễn biến rất nhanh, dẫn đến phù thai và tử vong tới 70%.

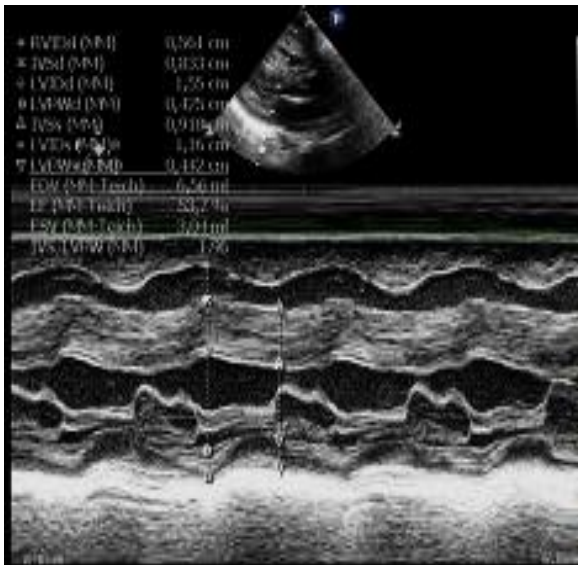
Tuy nhiên, nhờ những đặc tính riêng của tuần hoàn thai nhi, mà thời gian thích nghi mạn tính và giai đoạn suy tim cận lâm sàng tương đối dài. Và đây được coi là giai đoạn “cửa sổ” quan trọng, vì nếu được can thiệp kịp thời sẽ có thể giúp đảo lộn quá trình bệnh sinh của suy tim và cải thiện tử vong cho thai nhi. Vì vậy, việc chẩn đoán suy tim thai giai đoạn sớm bằng các kỹ thuật siêu âm mới là vô cùng cần thiết.

1.1.4. Chẩn đoán phì đại cơ tim ở thai nhi do mẹ bị ĐTD trong thai kỳ.

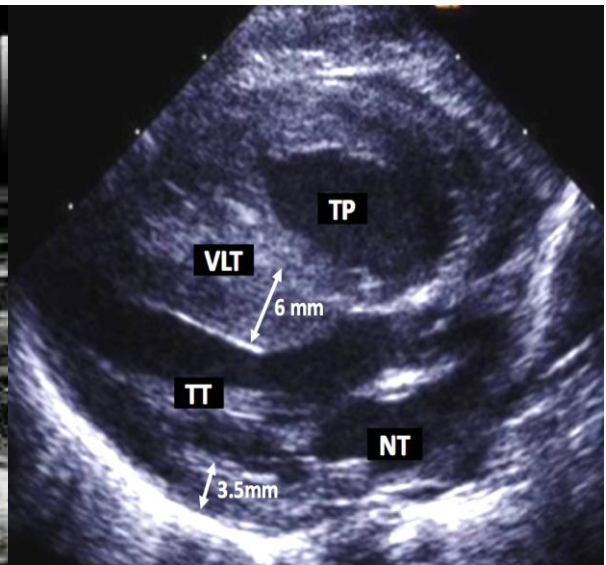
1.1.4.1. Chẩn đoán xác định

Theo khuyến cáo của Trường bộ môn Tim mạch Hoa Kỳ và Hội Tim mạch Hoa kỳ về chẩn đoán bệnh PĐCT ở người lớn và trẻ em [44], các nghiên cứu về PĐCT ở thai nhi từ trước tới nay [11], [45], [46], [47], [48], [49], đều sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán thai nhi có PĐCT khi bề dày của bất cứ thành tâm thất hay vách liên thất vào cuối thì tâm trương đo trên siêu âm TM lớn hơn 2 lần độ lệch chuẩn so với giá trị trung bình của thai nhi bình thường ở cùng thành tim tương ứng và cùng tuần thai (hình 1.4).

Trong bào thai, để phân loại PĐCT là đồng tâm hay lệch tâm, một số tác giả dựa vào tỷ lệ bề dày vách liên thất/thành sau thất trái $\geq 1,3$ được coi là phì đại lệch tâm (hình 1.5). Nếu như, trong chẩn đoán bệnh cơ tim phì đại ở người lớn, việc đánh giá dòng rối trên siêu âm Doppler màu và chênh áp trên siêu âm Doppler liên tục tại vị trí tắc nghẽn của đường tổng máu sẽ giúp lượng hóa mức độ phì đại cũng như mức độ nặng của bệnh, thì ở thai nhi do sự tồn tại của một số luồng thông trong và ngoài tim làm áp lực giữa hai buồng thất gần như cân bằng, nên việc đánh giá này tương đối khó khăn và không thật cần thiết [49].



Hình 1.4. Phì đại vùng vách liên thất trên siêu âm TM [44]



Hình 1.5. Phì đại vùng vách liên thất trên siêu âm 2D [49].

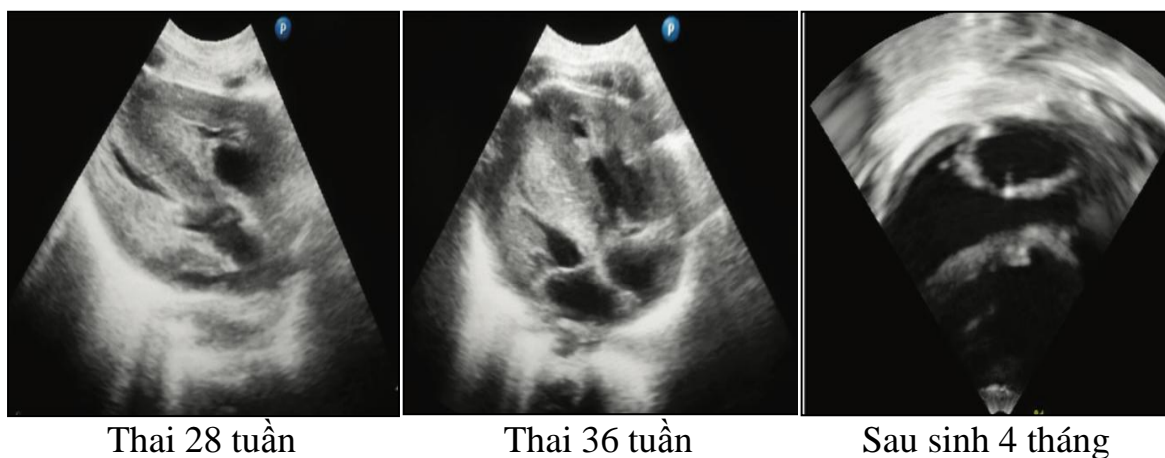
PDCT ở thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ có một số đặc điểm riêng, khác với bệnh lý PDCT do nguyên nhân khác như [4]:

Thứ nhất, PDCT thai hay gặp ở quý 3 của thai kỳ do tình trạng kháng insulin ở thai phụ bị ĐTĐ thường xuất hiện vào 3 tháng cuối, tuy nhiên, cũng có báo cáo cho rằng bệnh có thể xuất hiện sớm hơn từ tuần 21.

Thứ hai, hay gặp phì đại vùng vách liên thất do đây là vùng có mật độ thụ thể insulin nhiều nhất trong cơ tim. Tuy nhiên, cũng có trường hợp phì đại các thành tim khác hay phì đại toàn bộ cơ tim, nhất là khi mức tăng glucose máu mẹ rất cao hoặc tăng trong thai kỳ sớm.

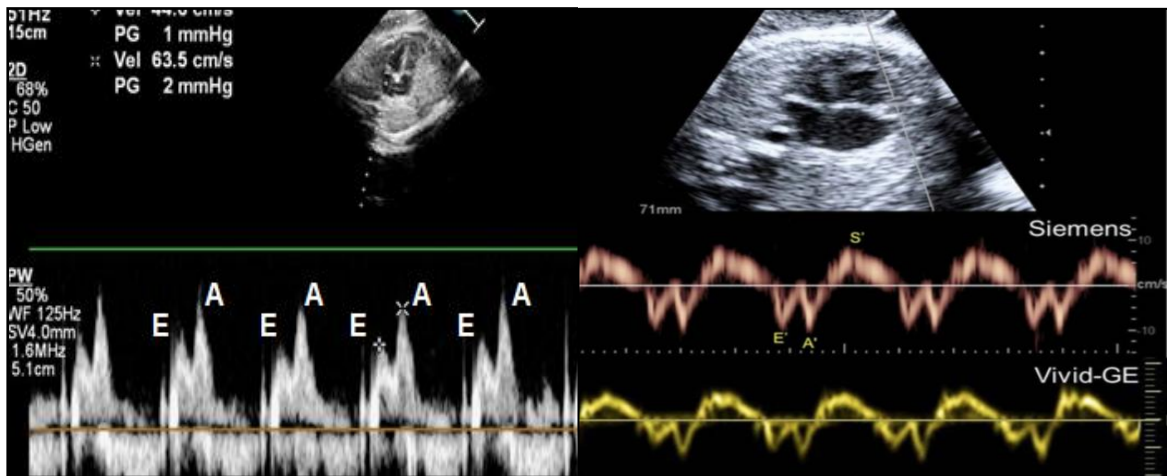
Thứ 3, mức độ PDCT thai thường vừa phải hiếm khi dày tuyệt đối như các trường hợp bệnh cơ tim phì đại do các nguyên nhân khác, nên ít gây tắc nghẽn đường tổng máu của tâm thất. Do đó, để sàng lọc bệnh lý này cần tiến hành siêu âm tim thai chi tiết theo đúng khuyến cáo của Hội siêu âm Tim mạch Hoa kỳ, nếu không rất dễ bỏ sót [44].

Thứ 4, đây là một trong số ít bệnh lý cơ tim thai có thể biểu hiện thoáng qua ở thai nhi và tự thoái triển khi mẹ được kiểm soát tốt glucose máu hoặc sau sinh. Với thời gian tự thoái triển của triệu chứng trung bình từ 2-4 tuần và trên siêu âm tim từ 2-12 tháng (hình 1.6), nên bệnh lý này dường như lành tính. Tuy nhiên, có 5 -10% trẻ sơ sinh biểu hiện suy tim, thường hồi phục sau 2 đến 3 tuần nếu được chẩn đoán đúng và điều trị phù hợp [50].



Hình 1.6. Thoái triển tự nhiên cơ tim phì đại của thai nhi ở thai phụ bị ĐTĐ [50].

Thứ 5, RLCN tim ở thai nhi do mẹ bị ĐTĐ thường là giảm chức năng tâm trương một cách kín đáo, hầu như chỉ có thể phát hiện bằng siêu âm tim thông qua giảm tỷ lệ E/A và E'/A' (hình 1.7, 1.8). Giảm chức năng tâm thu xảy ra khi có tắc nghẽn đường tổng máu hoặc phì đại mức độ nặng. RLCN tim thai do bệnh lý này có thể được hồi phục nếu chẩn đoán sớm và điều trị phù hợp [50]. Tuy nhiên, nếu phát hiện muộn và điều trị không đúng cách, suy tim sẽ tiến triển nặng và nhanh chóng dẫn tới tử vong nhất là khi có kết hợp với các biến chứng khác như ngạt chu sinh, hạ canxi máu hay hạ đường huyết [8].



Hình 1.7. Giảm tỷ lệ E/A ở thai nhi bị phì đại cơ tim [50].

Hình 1.8. Giảm tỷ lệ E'/A' ở thai nhi bị phì đại cơ tim [50].

Việc chẩn đoán xác định nguyên nhân gây PĐCT thai nói chung và do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ nói riêng còn nhiều khó khăn do các xét nghiệm xâm lấn cơ tim thai nhi gần như không thể. Vì vậy, ngoài việc dựa vào các đặc điểm riêng trên thì chẩn đoán loại trừ bệnh lý PĐCT do các nguyên nhân khác là rất cần thiết. Bên cạnh đó, việc tiếp tục chẩn đoán và theo dõi sau sinh ở những thai nhi này cũng rất quan trọng trong chẩn đoán bệnh nguyên [4].

1.1.4.2. Chẩn đoán phân biệt

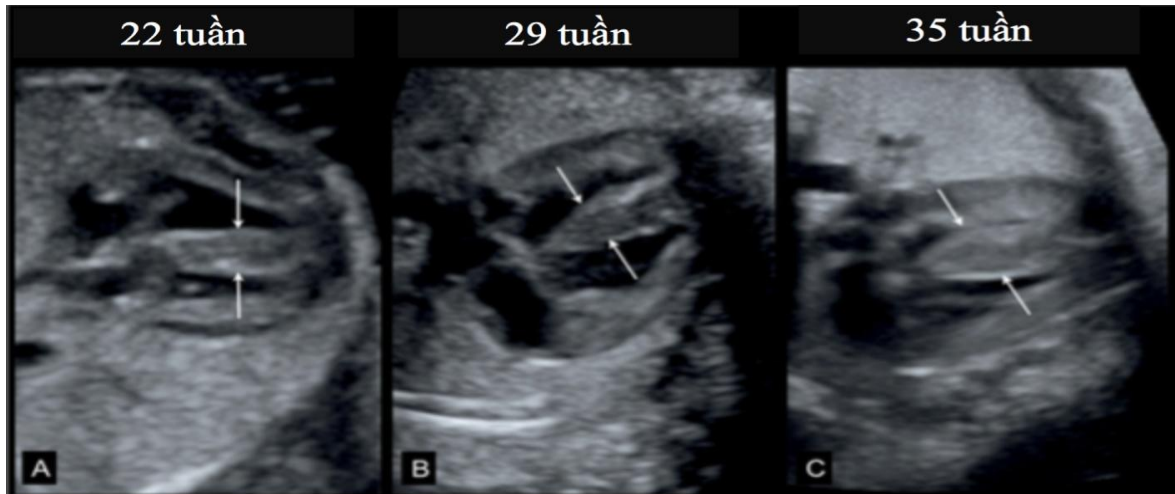
Bệnh cơ tim phì đại của thai nhi được chia thành 2 nhóm chính: nhóm PĐCT thể đơn thuần bao gồm bệnh do đột biến gen hoặc chưa rõ nguyên nhân và nhóm bệnh nhiều cơ quan có kèm theo biểu hiện giống bệnh cơ tim phì đại hay còn gọi là nhóm bệnh biểu hiện giống bệnh cơ tim phì đại (bảng 1.1) [44]

Bảng 1.1: Tóm tắt bệnh nguyên của nhóm bệnh cơ tim phì đại và nhóm bệnh biểu hiện giống bệnh cơ tim phì đại ở thai nhi [44]

Nhóm bệnh cơ tim phì đại	Nhóm bệnh biểu hiện giống bệnh cơ tim phì đại
<p>Do đột biến gen</p> <p>Chuỗi nặng β-Myosin</p> <p>Protein C mang chỗi myosin</p> <p>Cardiac troponin I</p> <p>Cardiac troponin T</p> <p>α-Tropomyosin</p> <p>Chuỗi nhẹ myosin kết hợp</p> <p>Chuỗi nhẹ myosin điều hòa</p> <p>α-Cardiac actin</p> <p>Chuỗi nặng α-Myosin</p> <p>Titin</p> <p>Cardiac troponin C</p>	<p>Bệnh có tính chất gia đình</p> <p><i>Bệnh tích lũy glycogen</i> (Pompe, đột biến PRKAG2, bệnh Forbes và Danon)</p> <p><i>Bệnh Lysosomal</i> (Anderson-Fabry, Hurler)</p> <p><i>Bệnh Mitochondrial</i></p> <p><i>Các hội chứng:</i></p> <p>Noonan</p> <p>LEOPARD</p> <p>Friedreich's ataxia</p> <p>Beckwith-Wiedemann</p> <p>Swyer</p> <p>Khác: Thâm nhiễm bột</p>
<p>Vô căn</p>	<p>Bệnh không có tính chất gia đình</p> <p>Mẹ bị ĐTD trong thai kỳ</p>

Việc xác định nguyên nhân của bệnh cơ tim phì đại ở thai nhi là một thách thức nhưng rất quan trọng vì một số bệnh biểu hiện giống bệnh cơ tim phì đại có thể đáp ứng với điều trị đặc hiệu [51]. Thăm dò thai nhi một cách toàn diện, xét nghiệm máu mẹ, khai thác yếu tố gia đình có thể giúp phát hiện các dấu hiệu bổ sung để hướng tới chẩn đoán nguyên nhân. Việc chẩn đoán xác định nguyên nhân sau sinh cũng vô cùng quan trọng.

❖ Nhóm bệnh cơ tim phì đại trong bào thai do đột biến gen và không rõ nguyên nhân chiếm tỷ lệ trên 50%. Các đột biến gen protein sarcomere được coi là nguyên nhân làm tăng lực co bóp dẫn đến tăng tiêu thụ năng lượng, đồng thời nồng độ canxi trong tế bào cao là những nguyên nhân gây ra chứng phì đại cơ tim (hình 1.9) [51].

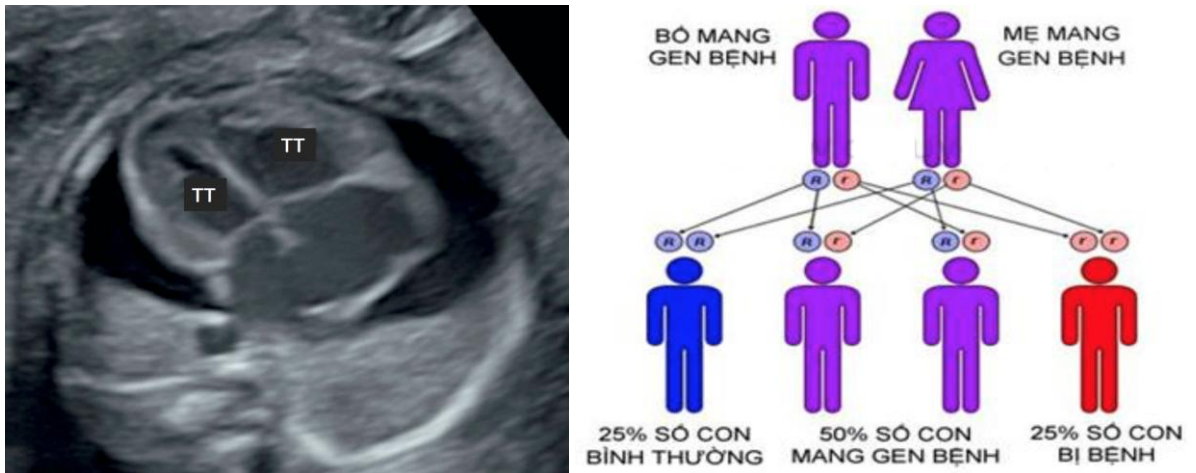


Hình 1.9. Bệnh cơ tim phì đại vô căn ở thai nhi [51].

Thai nhi này có tăng khoảng sáng sau gáy ở tuần 12 tuần. Siêu âm tim thai lúc 22 tuần tuổi thai (A) cho thấy vách liên thất dày, tiếp tục tăng độ dày khi theo dõi ở tuần 29 (B) và 35 tuần (C). Sau sinh, em bé được chẩn đoán xác định bệnh cơ tim phì đại vô căn.

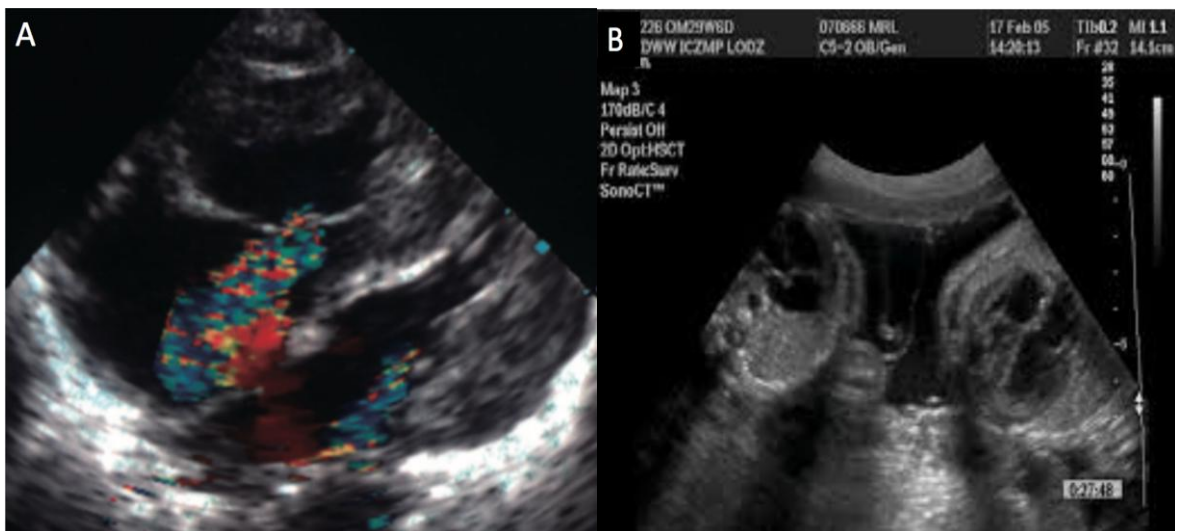
❖ Nhóm bệnh biểu hiện giống bệnh cơ tim phì đại trong bào thai thường hiếm gặp, có thể có liên quan đến nhiều cơ quan khác:

➤ *PDCT thai do bệnh Thalassemia*: là bệnh thiếu máu tan máu di truyền, có 2 thể là alpha và beta thalassemia. Nếu thuộc thể alpha nặng (hội chứng Bart) có thể gây phì đại cơ tim mức độ trung bình, thường kèm theo giãn buồng tim, tràn dịch màng tim, màng phổi, ổ bụng và phù bánh rau (hình 1.10). Khai thác tiền sử gia đình, xét nghiệm công thức máu, điện di huyết sắc tố và tìm đột biến gen Thalassemia của bố mẹ là rất quan trọng để tư vấn chọc ối hoặc sinh thiết gai nhau nhằm chẩn đoán xác định cho thai [52].



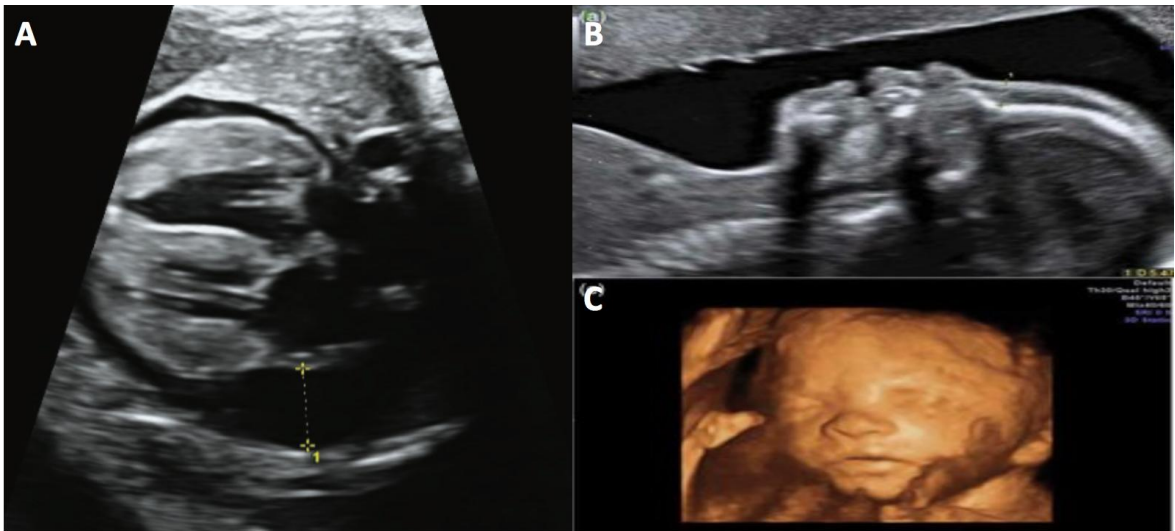
Hình 1.10. Phì đại cơ tim thai do bệnh Thalassemia và sơ đồ di truyền [52].

➤ **Biến chứng PDCT ở thai nhận trong hội chứng truyền máu song thai:** hội chứng truyền máu song thai là một biến chứng xuất hiện với tỷ lệ 10% - 30% trường hợp song thai cùng trứng do kết nối mạch máu bất thường được hình thành trong nhau thai, dẫn tới máu phân phối không đồng đều giữa các thai nhi. Tỷ lệ PDCT ở thai nhận có thể lên tới 50% với 10% có biểu hiện tắc nghẽn đường tổng máu tâm thất phải do hậu quả của tăng tiền gánh, hậu gánh và các yếu tố giãn mạch. Tuy nhiên, tổn thương này có thể thoái triển trong 10 ngày đến 2 tháng (hình 1.11) [53].



Hình 1.11. Bệnh cơ tim phì đại của thai nhi là người nhận trong hội chứng truyền máu song thai: với thành tim dày và hở van ba lá nhiều (hình A), hình ảnh song thai cùng chia sẻ một bánh nhau (hình B) [53].

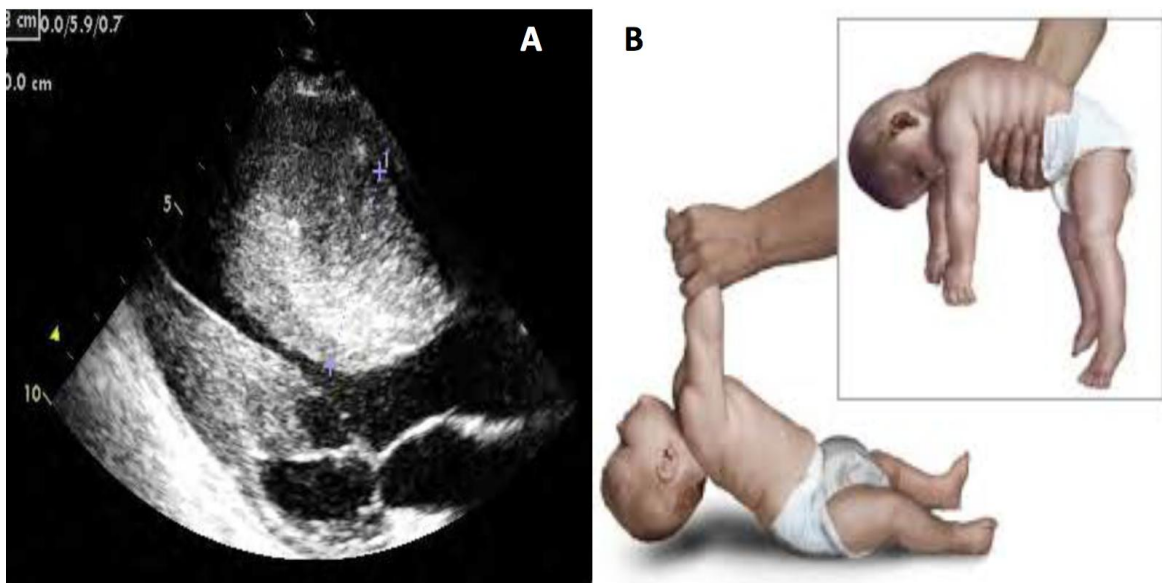
➤ *Hội chứng Noonan* là bệnh do đột biến xảy ra ở nhiều gen, có thể do di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường hoặc đột biến ngẫu nhiên. Bệnh thường kèm theo tăng khoảng sáng sau gáy với các biểu hiện bất thường ở đầu mặt như đầu to, hàm nhỏ, cổ ngắn, tai thấp và quay về phía sau, giãn túi bạch huyết vùng cổ. Tình trạng PDCT ở thai nhi này thường nặng nề với tắc nghẽn đường ra thất trái, hẹp van động mạch phổi do van loạn sản, thông liên nhĩ, tràn dịch màng tim (hình 1.12). Phần lớn bệnh nhân có bộ nhiễm sắc thể bình thường, cần làm xét nghiệm tìm đột biến các gen PTPN11, RAF1 và KRAS để chẩn đoán xác định [54].



Hình 1.12. Thai nhi bị PDCT trong hội chứng Noonan [54]

(Mức độ PDCT thường nặng nề với tràn dịch màng tim(A); có thể kèm theo giãn túi bạch huyết vùng cổ (B) và cằm nhỏ (C))

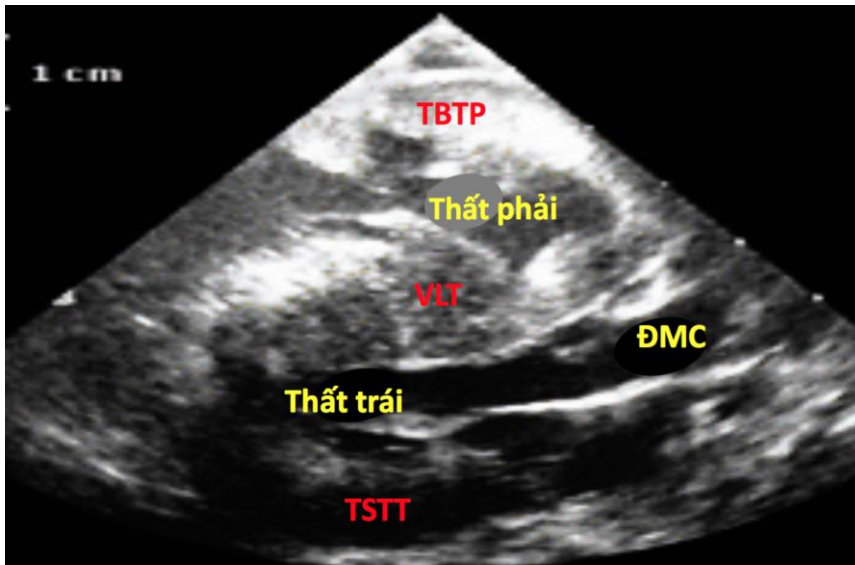
➤ *Bệnh Pompe* là một bệnh do đột biến gen GAA gây thiếu men axit α -glucosidase dẫn đến sự tích tụ quá mức glycogen trong cơ thể trong đó có mô cơ tim. Thai nhi thường bị PDCT mức độ nặng bên cạnh phì đại cơ quan khác như lưỡi, gan. Trẻ sơ sinh thường thích nghi với tư thế ếch vì yếu cơ xương (hình 1.13). Tiên lượng kém với tỷ lệ tử vong trên 50% vì suy tim nếu không được phát hiện và điều trị sớm [54].



Hình 1.13. Bệnh cơ tim phì đại ở thai nhi bị bệnh Pompe [54].

(Mức độ PDCT thường rất nặng (A) và trẻ sinh ra bị yếu cơ (B))

➤ Nhóm nguyên nhân do hội chứng cường insulin bẩm sinh: tương tự như trẻ sơ sinh có mẹ bị ĐTĐ, trẻ sơ sinh bị tăng insulin bẩm sinh thường “lớn hơn tuổi thai”, cơ tim phì đại mức độ nặng đặc biệt vùng vách liên thất và bị hạ glucose máu trong những ngày đầu sau sinh (hình 1.14). Tuy nhiên, ở những trẻ sơ sinh này, sự tiết insulin dư thừa không phải do tăng glucose máu mà do khiếm khuyết di truyền trong con đường điều chỉnh bài tiết insulin. Dạng phổ biến nhất của tăng insulin bẩm sinh là do đột biến gen mã hóa kênh kali nhạy cảm ATP (KATP) bao gồm thụ thể sulfonylurea 1 (SUR1) và thụ thể kênh kali bên trong (Kir6.2). Những đột biến này có thể gây ra tổn thương bệnh lan tỏa (tất cả tế bào của tuyến tụy) hoặc bệnh khu trú (chỉ tế bào tăng tiết insulin). Cả hai dạng này đều kháng với điều trị nội khoa bằng chất chủ vận kênh KATP, diazoxide và có thể cần phẫu thuật cắt bỏ tụy [55].



Hình 1.14. Bệnh cơ tim phì đại ở thai nhi do hội chứng cường insulin bẩm sinh [55]

➤ Ngoài ra còn một số nguyên nhân hiếm gặp khác như [54]:

Bệnh Danon cũng là bệnh thuộc nhóm bệnh do đột biến gen LAMP-2, gây tích lũy glycogen trong lysosome. Bệnh có đặc tính di truyền lặn trên nhiễm sắc thể giới tính X. Bệnh cơ tim phì đại thường biểu hiện muộn ở tuổi thiếu niên và thường kèm theo chậm phát triển tâm thần.

Bệnh Fabry là bệnh rối loạn di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X với đột biến gen GLA dẫn tới thiếu hụt men α -galactosidase gây rối loạn chuyển hóa glycolipid. Hậu quả là các globotriaosylceramide và galabiosylceramide được tích lũy trong các mạch máu, mô liên kết, tim và thận. Tình trạng PDCT ở những thai nhi này thường nặng, đi kèm với hở van hai lá và van động mạch chủ. Bên cạnh đó là các tổn thương khác biểu hiện sau sinh như: đau tứ chi, protein niệu và mờ đục giác mạc.

Bệnh Von Recklinghausen là bệnh lý u xơ thần kinh do đột biến gen neurofibromin, làm tăng sự phát triển của các khối u lành tính và ác tính. Tình trạng PDCT ở thai nhi thường kèm theo hẹp động mạch phổi hay tứ chứng Fallot. Bên cạnh đó là các tổn thương phối hợp như nốt Lisch, vóc dáng thấp, đầu to bất thường và u xơ thần kinh.

1.1.4.3. Chỉ định của SATT cho thai phụ bị ĐTD trong thai kỳ

Bảng 1.2. Chỉ định SATT ở thai phụ bị ĐTD trong thai kỳ [10]

Thể ĐTD trong thai kỳ	COR/LOE	Thời điểm/ Tần suất SATT	Ghi chú
ĐTD trước mang thai <hr/> ĐTD được xác định trong quý 1 thai kỳ	I/A	18 - 22 tuần. Nhắc lại vào quý 3 của thai kỳ hoặc nếu HbA1C \geq 6%	ĐTD làm tăng nguy cơ bị tim bẩm sinh cho thai nhi: 6,22 lần bị bất thường đồng phân; 4,72 lần bị thân chung; 2,85 lần bị đảo gốc động mạch và 18,24 lần bị tim 1 thất.
ĐTD ở quý 1 với HbA1C \geq 8,5%	I/A	SATT ngay và nhắc lại vào quý 3 thai kỳ hoặc nếu HbA1C \geq 6%	ĐTD được kiểm soát kém có liên quan đến biến chứng PDCT trong quý 3 của thai kỳ.
ĐTD với HbA1C $<$ 6% vào quý 2 thai kỳ	II/B	Không cần SATT	Ít nguy cơ gây bệnh lý PDCT trong bào thai.
ĐTD với HbA1C \geq 6% vào quý 3 thai kỳ	II/B	SATT ngay	ĐTD kiểm soát kém liên quan đến PDCT vào quý 3 thai kỳ.

COR/LOE: Mức độ khuyến cáo/ mức bằng chứng.

I/A (Phải thực hiện/ Số liệu từ nhiều thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên hoặc phân tích gộp), II/B (Nên thực hiện/ Số liệu từ 1 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên hoặc nhiều nghiên cứu lớn không ngẫu nhiên)

Như vậy, bên cạnh sàng lọc tim bẩm sinh, SATT được khuyến cáo để sàng lọc bệnh lý PDCT của thai nhi ở thai phụ bị ĐTD trong thai kỳ. Khuyến cáo phải thực hiện ở thai phụ có nguy cơ cao như: bị ĐTD ở thai kỳ sớm hoặc có chỉ số HbA1C \geq 8,5% và nên thực hiện khi HbA1C \geq 6% vào quý 3 thai kỳ.

1.1.5. Hậu quả của PDCT và RLCN tim thai do mẹ bị ĐTD trong thai kỳ

Mức độ nặng của bệnh PDCT do mẹ bị ĐTD có thể thay đổi từ phát hiện tình cờ trên siêu âm đến xuất hiện triệu chứng suy tim nặng ở trẻ [5]. Tử vong do PDCT có thể xảy ra ở những thai nhi có mẹ bị ĐTD nhất là khi mức độ phì đại nặng nề hoặc có tắc nghẽn đường tổng máu của buồng thất - một số trường hợp trước đây được cho là do hẹp dưới van động mạch chủ tiên phát hay bệnh cơ tim cơ tim do nguyên nhân khác. Tỷ lệ tử vong ở những trẻ sơ

sinh này cũng tăng lên khi có kết hợp thêm các biểu hiện lâm sàng bất lợi khác như thai to, suy hô hấp cấp do phổi chậm trưởng thành, nhiễm toan, hạ glucose máu, mất cân bằng điện giải và đa hồng cầu [8].

Còn với những trường hợp mức độ phì đại nhẹ đến vừa thì nhìn chung thường lành tính, triệu chứng lâm sàng thường kéo dài trong 2 - 4 tuần, biểu hiện phì đại cơ tim trên siêu âm có thể tồn tại trong vòng 2-12 tháng. Hầu hết trẻ chỉ cần chăm sóc hỗ trợ, nếu cần sự can thiệp về thuốc thì propranolol là lựa chọn hàng đầu [50]. Bên cạnh đó, gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy, mức độ phì đại không quá nặng nề vẫn có thể liên quan đến một số biến cố lâm sàng sau sinh cho trẻ như: điểm Apgar thấp, trẻ cần được hồi sức tích cực sau sinh hay ngạt sơ sinh [56], [57]. Điều mà trước đây được cho là do giảm oxy máu thai, nhiễm toan, giảm khả năng thích nghi với tình trạng oxy máu thấp.

Biểu hiện RLCN tim ở thai nhi có mẹ bị ĐTD trong thai kỳ chiếm tỷ lệ 15-40%, chủ yếu là giảm chức năng tâm trương, bất kể thai nhi có PĐCT hay không. Bên cạnh đó, khoảng 5% trẻ có biểu hiện giảm chức năng tâm thu, nhất là khi tình trạng PĐCT nặng hoặc có tắc nghẽn đường tổng máu của buồng thất, điều này đồng nghĩa với tỷ lệ tử vong tăng cao [58]. Vì vậy phát hiện sớm tình trạng PĐCT ở giai đoạn chưa có rối loạn chức năng tim trên lâm sàng là rất quan trọng, giúp cải thiện tỷ lệ sống còn cho thai nhi có mẹ bị ĐTD trong thai kỳ.

1.2. Đặc điểm cấu trúc, chức năng tim thai bình thường và vai trò của siêu âm tim trong đánh giá bề dày thành tim, chức năng tim thai.

Chẩn đoán sớm PĐCT và RLCN tim ở thai nhi là thực sự cần thiết, cho đến nay siêu âm tim thai gần như là phương tiện chẩn đoán duy nhất được áp dụng thường quy trên lâm sàng để sàng lọc bệnh lý này. Tuy nhiên, việc đánh giá chức năng tim thai trong tử cung cũng gặp nhiều khó khăn do cấu trúc và sinh lý tuần hoàn tim thai có nhiều điểm khác biệt so với giai đoạn sau sinh.

1.2.1. Đặc điểm cấu trúc và chức năng tim thai bình thường

Sinh lý tuần hoàn thai nhi thật sự khác biệt với giai đoạn sơ sinh và trưởng thành. Với các đặc điểm riêng của cấu trúc tim thai, sự tồn tại các luồng thông trong và ngoài tim, sự trưởng thành liên tục của hệ tim mạch trong suốt thai kỳ đã tạo nên sự khác biệt sinh lý đó. Điều này rất ảnh hưởng tới việc nhận định kết quả đánh giá chức năng tim thai trên siêu âm.

1.2.1.1. Đặc điểm cấu trúc tim thai

Hệ tim mạch là cơ quan hoạt động sớm nhất của phôi thai, khởi đầu từ một ống tim nguyên thủy, sau đó trải qua quá trình quay, gấp khúc, chia vách, hình thành van và biệt hoá để trở thành một trái tim bốn buồng được ngăn chia hoàn toàn. Tim thai bắt đầu đập và bơm máu vào khoảng ngày 21 sau khi thụ tinh để cung cấp các chất dinh dưỡng và loại bỏ chất đào thải một cách hiệu quả, đáp ứng nhu cầu phát triển của phôi thai. Để thực hiện được chức năng đó, tế bào cơ tim đã trải qua các giai đoạn phát triển từ tế bào tim tiền thân ở thượng bì phôi biệt hóa thành tế bào cơ tim đa năng, rồi trải qua nhiều giai đoạn để trở thành các tế bào cơ tim trưởng thành với các chức năng chuyên biệt, dưới sự điều chỉnh của các gen định hướng tim [59]. So với trẻ em và người lớn, cơ tim thai có một số điểm khác biệt sau:

Thứ nhất, khả năng co bóp của cơ tim thai kém hiệu quả. Khác với tế bào cơ tim trưởng thành, tế bào cơ tim thai nhi phụ thuộc vào dòng canxi đi qua màng cơ tương. Hệ thống hình ống T kém phát triển và hấp thu canxi từ lưới cơ tương cũng kém hơn, bên cạnh đó là khác biệt về các đồng phân của protein dạng sợi với khả năng xử lý canxi kém. Điều này dẫn đến lực co bóp của tế bào cơ tim thai dao động từ 0,1-0,5 mN/mm² trong khi ở cơ tim trưởng thành lớn hơn rất nhiều 10-50mN/mm² [60] (hình 1.15).

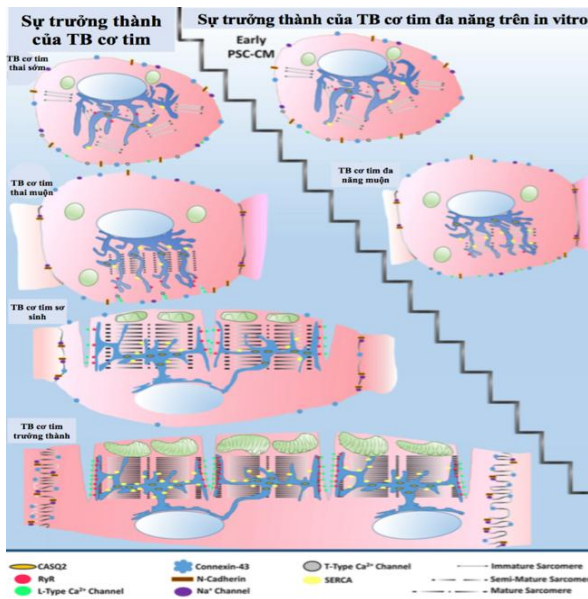
Thứ hai, sự trao đổi chất của tế bào cơ tim thai cũng chưa hoàn thiện. Không giống như cơ tim trưởng thành với nguồn năng lượng chính được cung

cấp bởi chuỗi axit béo, tế bào cơ tim thai lấy năng lượng từ sự chuyển hoá lactat do sự thiếu hụt sinh lý men carnitine palmitoyl transferase-1 - một enzym giúp tái vận chuyển chất béo chuỗi dài axit vào lưới cơ tương [60]. Kết quả là dự trữ năng lượng cơ tim thai bị hạn chế.

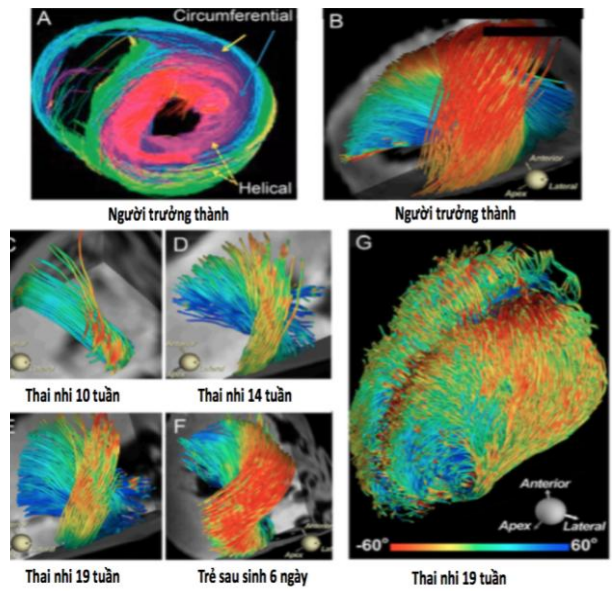
Thứ ba, cơ tim thai nhi ít giãn nở hơn và độ đàn hồi thấp hơn so với người lớn do chứa nhiều thành phần protein ít biệt hoá hơn, ít sợi cơ hơn và khoảng chất nền gian bào lớn [61]. Điều này làm cho cơ tim thai trở nên “cứng hơn”, ảnh hưởng đến tính giãn nở và thư giãn. Kết quả dẫn tới hiện tượng giảm chức năng tâm trương sinh lý “vốn có” ở thai nhi.

Thứ tư, sự phát triển của tim thai giai đoạn cuối thai kỳ và ngay cả sau sinh chủ yếu là sự biệt hóa hoàn thiện về chất lượng tế bào, giảm thành phần chất nền ở khoảng gian bào. Sự phát triển này đồng nghĩa với việc cải thiện dần chức năng tâm trương cho đến khi sinh và thậm chí còn tiếp tục hoàn thiện ở giai đoạn sơ sinh. Khi bị kích thích trong điều kiện tăng tải gánh, tế bào cơ tim thai có thể tăng thêm kích thước do tăng thành phần chất nền, collagen thay vì tăng sản xuất các yếu tố co bóp như kiểu đáp ứng của cơ tim người trưởng thành, điều này cũng khiến cơ tim thai kém thích nghi với sự thay đổi của tải gánh hơn [61].

Cuối cùng, một yếu tố chính trong quá trình hoàn thiện chức năng tim thai là những thay đổi về kiến trúc cơ tim trong suốt thai kỳ. Quá trình biệt hoá các bè cơ giúp chuyển đổi cơ tim nguyên thủy từ dạng ống 1 lớp sang dạng biệt hoá nhiều lớp, cùng với sự phát triển chức năng của tuần hoàn mạch vành nuôi tim. Sự sắp xếp các tế bào cơ tim cũng thay đổi theo thời gian từ kiểu dị hướng đến kiểu xoắn ốc và cuối cùng biệt hoá tạo thành cấu trúc 3 lớp ở giai đoạn trưởng thành với hướng các sợi cơ tim khác nhau trong mỗi lớp như: lớp trong theo hướng trục dọc, lớp giữa theo hướng chu vi và lớp ngoài cùng theo hướng xiên, đảm bảo sự co giãn của buồng tim là hiệu quả nhất [62] (hình 1.16).



Hình 1.15. Đặc điểm hình thái và cấu trúc tế bào cơ tim qua các giai đoạn phát triển [60]



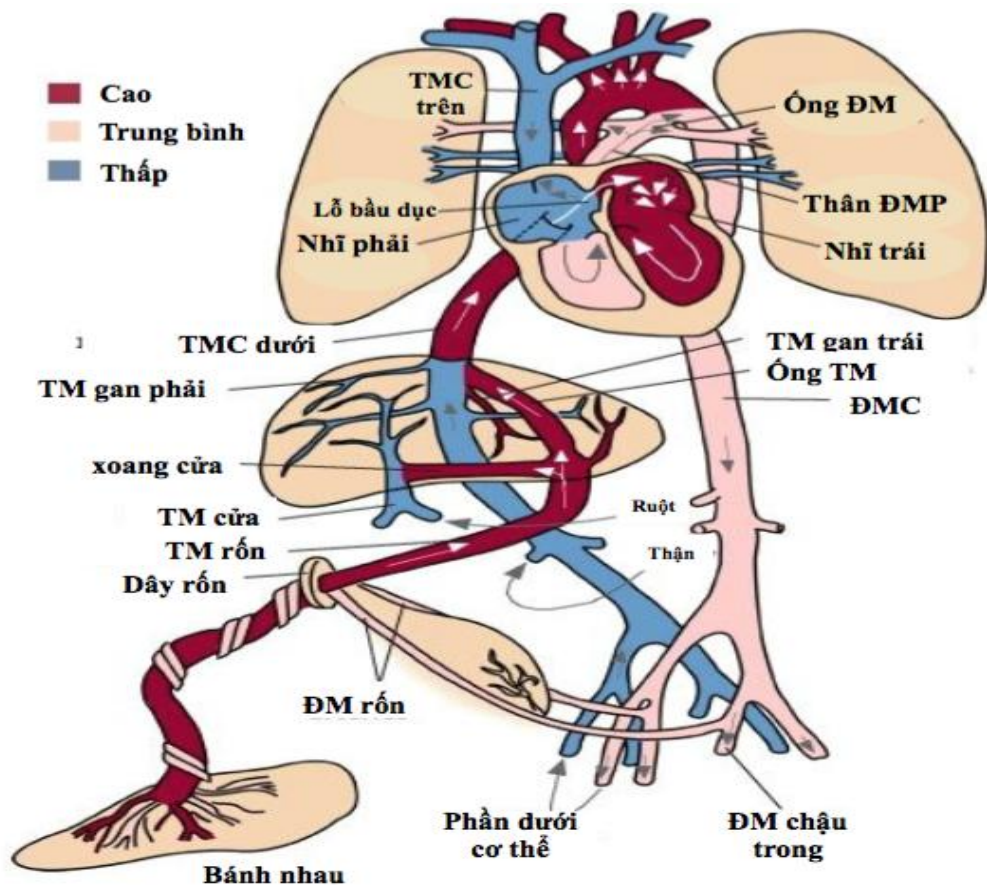
Hình 1.16. Đặc điểm kiến trúc cơ tim qua các giai đoạn phát triển [62]

1.2.1.2. Đặc điểm chức năng tim thai

a. Chu trình tuần hoàn thai nhi (hình 1.17)

Tuần hoàn thai nhi rất độc đáo với hai tâm thất cùng bơm máu song song vào các động mạch lớn. Bắt đầu từ bánh nhau, máu có nồng độ oxy hóa cao được cung cấp bởi các nhánh động mạch tử cung của mẹ, trao đổi oxy với các mạch máu trong các lông nhung thông qua sự chênh lệch nồng độ. Những nhung mao chứa các mao mạch này kết hợp với nhau tạo thành tĩnh mạch rốn nơi có nồng độ bão hòa oxy máu từ 70% đến 80%, cao nhất trong tuần hoàn thai nhi. Dòng máu từ ống tĩnh mạch cùng với tĩnh mạch gan đổ vào tĩnh mạch chủ dưới để về tim theo hai hướng. Một hướng từ ống tĩnh mạch và một phần máu tĩnh mạch gan trái đi thẳng qua nhĩ phải xuyên qua lỗ bầu dục sang nhĩ trái, trộn với máu trở về từ tĩnh mạch phổi trước khi đổ vào động mạch chủ (ĐMC) lên. Phần lớn dòng máu này sẽ cấp cho động mạch vành nuôi dưỡng tim, động mạch cảnh tưới máu cho não và nửa trên cơ thể, chỉ một phần nhỏ đi qua eo ĐMC tới ĐMC xuống. Một hướng khác từ tĩnh mạch chủ

dưới trở về từ nửa dưới cơ thể và tĩnh mạch gan phải đổ vào tâm nhĩ phải kết hợp với máu từ tĩnh mạch chủ trên trở về từ nửa trên cơ thể chảy qua van ba lá xuống tâm thất phải. Một phần nhỏ cung lượng thất phải đi vào động mạch phổi (ĐMP), trong khi phần còn lại chảy tắt qua ống động mạch vào ĐMC xuống phân phối đến các cơ quan bụng và nửa dưới cơ thể, và một lượng lớn đi vào tuần hoàn động mạch rốn - bánh nhau có kháng trở thấp. Sau đó, tuần hoàn thai nhi lại bắt đầu một chu trình mới sau khi dòng máu được trao đổi chất và oxy ở bánh nhau [63], [64].



Hình 1.17. Chu trình tuần hoàn thai nhi [63], [64].

b. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất làm việc của tim thai

Hiệu suất làm việc của tim thai được quyết định bởi các yếu tố cũng giống người trưởng thành như: nhịp tim, tiền gánh, hậu gánh và lực co bóp của cơ tim, tuy nhiên, mỗi yếu tố trên ở tim thai đều có điểm khác biệt [64].

❖ *Tần số tim*

Nhịp tim của thai nhi là sản phẩm của sự tác động giữa hệ thần kinh và thể dịch liên tục thay đổi trong quá trình phát triển. Nhịp tim thai bình thường dao động từ 110 - 170 lần trên phút. Nếu ở người lớn cung lượng tim tương đối ổn định khi nhịp tim tăng thì ở thai nhi nhịp tim tăng ở mức độ vừa phải tới 160/phút có thể làm tăng 15 - 20% cung lượng tim, nhưng nếu tăng quá nhiều trên 170 nhịp/phút sẽ dẫn đến giảm cung lượng tim [64].

❖ *Tiền gánh*

Tiền gánh là thể tích tâm thất cuối tâm trương, quyết định chiều dài đôt cơ và lực co cơ theo cơ chế Frank-Starling. Các khúc cơ càng được kéo căng đạt mức tối ưu ngay trước khi co thì lực co bóp thất càng lớn. Nghiên cứu trên thai cừu cho thấy sụt giảm tiền gánh dẫn đến giảm đáng kể cung lượng tim trong khi tăng tiền gánh chỉ làm tăng cung lượng tim một cách hạn chế. Nếu ở người trưởng thành, tăng tiền gánh làm tăng đáng kể thể tích nhát bóp, thì ở thai nhi tăng tiền gánh khiến cơ tim bị kéo căng tối đa đến đỉnh cao nguyên cũng không làm tăng thêm thể tích nhát bóp. Điều này là do đặc tính giãn nở hạn chế của cơ tim bào thai, bên cạnh đó là khả năng giãn nở cao của giường mạch máu nhau thai - rốn kết hợp với sự tồn tại của các luồng thông trong buồng tim dẫn tới áp lực tâm trương giữa hai tâm thất bị cân bằng. Tiền gánh thất phải tim thai chủ yếu từ tĩnh mạch chủ trên và dưới (phần không đi qua lỗ bầu dục), trong khi tiền gánh thất trái lại phụ thuộc vào lưu lượng trở về từ tĩnh mạch phổi, kích thước lỗ bầu dục và sự đổ đầy tâm trương thất trái. Các yếu tố ảnh hưởng tới luồng thông từ phải sang trái đều ảnh hưởng đến tiền gánh thất trái [65].

❖ *Lực co bóp của cơ tim*

Khả năng co bóp là lực nội tại của sự co cơ, tăng lực co bóp sẽ làm tăng thể tích nhát bóp trong điều kiện tiền gánh và hậu gánh bình thường. Cơ tim

thai tăng độ “cứng” và ít căng giãn chủ động hơn cơ tim người trưởng thành dẫn đến vận tốc cơ tim thấp hơn và lực co bóp tối đa thấp hơn [64]. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do thiếu các protein đồng phân co bóp cơ tim, thiếu sự trưởng thành về cấu trúc và chức năng của mạng lưới cơ tương cũng như sự giảm mật độ thụ thể β -adrenergic. Bên cạnh đó, khả năng thư giãn tâm thất cũng bị giới hạn bởi phổi chứa đầy chất lỏng bao quanh tim thai [66].

❖ *Hậu gánh*

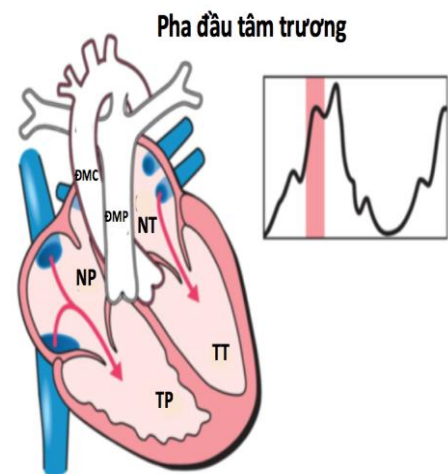
Hậu gánh hay tải trọng lên cơ tim trong suốt thời kỳ co bóp, quyết định mức độ rút ngắn của khúc cơ và thể tích tổng máu trong thì tâm thu. Với cùng một lực co bóp, buồng thất sẽ trống nhiều hơn nếu hậu gánh thấp và thể tích tổng máu sẽ thấp hơn nếu hậu gánh tăng lên. Bình thường, hậu gánh bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như áp lực, sự giãn nở của hệ thống mạch máu và sức cản mạch ngoại biên. Sự có mặt của lỗ bầu dục làm cho áp lực nhĩ phải và nhĩ trái cân bằng nhau trong suốt chu kỳ tim. Ống động mạch là một cầu nối giữa ĐMC và ĐMP khiến áp lực ở hai mạch máu lớn này cũng gần như nhau. Như vậy, sự khác biệt về thể tích nhát bóp của thất trái và thất phải trong bào thai được quyết định chủ yếu do sự khác biệt về hậu gánh của hai tâm thất [65]. Trái tim thai nhi dường như có dự trữ tâm thu vừa phải nên dễ bị tác động bởi các biến đổi nhất thời của hậu gánh. Tăng nhẹ hậu gánh dẫn đến giảm đáng kể cung lượng tim và ngược lại tăng nhẹ cung lượng tim có thể do giảm hậu gánh. Eo ĐMC ở thai nhi hẹp hơn so với ĐMC lên và xuống, ở một mức độ nào đó có khả năng phân chia thành tuần hoàn chức năng nửa trên và nửa dưới của cơ thể. Thất trái đẩy máu vào ĐMC lên và các mạch của đầu và cổ nơi có sức cản tương đối cao (tức hậu gánh cao). Thất phải đẩy máu vào thân ĐMP và phần lớn trực tiếp qua ống động mạch vào ĐMC xuống và các nhánh của nó - vòng tuần hoàn này có khả năng giãn nở cao hơn và sức cản thấp hơn (tức hậu gánh thấp hơn) bởi vì nó bao gồm cả mạch máu rốn - nhau thai. Trong bào

thai, tim phải hoạt động ưu thế hơn, đóng góp tới 52-65% vào tổng cung lượng tim. Tiền gánh và hậu gánh có sự tương tác với nhau trong hệ tuần hoàn khép kín. Nếu hậu gánh tăng lên, thể tích tổng máu bị giảm xuống và thể tích máu còn dư trong thất tăng lên làm tiền gánh giảm đi. Ngược lại, nếu đồ đầy thất được duy trì, tiền gánh sẽ nhiều hơn ở chu chuyển tim tiếp theo [64].

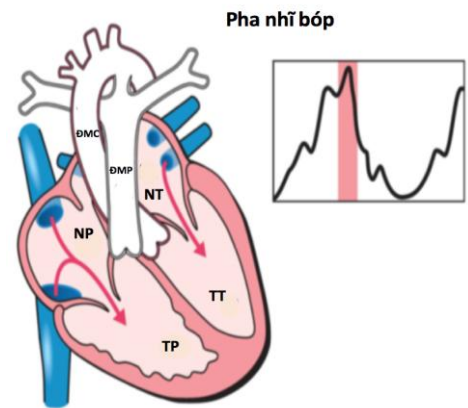
c. Sinh lý chu chuyển hoạt động của tim thai

Cũng tương tự như tim người trưởng thành, tim thai cũng hoạt động theo chu kỳ, gồm 5 giai đoạn chính: (1) pha đổ đầy nhanh đầu tâm trương, (2) pha tâm nhĩ co, (3) pha co đồng thể tích, (4) pha tổng máu và (5) pha giãn đồng thể tích (hình 1.18). Tuy nhiên, nhận định giá trị bình thường ở mỗi giai đoạn này lại khác với tim người lớn, do sự thay đổi theo tuổi thai và sự tồn tại của đặc tính giảm thư giãn sinh lý của tim thai. Việc hiểu rõ sinh lý chu chuyển hoạt động của tim thai sẽ giúp ích rất nhiều trong đánh giá chức năng tim thai giai đoạn tiền lâm sàng hay các rối loạn chức năng tâm trương - một biểu hiện sớm của rối loạn chức năng tim thai ở thai nhi bị ĐTD trong thai kỳ [67].

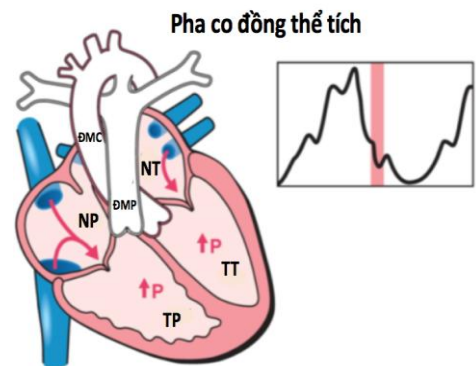
Pha đổ đầy nhanh đầu tâm trương (biểu hiện bằng sóng E): bắt đầu khi van nhĩ thất mở, sự thư giãn của tâm thất làm dòng máu đổ về thất theo cơ chế thụ động, chiếm khoảng 80% lượng máu từ nhĩ xuống thất. Pha này chịu ảnh hưởng của 4 yếu tố: tốc độ giãn tâm thất, tính đàn hồi, độ chun giãn của buồng thất và áp lực trong tâm nhĩ.



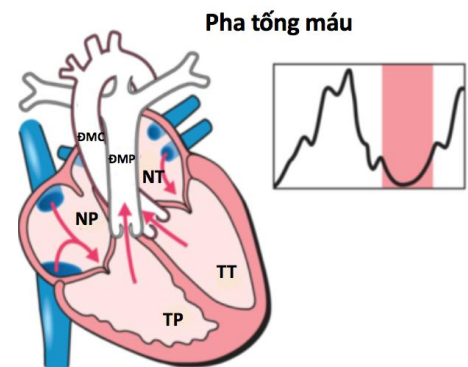
Pha nhĩ co (biểu hiện bằng sóng A): Khi tâm nhĩ thu áp lực trong nhĩ tăng lên, làm xuất hiện chênh áp mới giữa tâm nhĩ và tâm thất, tạo ra pha đổ đầy cuối tâm trương khiến 20% lượng máu được đổ đầy thất trong kỳ tâm trương. Pha này liên quan đến khả năng giãn nở của thất. Ở thai nhi, tỷ lệ E/A bình thường <1 và tăng dần theo tuổi thai do sự tăng dần của sóng E.



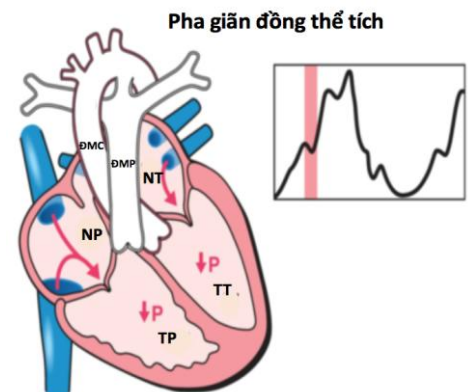
Pha co đồng thể tích (biểu hiện bằng thời gian IVCT): pha này diễn ra vào đầu tâm thu, khi áp lực buồng thất tăng lên nhanh chóng mà không làm thay đổi thể tích buồng thất do van nhĩ thất và van tổ chim vẫn đóng. Thời gian IVCT ở thai nhi bình thường là 28ms (22-33ms).



Pha tổng máu (biểu hiện bằng thời gian ET): pha này diễn ra khi áp lực trong buồng thất tăng lên vượt quá áp lực trong các ĐM lớn, van tổ chim mở ra trong thì tổng máu nhanh, thời gian ET trung bình của tim thai là 175ms (159 -195ms).



Pha giãn đồng thể tích (biểu hiện bằng thời gian IVRT): pha này bắt đầu ngay sau pha tổng máu của tâm thất, tức là từ khi đóng van ĐM và kéo dài đến khi mở van nhĩ thất. Đây là sự giãn chủ động của cơ tim và có tiêu tốn năng lượng. Thời gian IVRT ở thai nhi bình thường là 34ms (26 - 41ms).



Hình 1.18. Sinh lý chu chuyển hoạt động của tim thai [67].

1.2.2. Vai trò của siêu âm tim trong đánh giá bề dày thành tim và chức năng tim ở thai nhi.

1.2.2.1. Lịch sử siêu âm tim thai và vai trò của đánh giá chức năng tim thai

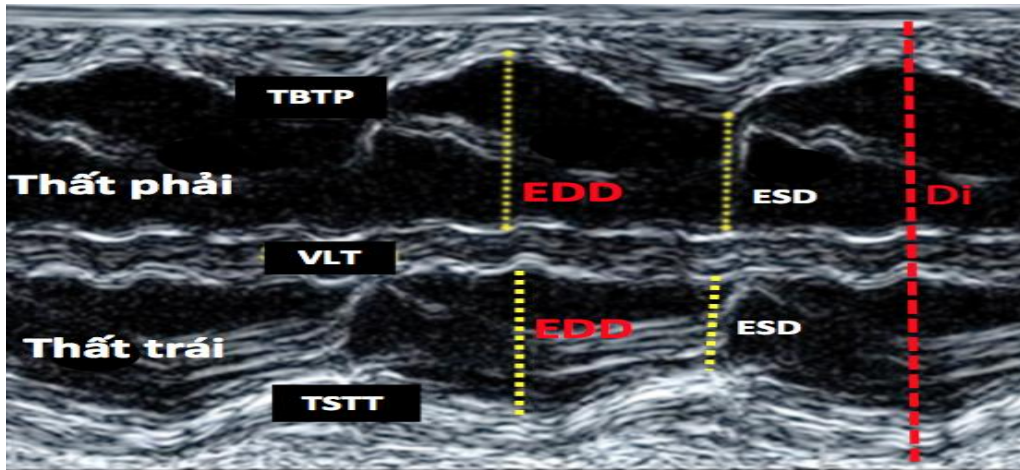
SATT được giới thiệu cách đây hơn 50 năm với vai trò đầu tiên là xác định dị tật bẩm sinh. Từ kỹ thuật siêu âm đơn giản một bình diện TM (Time- motion mode) đến kỹ thuật siêu âm 2 bình diện (2 Dimension - 2D) kết hợp TM để đánh giá các bất thường cấu trúc và nhịp tim thai [67]. Đầu những năm 80, siêu âm Doppler được ứng dụng trong đánh giá chức năng tim thai, nhưng ở thời điểm này, suy tim thai thường được phát hiện ở giai đoạn muộn với dấu hiệu tim thai to, hở van nhĩ thất nhiều và phù thai, khi đó tỷ lệ tử vong của thai nhi thường rất cao trên 70% [68]. Mặc dù, trong sinh lý suy tim thai, giai đoạn đáp ứng mạn tính và suy tim cận lâm sàng tương đối dài trước khi chuyển sang suy tim tâm thu [43], nhưng để xác định những thay đổi tinh tế ở giai đoạn suy tim sớm này, cần đến các công nghệ siêu âm mới. Từ năm 1989, sự ra đời của kỹ thuật siêu âm Doppler mô cơ tim (Tissue Doppler Imaging - TDI) [69] siêu âm đánh giá sức căng cơ tim (Strain - Strain rate), siêu âm đánh dấu mô cơ tim (Speckle Tracking), rồi siêu âm 3D/4D [70] đã giúp phát hiện RLCN tim giai đoạn sớm ngày càng khả thi và chính xác hơn. Nhờ đó, giảm tối đa tỷ lệ tử vong cho thai thông qua việc kiểm soát chặt các yếu tố bệnh nguyên, điều trị trong thai kỳ kịp thời, lập kế hoạch sinh phù hợp như xác định thời điểm, địa điểm và phương pháp sinh. Việc đánh giá chức năng tim thai đòi hỏi nhiều thời gian và người làm cần có kiến thức tốt về sinh lý tuần hoàn tim thai cũng như trình độ siêu âm nâng cao. Do đó, xác định đối tượng nguy cơ cao cần được đánh giá chức năng tim thai là cần thiết để tránh lãng phí về tài chính và nhân lực. Hiện nay, theo Hội siêu âm Hoa kỳ, đối tượng cần được tầm soát chức năng tim thai bao gồm: thai phụ bị ĐTD trong thai kỳ, thai hạn chế phát triển trong tử cung, hội chứng truyền máu song thai, rối loạn nhịp tim thai và thai bị thoát vị hoành [71].

1.2.2.2. Kỹ thuật siêu âm đánh giá bề dày thành tim và chức năng tim thai

* Kỹ thuật siêu âm đánh giá bề dày thành tim

Hiện nay, kỹ thuật siêu âm TM được áp dụng thường quy để đánh giá bề dày thành tim thai, bằng hai phương pháp chính [71]:

– Phương pháp đo tổng bề dày của các thành tim (Di) (bao gồm thành thất phải, thành thất trái và vách liên thất) trừ đi đường kính cuối tâm trương (EDD) của thất trái và thất phải (hình 1.19). Phương pháp này dễ thực hiện, tốn ít thời gian nhưng không xác định được thành tim nào bị phì đại nên thường được áp dụng với mục đích sàng lọc.



Hình 1.19. Đo bề dày thành tim bằng phương pháp tổng trên siêu âm TM [71]

– Phương pháp đo bề dày từng thành tim thì tâm trương của bao gồm: thành sau thất trái (TSTT), thành bên thất phải (TBTP) và vách liên thất (VLT). Phương pháp này tốn thời gian hơn nhưng cho kích thước chi tiết của từng thành tim (hình 2.2), được sử dụng thường quy trong chẩn đoán bệnh.

Trong SATT, do không có hình ảnh điện tâm đồ để xác định thời kỳ tâm thu và tâm trương nên cần đặt con trỏ TM vuông góc với VLT ở ngang mức bờ van hai lá và ba lá ở mặt cắt 4 buồng nằm ngang để có thể xác định được tương đương cơ học của thời kỳ cuối tâm thu (van nhĩ thất bắt đầu mở) và cuối tâm trương (van nhĩ thất bắt đầu đóng).

* Kỹ thuật siêu âm đánh giá chức năng tim thai và nhận định kết quả

Phần lớn các thông số đánh giá chức năng tim thai đã được áp dụng rộng rãi trong đánh giá chức năng tim ở trẻ em và người lớn. Các thông số này bao gồm lượng hóa vận tốc dòng chảy qua các van tim, ước tính thể tích nhát bóp, cung lượng tim, vận tốc, sự dịch chuyển và sự biến dạng thành tim (bảng 1.3).

Bảng 1.3. Một số kỹ thuật siêu âm thường dùng trong đánh giá chức năng tim thai [71], [72]

Thông số siêu âm	Kỹ thuật	Nội dung phản ánh
Chức năng tâm trương		
Vận tốc dòng chảy qua van nhĩ thất (E, A, E/A)	Doppler xung	Khả năng thư giãn của thất
Vận tốc mô cơ tim tại vòng van nhĩ thất (E', A', E'/A')	TDI spectral/ TDI màu	Khả năng thư giãn của thất
Thời gian giãn đồng thể tích (IVRT)	Doppler xung, TDI	Thời gian thư giãn của thất
Chức năng tâm thu		
Phân số tổng máu (EF)	2D, TM, 2D speckle tracking	Chức năng tim theo chiều dọc và chiều chu vi
Phân số co rút sợi cơ (FS)		
Cung lượng tim (CO)	2D, Doppler xung 3D, 4D	Khả năng bơm máu của tim.
Biên độ dịch chuyển vòng van nhĩ thất (MAPSE, TAPSE)	TM, 2D speckle tracking	Chức năng tim theo trục dọc
Vận tốc tâm thu tại vòng van nhĩ thất (S')	TDI	Lực co bóp cơ tim (toàn bộ/từng vùng)
Thời gian co đồng thể tích (IVCT)	Doppler xung, TDI	Sự biến dạng cơ tim
Chức năng cơ tim toàn bộ		
Chỉ số hiệu suất cơ tim (MPI)	Doppler xung TDI spectral / TDI màu	Chức năng cả tâm thu và tâm trương

a. Đánh giá chức năng tâm trương

Một số thông số đánh giá chức năng tâm trương thường dùng ở thai nhi bao gồm: vận tốc sóng E, A, E', A'; tỷ lệ E/A, E'/A' và thời gian IVRT (bảng 1.2).

❖ *Xác định vận tốc dòng chảy qua van nhĩ thất (sóng E, A, tỷ lệ E/A)*

Đặt cửa sổ Doppler tại vị trí van nhĩ thất phía buồng thất ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm thu được sóng E và A (hình 2.6, hình 2.7). Vận tốc sóng E thể hiện chênh áp giữa tâm thất và tâm nhĩ pha đầu tâm trương, phản ánh tiền gánh và khả năng thư giãn của thất. Còn vận tốc sóng A thể hiện chênh áp giữa tâm thất và tâm nhĩ pha cuối tâm trương, phản ánh áp lực cuối tâm trương thất trái và khả năng co bóp của tâm nhĩ [68].

Ở tim thai bình thường, vận tốc sóng E thường thấp hơn sóng A, do phần lớn đồ đầy thất diễn ra vào cuối tâm trương nên tâm nhĩ co bóp đóng vai trò chính trong đồ đầy thất. Trước tuần thai thứ 9, sóng E/A có dạng 1 pha, theo tuần thai vận tốc sóng E tăng dần tương quan với sự cải thiện sinh lý trong việc thư giãn tâm thất, trong khi vận tốc sóng A thay đổi không đáng kể, kết quả là tỷ lệ E/A tăng lên khoảng 0,5 ở 13 tuần và khoảng 0,8 vào cuối thai kỳ. Đây được coi là dấu hiệu trưởng thành của cơ tim thai, với tâm thất dễ căng hơn và thư giãn tâm thất nhanh hơn. Khi tỷ lệ E/A giảm hoặc đảo ngược tức là có giảm chức năng tâm trương. Nhất là khi vắng mặt hoàn toàn hình thái E/A dạng hai pha từ sau tuần thai thứ 12, đồng nghĩa với cung lượng tim bị ảnh hưởng nghiêm trọng và là chỉ số tiên lượng kém [73].

Mặc dù, tỷ lệ E/A có thể đo được khá dễ dàng và lặp lại nhiều lần nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu khá thấp do dễ bị ảnh hưởng bởi các chuyển động hô hấp và cơ thể thai nhi cũng như hoạt động hô hấp của người mẹ. Bên cạnh đó, nhịp tim thai nhanh thường dẫn đến E/A tạm thời hợp nhất. Ngoài ra, cũng giống như ở người lớn, tỷ lệ này phụ thuộc nhiều vào tiền gánh, hậu gánh hơn là yếu tố nội tại tại cơ tim và có thể phản ánh giảm chức năng tâm trương một cách giả tạo. Vận tốc sóng E, A của thất phải cao hơn thất trái, ngược lại tỷ lệ E/A của thất phải lại thấp hơn thất trái do vai trò ưu thế của thất phải trong tuần hoàn thai nhi [74].

- ❖ *Xác định vận tốc mô cơ tim (sóng E', A', tỷ lệ E'/A') tại vị trí vòng van hai lá (VVHL) phía VLT và vòng van ba lá (VVBL) phía TBTP.*

Siêu âm Doppler mô (Tissue Doppler Imaging - TDI) đã mang lại các giá trị khác biệt trong đánh giá chức năng tâm trương. Cũng giống siêu âm Doppler xung, siêu âm Doppler mô tại vị trí VVHL, VVBL cung cấp các thông tin về khả năng thư giãn của tâm thất (hình 2.8, 2.9). Thực hiện kỹ thuật bằng cách đặt cửa sổ siêu âm tại vị trí vòng van nhĩ thất và sử dụng chế độ siêu âm Doppler mô. Vận tốc cơ tim tâm trương được hiển thị bằng 2 sóng: sóng E' thể hiện vận tốc vòng van thì tâm trương sớm, phản ánh vận tốc thư giãn thất trái, lực hồi phục và áp lực đổ đầy; sóng A' thể hiện vận tốc thì tâm nhĩ thu tức tâm trương muộn, phản ánh khả năng giãn nở của tâm thất. Tỷ lệ E'/A' cũng tăng theo tuổi thai, chủ yếu do tăng dần vận tốc sóng E' trong khi vận tốc sóng A' gần như không đổi. Vì có sự khác nhau về hướng các sợi cơ tim trong bản thân các thành tim nên vận tốc E' vị trí VLT thấp hơn một chút so với tại TBTP do đó E'/A' vị trí VVBL cao hơn tại VVHL. Giảm vận tốc sóng E' hay tỷ lệ E'/A' phản ánh sự suy giảm thực sự khả năng thư giãn nội tại của tâm thất và có thể giúp phân biệt với dạng giả bình thường của dòng chảy qua van nhĩ thất do vận tốc sóng E' ít phụ thuộc vào tiền gánh và hậu gánh [69].

- ❖ *Xác định thời gian giãn đồng thể tích của thất phải và thất trái (Isovolumetric Relaxation Time thất phải (IVRT-TP), thất trái (IVRT-TT)).*

IVRT là thời gian cần thiết để tế bào cơ tim tái hấp thu canxi hay cơ tim thư giãn trong điều kiện thể tích buồng thất không đổi tức trước khi van nhĩ thất mở để nhận máu trở về tâm thất. Ở thai nhi, IVRT kéo dài trên 40ms là dấu hiệu nhạy cảm biểu hiện sự thư giãn bất thường của tâm thất hay giảm chức năng tâm trương. IVRT có thể đo được trên siêu âm Doppler thường quy bằng cách ghi đồng thời dòng chảy qua van nhĩ thất và van động mạch tại vị trí đường ra của thất trái hoặc thất phải (hình 1.24). IVRT cũng đo được bằng siêu âm Doppler mô như kỹ thuật đo vận tốc E', A' và xác định khoảng thời gian từ cuối sóng S' với chân sóng E' của chu chuyển tiếp theo (hình 1.25) [69].

b. Đánh giá chức năng tâm thu

Một số thông số phản ánh chức năng tâm thu của thai nhi bao gồm: EF, FS, MAPSE, TAPSE, cung lượng tim, thời gian IVCT-TT, IVCT-TP và vận tốc sóng S' tại VVHL, S' tại VVBL (bảng 1.2).

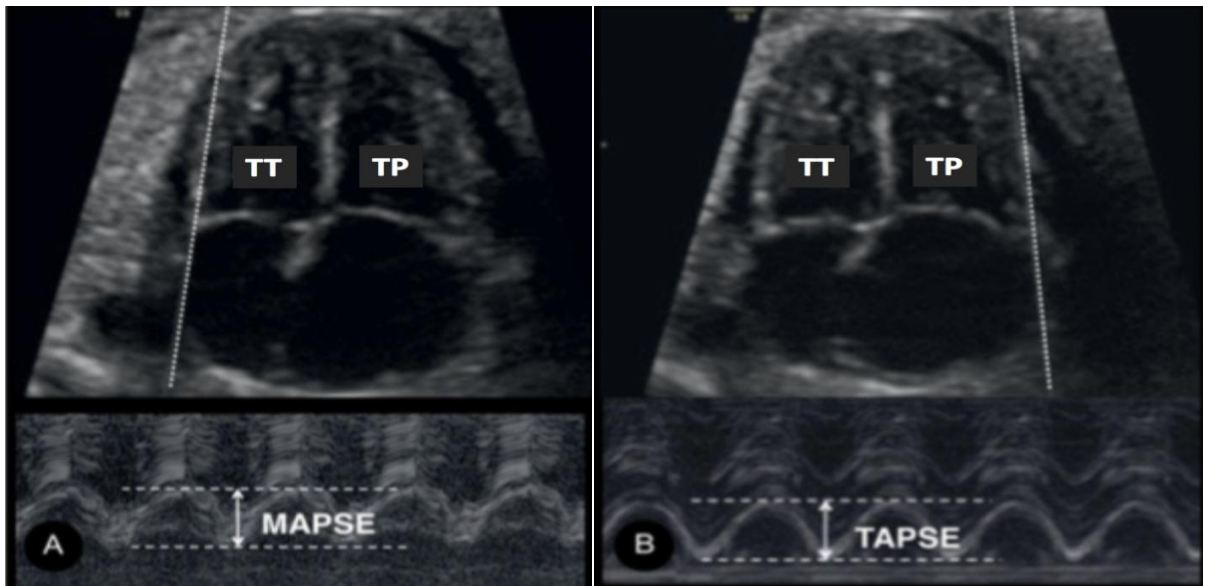
❖ *Phân số tổng máu (Ejection Fraction - EF) và phân số co ngắn sợi cơ (Fractional Shortening - FS) của tâm thất.*

EF và FS được xác định giống kỹ thuật đo bề dày thành tim (hình 2.2). Đường kính tâm thất phải được đo từ nội mạc của thành trước thất phải đến nội mạc bên phải của VLT vào cuối tâm trương (End Diastolic Dimension - EDD) và cuối tâm thu (End Systolic Dimension - ESD). Tương tự, đường kính tâm thất trái được đo từ nội mạc của thành sau thất trái đến nội mạc bên trái của VLT vào cuối tâm trương và cuối tâm thu. Từ đó, tính được FS và EF theo công thức: $FS = (EDD - ESD) / EDD$ (giá trị bình thường của FS thất trái là $31 \pm 6\%$, tương đối ổn định trong nửa sau của thai kỳ); $EF = (EDD^3 - ESD^3) / EDD^3$ (giá trị EF bình thường của thất phải và thất trái là 0,78 và 0,85, cao hơn sau sinh). Đây là các thông số ước lượng thô sơ về khả năng co bóp của tâm thất, phản ánh chức năng tâm thu xuyên tâm, thường giảm khi đã suy tim nặng và không đại diện cho chức năng tâm thu toàn bộ tâm thất nhất là khi tâm thất co bóp không đồng đều [71].

❖ *Biên độ dịch chuyển thì tâm thu của vòng van hai lá (Mitral Annulus Plane Systolic Excursion - MAPSE) và của vòng van ba lá (Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion - TAPSE).*

Đo MAPSE và TAPSE ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm bằng kỹ thuật TM (hình 1.20, hình 1.21). Thước đo TM được đặt trên mặt phẳng vòng van hai lá (VVHL) và vòng van ba lá (VVBL), song song với đường tham chiếu từ đỉnh đến đáy tim và đo khoảng dịch chuyển lớn nhất của vòng van giữa thì tâm thu và tâm trương. Đây là một phép đo đơn giản, có thể lặp lại nhiều lần, cung

cấp thông tin về độ đàn hồi của các sợi cơ phân bố dọc trong thành tâm thất. Do trong thành thất phải lớp cơ chính sắp xếp theo chiều dọc trong khi cơ thất trái sắp xếp theo chiều chu vi, nên giá trị của MAPSE thường thấp hơn TAPSE. Theo tác giả Gardiner HM và cs, giá trị bình thường của MAPSE là: 3-6mm, TAPSE là: 4-9mm, có sự gia tăng tuyến tính của hai thông số này trong suốt thai kỳ, tuy nhiên tương đối ổn định trong 3 tháng cuối [75].



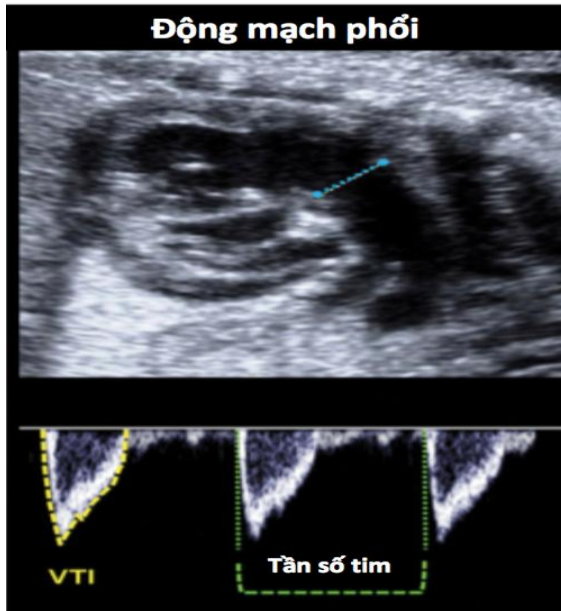
Hình 1.20. Đo biên độ dịch chuyển vòng van hai lá (MAPSE) [75].

Hình 1.21. Đo biên độ dịch chuyển vòng van ba lá (TAPSE) [75].

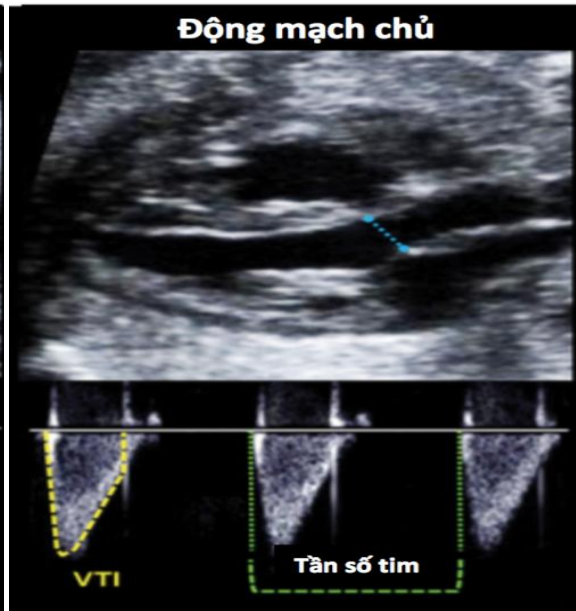
❖ *Cung lượng tim (Cardiac Output).*

Cung lượng tim là thể tích máu được bơm ra bởi tâm thất trong một thời gian nhất định, được quyết định bởi sức co bóp của cơ tim, tiền gánh và hậu gánh. Cung lượng tim được cấu thành bởi thể tích nhát bóp và tần số tim. Trong đó, thể tích nhát bóp được ước tính bằng cách đo đường kính vòng van ĐMP và van ĐMC trên siêu âm 2D nhân với tích phân vận tốc dòng máu (Velocity Time Integral -VTI) qua hai van trên siêu âm Doppler xung ở mặt cắt trực ngắn ngang van ĐMC (hình 1.22) và ở mặt cắt 5 buồng từ mỏm (hình 1.23). Từ đó, cung lượng tim được tính bằng $3,14 * (\text{đường kính vòng van}/2)^2$

* VTI * tần số tim. Bình thường cung lượng thất trái và phải tăng lên tối đa từ 2,4mL/phút và 1,8mL/phút ở 12 tuần đến 285mL/phút và 366mL/phút ở 34 tuần [74].



Hình 1.22. Ước tính VTI - ĐMP trên siêu âm Doppler xung [74]



Hình 1.23. Ước tính VTI - ĐMC trên siêu âm Doppler xung [74]

- ❖ Thời gian co đồng thể tích của thất trái và thất phải (Isovolumetric Contraction Time - IVCT-TT, IVCT-TP) và vận tốc cơ tim thì tâm thu (Systolic velocity -S')

IVCT là thời gian cần thiết để tâm thất tăng áp lực gần bằng áp lực động mạch hệ thống hay là thời gian gia tốc cơ tim, phản ánh chức năng tâm thu liên quan đến khả năng co bóp nội tại cơ tim. Tương tự IVRT, IVCT có thể đo trên kỹ thuật Doppler xung bằng cách xác định khoảng thời gian từ lúc đóng van động mạch tới khi mở van nhĩ thất (hình 1.24). Hoặc đo trên siêu âm Doppler mô cơ tim bằng cách xác định khoảng thời gian từ kết thúc chân sóng A' đến bắt đầu chân sóng S' (hình 1.25). Thời gian IVCT trung bình ở thai nhi bình thường là 28ms (22-33ms) [76].

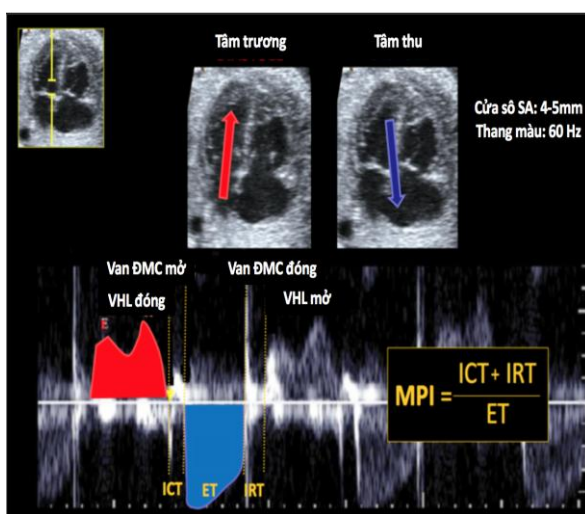
Vận tốc tâm thu cực đại tại vị trí vòng van nhĩ thất (S') đo trên siêu âm Doppler mô giống kỹ thuật đo sóng E', A' (hình 1.25), được sử dụng để đánh giá co bóp tâm thất theo trục dọc của cơ tim. Thông số này cũng phản ánh chức năng co bóp nội tại của cơ tim, rất ít phụ thuộc vào tiền gánh [69].

c. Đánh giá chức năng tim toàn bộ

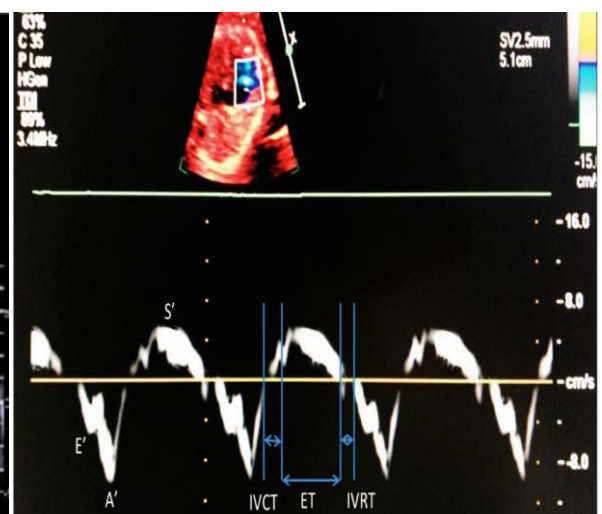
❖ *Chỉ số hiệu suất cơ tim (Myocardial Performance Index - MPI)*

MPI là chỉ số phản ánh cả chức năng tâm thu và tâm trương, độc lập với kích thước, hình học tâm thất và nhịp tim. Chỉ số này tính theo công thức: $MPI = (IVCT + IVRT)/ET$, với cách đo các khoảng thời gian IVCT, IVRT được trình bày ở trên, còn thời gian ET (Ejection Time) là thời gian tổng máu qua van động mạch có thể đo trên Doppler xung (hình 1.24), hay siêu âm Doppler mô cơ tim (hình 1.25) [77].

MPI thất trái của thai nhi tăng nhẹ trước tuần 19 do thời gian giãn đồng thể tích tăng, thời gian tổng máu giảm trong khi thời gian co đồng thể tích không thay đổi. Sau đó, MPI của cả hai tâm thất giảm dần trong thai kỳ và ổn định vào 3 tháng cuối, nhưng sẽ tăng thoáng qua ngay sau khi sinh rồi lại trở về mức trước đó. Giá trị bình thường của MPI của thất phải là $0,35 \pm 0,05$ tới $0,43 \pm 0,05$ và ở tâm thất trái là $0,35 \pm 0,03$ tới $0,40 \pm 0,05$ [78].



Hình 1.24. Đo IVCT, IVRT, tính MPI trên siêu âm Doppler xung [77].



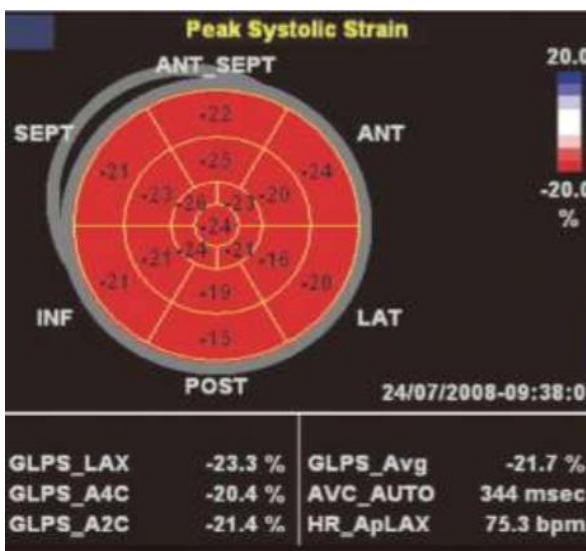
Hình 1.25. Đo IVCT, IVRT, tính MPI trên siêu âm Doppler mô [77].

❖ *Sức căng cơ tim và tỷ lệ sức căng (Global Longitudinal Strain - GLS)*

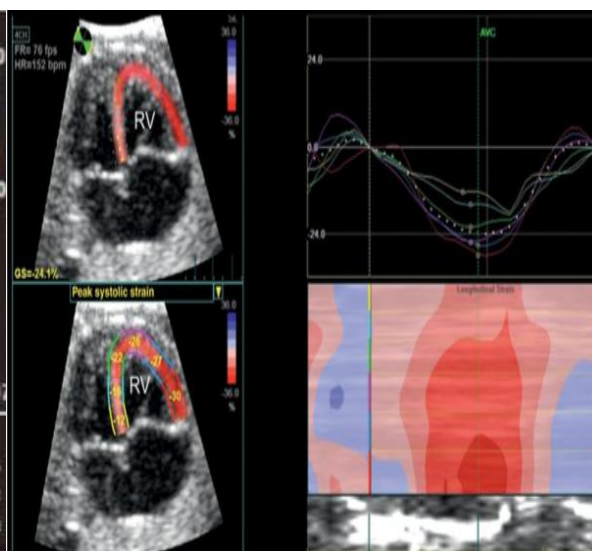
Sức căng và tỷ lệ sức căng cơ tim được định nghĩa là sự thay đổi độ dài cơ tim theo một hướng nhất định so với chiều dài cơ sở, phản ánh chức năng tâm thu toàn bộ và được đo bằng siêu âm Doppler mô cơ tim. Giá trị sức căng cơ tim bình thường phụ thuộc vào vị trí đo trên thành tim, loại máy siêu âm, phần mềm được sử dụng. Mặc dù, đây là thông số rất nhạy và có giá trị trong theo dõi lâu dài chức năng tim thai, nhưng kỹ thuật này mới được áp dụng trong nghiên cứu. Tăng sức căng tâm trương sớm và giảm sức căng tâm thu được chứng minh là biểu hiện sớm của RLCN tim ở thai nhi (hình 1.26) [79].

❖ *Siêu âm đánh dấu mô cơ tim (Speckle Tracking)*

Siêu âm đánh dấu mô cơ tim là một công cụ đánh giá chức năng tim mới nhất dựa trên việc theo dõi các đốm màu độ chói của cơ tim trong suốt chu chuyển tim. Siêu âm đánh dấu mô cơ tim là công nghệ dựa trên hình ảnh 2D ngoại tuyến để phân tích chuyển động cơ tim, cho phép đánh giá biến dạng cơ tim theo trục hình học ba chiều (chiều dọc, vòng tròn và bán kính) (hình 1.27). Đây là phương pháp có độ nhạy và độ tin cậy cao ở tim người lớn tuy nhiên còn đang được nghiên cứu trong lĩnh vực tim thai [80].



Hình 1.26. Siêu âm đánh giá sức căng cơ tim thai [79].



Hình 1.27. Siêu âm đánh dấu mô cơ tim thai [80].

1.2.2.3. Ưu điểm và hạn chế của siêu âm trong đánh giá chức năng tim thai

Ngoài SATT, cộng hưởng từ tim thai hay siêu âm Doppler mạch máu cũng có thể đánh giá chức năng tim thai. Mặc dù, cộng hưởng từ có thể đánh giá chức năng tim thai với độ chính xác cao nhưng đây là phương pháp đắt tiền, không phổ biến, tốn nhiều thời gian và chưa có giá trị tham chiếu. Còn siêu âm Doppler mạch máu tuy là phương pháp đơn giản, dễ thực hiện nhưng thường phát hiện suy tim giai đoạn muộn và không xác định được cơ chế suy tim thai. Trong khi đó, kỹ thuật SATT không chỉ đánh giá chức năng tim thai chính xác, từ giai đoạn sớm mà còn có thể khắc phục và bổ sung những hạn chế của các phương pháp trên [81].

Tuy vậy, việc thực hiện kỹ thuật SATT cũng thật sự khó khăn bởi nhiều yếu tố. *Thứ nhất* vị trí tim thai xa đầu dò, thai cử động nhanh và kích thước buồng tim nhỏ nhất là trong hai quý đầu của thai kỳ. *Thứ hai*, nhịp tim thai nhanh và thiếu hình ảnh điện tâm đồ ghi đồng thời. *Thứ ba*, trong thai kỳ cơ tim thai luôn có sự thay đổi và trưởng thành về “độ cứng” và khả năng co bóp nội tại của cơ tim cũng như điều kiện tải gánh của tim. Bên cạnh đó, sự chuyển động của thành tim thai nhất là VLT trong chu chuyển tim cũng khác với người lớn do áp lực bên thất phải cao hơn một chút so với thất trái. *Thứ tư*, hầu hết các kỹ thuật SATT bắt nguồn và phát triển từ siêu âm tim người lớn, trong khi, khảo sát xâm lấn tuần hoàn thai nhi là không khả thi mà phải dựa trên nghiên cứu thực nghiệm. Do đó, giá trị tham chiếu bình thường và cách diễn giải về chức năng tim thai còn bị hạn chế bởi các bằng chứng lâm sàng và phương pháp luận [82].

Với những hạn chế và khó khăn trên, SATT cần được thực hiện cẩn thận, tỉ mỉ và phải hiệu chỉnh theo tuổi thai cũng như phương pháp đo. Mặc dù vậy, với sự phát triển không ngừng của công nghệ mới, SATT ngày càng được khẳng định là một công cụ hữu ích trong đánh giá chức năng tim thai ngay từ giai đoạn sớm của thai kỳ [78].

1.3. Tình hình nghiên cứu về phì đại cơ tim và rối loạn chức năng tim của thai nhi do mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ và các vấn đề còn bỏ ngỏ.

Trên thế giới, phì đại cơ tim thai được ghi nhận lần đầu tiên vào năm 1937 ở một trẻ sơ sinh của bà mẹ bị ĐTĐ bởi Maron và cs [83], một tình trạng bệnh lý mà trước đây thường bị gộp chung vào nhóm bệnh cơ tim phì đại do di truyền. Đến năm 1976, Gutgesell và cs [84] đã mô tả tổn thương chi tiết của bệnh lý này ở 3 trẻ sơ sinh của các bà mẹ bị ĐTĐ có biểu hiện suy tim sung huyết do PĐCT bất đối xứng gây tắc nghẽn đường ra thất trái. Tuy nhiên tại thời điểm này người ta chưa rõ về lý do khởi phát của một tổn thương như vậy cũng như ảnh hưởng của nó lên tuần hoàn thai nhi. Cho đến năm 1982, Leslie và cs [85] đã chứng minh mối liên quan giữa PĐCT của thai nhi và tình trạng tăng glucose máu của mẹ với sự xuất hiện sớm ở tuần 25 và có thể gây rối loạn tuần hoàn thai nhi. Mặc dù vậy, các nghiên cứu trước những năm 1990 thường có tính chất từng ca riêng lẻ, chưa hệ thống và chưa thấy rõ được tỷ lệ cũng như đặc điểm riêng biệt của nhóm bệnh lý này.

Từ năm 1992, cùng với sự phát triển mạnh mẽ của lĩnh vực siêu âm tim nói chung và siêu âm tim thai nói riêng, nhiều nghiên cứu của các tác giả như Veille JC và cs (1992)[5], Jyotsna A. Gandhi và cs (1995) [45], Zielinsky P và cs (2004) [46], Garcia-Flores J và cs (2011) [11], Avisia Tabib và cs (2013) [47], Carolina Rossi Palmieri và cs (2017) [48] và gần đây là nghiên cứu của nghiên cứu của Pinar Dervisoglu và cs (2018) [49] đã lần lượt đưa ra các tỷ lệ, đặc điểm PĐCT và RLCN tim ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ. Một số nghiên cứu đã bắt đầu chứng minh mối liên quan giữa biến chứng trên với các thể ĐTĐ trong thai kỳ, mức độ tăng glucose máu mẹ, các biến cố lâm sàng của em bé sau sinh và vai trò của kiểm soát glucose máu mẹ trong hạn chế bệnh lý này ở thai nhi. Tuy nhiên, các nghiên cứu này chủ yếu là nghiên cứu hồi cứu.

Khoảng 10 năm gần đây, nhiều tác giả đã tập trung vào nghiên cứu sự tồn tại của tình trạng PĐCT ở trẻ sơ sinh và những ảnh hưởng của nó. Kết quả nghiên cứu của các tác giả Nort N và cs (2007) [6], McMahon JN và cs (1990) [7] cho thấy tỷ lệ bệnh lý này ở trẻ sơ sinh dao động từ 13% đến 59%. Bên cạnh đó, các tác giả Zielinsky P và cs (2004) [46], Garcia-Flores J và cs (2011) [11] và Chu Chen và cs (2012) [86] cho rằng bên cạnh PĐCT ở trẻ sơ sinh thì RLCN tâm trương cũng thường gặp, một số ít có RLCN tâm thu.

Từ năm 2013, với sự gia tăng của nghiên cứu thực nghiệm của Han S-s và cs [32] trên chuột về cơ chế bệnh sinh của PĐCT và RLCN tim ở thai nhi do tình trạng tăng glucose máu của mẹ trong thai kỳ gây ra, đã thúc đẩy thêm các nghiên cứu lâm sàng về RLCN tâm trương ở những thai nhi này, cũng như khả năng tiên lượng các biến cố sau sinh ở nhóm bệnh lý này ngay từ thời điểm trong thai kỳ. Nghiên cứu của Borat và cs (2014) [56], Cem Yasar Sanhal và cs (2016) [57] cho thấy chỉ số hiệu suất cơ tim (MPI) có thể dự đoán kết cục bất lợi sau sinh của nhóm thai nhi này với độ nhạy và độ đặc hiệu khá tốt.

Bên cạnh tăng glucose máu, để giải thích cho một số trường hợp dù glucose máu của mẹ không quá cao nhưng con vẫn bị PĐCT, một vài nghiên cứu đã đề cập đến vai trò của các yếu tố tăng trưởng (IGF) trong cơ chế bệnh sinh gây PĐCT ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ. Thử nghiệm của tác giả M.C Delaughter năm 1999 xác định ảnh hưởng của IGF-1 đến bệnh PĐCT và chức năng tim thai bằng cách tiêm thêm một lượng IGF-1 cho những con chuột biến đổi gen, kết quả cho thấy nồng độ IGF-1 tăng làm tim của chuột thực nghiệm biến đổi gen to hơn so với bình thường (13 x 9,2mm so với 9,9 x 6,3mm). Bên cạnh đó, IGF-1 còn làm giảm chức năng tâm trương và tâm thu của chuột. Kết quả nghiên cứu lâm sàng của Anna B. Gonzalez vs cs (2014) [87] thấy rằng, nồng độ IGF-1 trong máu cuống rốn của thai nhi có

mối tương quan đồng biến với độ dày thành tim thai với hệ số tương quan là 0,735.

Ngoài ra, một số tác giả Denedy, M.C et al (2012) [88], W. Todd Cade và cs (2017) [12] còn đề cập đến sự tác động của béo phì và tình trạng tăng cân quá nhiều trong thai kỳ đến biểu hiện lâm sàng bất lợi sau sinh của thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá sự tác động của các yếu tố trên lên tình trạng PĐCT và RLCN tim của thai nhi hay ảnh hưởng của PĐCT lên biểu hiện lâm sàng của em bé sau sinh.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về SATT còn hết sức mới mẻ, nhất là đánh giá chức năng tim thai. Thực tế, từ trước đến nay, các Bác sỹ Sản khoa mới tập trung đánh giá chức năng tim thai dựa vào các chỉ số Doppler tĩnh mạch rốn, động mạch rốn, động mạch não giữa. Nhưng các chỉ số này thay đổi rất nhiều theo tiền gánh và thường biến đổi ở giai đoạn muộn, tim thai đã suy nặng với tỷ lệ tử vong rất cao. Mặt khác, kỹ thuật SATT ở nước ta mới tập trung vào sàng lọc, chẩn đoán các dị tật bẩm sinh và rối loạn nhịp tim thai, còn chưa thật sự chú trọng vào đánh giá chức năng tim. Cho đến nay, công trình nghiên cứu về SATT lớn nhất của nước ta là của tác giả Lê Kim Tuyền (2014) về vai trò của SATT trong chẩn đoán bệnh tim bẩm sinh trước sinh trên 3910 thai phụ [89]. Bên cạnh đó là 02 công trình nghiên cứu về SATT khác do tác giả trên và các đồng nghiệp trong nước thực hiện từ năm 2007 đến 2013, bao gồm: 01 đề tài cấp bộ về “Khảo sát tần suất dị tật tim thai nhi ở các bà mẹ tuổi thai từ 16-28 tuần thời gian từ 5/2007-5/2010” [90], 01 bài báo chuyên ngành “Nghiên cứu chỉ số siêu âm tim thai bình thường ở 3 tháng giữa thai kỳ tại Viện Tim Thành phố Hồ Chí Minh” [91].

Trong bối cảnh tỷ lệ mắc ĐTĐ trong thai kỳ ở nước ta ngày càng tăng, nhiều nghiên cứu của các tác giả Nguyễn, T.K.C và cs (2000) [21], Tạ Văn Bình và cs (2004) [22], Ngô Thị Kim Phụng và Tô Thị Minh Nguyệt (2008)

[23] đã xác định tỷ lệ biến cố chu sinh của thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ cũng như mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong chu sinh, ngạt sơ sinh (thông qua thang điểm Apgar) với mức độ tăng glucose máu của mẹ. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá về một biến chứng rất hay gặp ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ đó là PĐCT và RLCN tim thai.

Tại khoa Nội tiết - Đái tháo đường của Bệnh viện Bạch Mai luôn có khoảng 10% bệnh nhân nội trú mắc ĐTĐ trong thai kỳ (10 bệnh nhân) và mỗi ngày phòng khám tư vấn ĐTĐ thai kỳ của khoa có 15 - 20 bệnh nhân ĐTĐ đến khám. Việc sàng lọc ĐTĐ thai kỳ được áp dụng thường quy ngay lần khám thai đầu tiên cho phụ nữ có nguy cơ cao như đã từng bị ĐTĐ thai kỳ, tiền sử đẻ con to ($> 4000g$), gia đình có người bị ĐTĐ, thừa cân béo phì, tuổi trên 25 và với thai phụ nguy cơ trung bình ở tuần 24-28. Tại đây, luôn có sự phối hợp chặt chẽ giữa chuyên khoa Nội tiết và Sản khoa trong quản lý thai sản cho những thai phụ trên nên tỷ lệ biến chứng nặng ở thai nhi và thai phụ bị ĐTĐ trong thai kỳ tương đối thấp, tuy nhiên vẫn còn một tỷ lệ đáng kể thai nhi có một số biểu hiện lâm sàng bất lợi ngay sau sinh. Vậy, liệu có sự liên quan giữa các biến cố đó với tình trạng PĐCT ở những thai nhi này hay không vì biến chứng PĐCT ở thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ cũng chưa hề được đánh giá tại Việt Nam nói chung và tại Bệnh viện Bạch Mai nói riêng.

Trong vòng 5 năm trở lại đây, tại Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai, kỹ thuật SATT đã được áp dụng trong sàng lọc dị tật bẩm sinh và đánh giá chức năng tim thai nhất là giai đoạn sớm và đã bước đầu thu được những kết quả nhất định. Vì vậy, với ưu thế là Bác sỹ chuyên khoa Tim mạch, được làm việc và nghiên cứu trong môi trường phối hợp đa chuyên khoa, với sự đầu tư và phát triển công nghệ mạnh mẽ của một bệnh viện hàng đầu của cả nước, chúng tôi đã mạnh dạn thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ,

đặc điểm PĐCT và biểu hiện RLCN tim ở thai nhi của thai phụ bị ĐTĐ được khám và quản lý tại Bệnh viện Bạch Mai, cũng như mong muốn tìm hiểu mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ và con đến tình trạng PĐCT thai mà chưa được đánh giá trong các nghiên cứu trước đây như:

- Vai trò của các yếu tố kết hợp với tăng glucose máu mẹ lên biến chứng PĐCT thai như tình trạng béo phì trước mang thai, tăng cân quá mức trong thai kỳ hay thai to hơn so với tuổi thai.
- Nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc theo thời gian nhằm đánh giá mối liên quan giữa tình trạng PĐCT này với một số biểu hiện lâm sàng bất lợi của em sau ngay sau sinh, điều mà trước đây mới được đánh giá bởi các nghiên cứu hồi cứu.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những thai phụ đến khám và điều trị tại khoa Nội tiết, khoa Sản - Bệnh viện Bạch Mai có đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nhóm nghiên cứu

a. Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm nghiên cứu:

- Thai phụ lớn hơn hoặc bằng 18 tuổi tại thời điểm nghiên cứu,
- Đơn thai,
- Thai tự nhiên,
- Thai từ 28 tuần trở lên (được xác định bằng ngày đầu của kỳ kinh cuối hoặc theo kết quả siêu âm thai 3 tháng đầu),
- Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu.

b. Tiêu chuẩn loại trừ của nhóm nghiên cứu

❖ Về phía mẹ:

- Đang mắc các bệnh có ảnh hưởng đến chuyển hoá glucose, bệnh cấp và mạn tính: Basedow, suy giáp, Cushing, suy gan, suy thận, nhiễm khuẩn, lao phổi, tăng huyết áp, Thalassemia, bệnh tim mạch.
- Đang sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hoá glucose hoặc có ảnh hưởng đến chức năng tim thai nhi như: Corticoid, Salbutamol, chẹn β giao cảm, hoặc mới tiêm thuốc trưởng thành phổi trong vòng 1 tuần.
- Mẹ mang thai bằng các phương pháp can thiệp như thụ tinh trong ống nghiệm, bơm tinh trùng vào buồng tử cung...

❖ Về phía tim thai có các bất thường:

- Có xét nghiệm sàng lọc cơ bản trước sinh (khoảng sáng sau gáy hoặc Double test hoặc Triple test) có nguy cơ trung bình hoặc cao.
- Đang bị rối loạn nhịp tim.
- Bị bệnh tim bất thường cấu trúc: tim bẩm sinh, u tim, bệnh cơ tim giãn.
- Thai lưu tại thời điểm nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn phân loại nhóm bệnh và nhóm chứng

Từ những thai phụ và thai nhi được chọn vào nghiên cứu, dựa theo tiêu chuẩn phân nhóm, để chia thành 2 nhóm bệnh và nhóm chứng:

a. Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh:

- Thai phụ được chẩn đoán ĐTĐ trong thai kỳ theo tiêu chuẩn của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (American Diabetes Association - ADA) năm 2017, gồm: ĐTĐ thai kỳ và ĐTĐ mang thai [16].
- Loại trừ những thai nhi bị bệnh cơ tim phì đại do nguyên nhân khác (ngoài nguyên nhân do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ theo sơ đồ 2.2).

b. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng:

- Về thai phụ: thỏa mãn tiêu chuẩn sau:
 - + Khỏe mạnh,
 - + Có BMI trước mang thai và mức tăng cân trong thai kỳ bình thường,
 - + Được loại trừ ĐTĐ thai kỳ bằng nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống ở tuần thai 28 tại khoa Nội tiết Bệnh viện Bạch Mai cho kết quả bình thường.
- Về thai nhi: là con của thai phụ nhóm chứng, thỏa mãn thêm tiêu chuẩn sau:
 - + Thai nhi khỏe mạnh, thai có cân nặng bình thường theo tuần thai [92].
 - + Sinh đủ tháng trở lên (tức là từ sau tuần 37 trở đi) [93].
 - + Trọng lượng lúc sinh bình thường (tức là từ 2500 đến 4000) [94].
 - + Được khám sàng lọc sau sinh về mặt tim mạch bình thường.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả theo dõi dọc có đối chứng.

2.2.2. **Cỡ mẫu và cách chọn mẫu nghiên cứu:**

❖ **Cỡ mẫu:** được tính theo công thức tìm tỷ lệ mắc: $N = Z_{1-\alpha/2}^2 * p*(1-p)/d^2$

Với: N: số bệnh nhân nhóm bệnh cần lấy.

$\alpha = 0,05$ xác suất sai lầm loại I, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, d: 0,05 (sai số)

$p = 0,33$ (là tỷ lệ thai nhi bị PĐCT trong các nghiên cứu trước đó) [95].

=> Cỡ mẫu nghiên cứu có tối thiểu 120 thai phụ bị ĐTĐ trong thai kỳ.

- ❖ *Phương pháp chọn mẫu:* nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, tức là chúng tôi lấy vào nghiên cứu những thai phụ đến khám và điều trị tại khoa Nội tiết - Đái Tháo Đường và khoa Sản - Bệnh viện Bạch Mai vào 1 hoặc 2 buổi bất kỳ trong tuần từ tháng 1/2017 đến tháng 1/2019 mà thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nhóm nghiên cứu. Từ đó, căn cứ vào tiêu chuẩn phân loại của nhóm bệnh và nhóm chứng, chúng tôi chọn tối thiểu 120 đối tượng nhóm ĐTĐ và tối thiểu 120 đối tượng nhóm chứng (theo tỷ lệ bệnh : chứng tối thiểu là 1:1).

2.2.3. Thời gian, địa điểm, người thực hiện và phương tiện nghiên cứu.

- *Thời gian nghiên cứu:* từ 1/2017 đến 1/2019.
- *Địa điểm chọn mẫu:* khoa Nội tiết - ĐTĐ, khoa Sản - Bệnh viện Bạch Mai.
- *Người thực hiện:* nghiên cứu có sự tham gia của Bác sỹ khoa Nội tiết và Bác sỹ Viện Tim mạch - Bệnh viện Bạch Mai:
 - + 01 Bác sỹ Nội tiết sàng lọc bệnh nhân đủ tiêu chuẩn cho vào nghiên cứu
 - + 01 Bác sỹ Tim mạch có chứng chỉ và được đào tạo nâng cao về SATT tiến hành siêu âm tại phòng Siêu âm Viện Tim mạch. Bác sỹ này sẽ được “làm mù” về thông tin bệnh lý của bệnh nhân (chỉ được cung cấp thông tin về tuổi mẹ và tuổi thai) để đảm bảo tính khách quan của kết quả SATT. Các phép đo được thực hiện theo một quy trình SATT thống nhất (phần 2.2.5), kết quả lưu trên đĩa CD, sau đó được đọc kết quả bởi 2 Bác sỹ siêu âm tim để hạn chế các lỗi liên quan đến đo đạc.
- *Phương tiện nghiên cứu:*
 - + Siêu âm tim thai được thực hiện trên 01 máy siêu âm Alphiniti 50G, hãng Philips, đầu dò có tần số 4-8MHz, kết quả lưu trên đĩa CD.
 - + Thông tin của thai phụ và thai nhi được thu thập từ bệnh án của khoa Nội tiết, khoa Sản và hỏi bệnh theo 01 mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

2.2.4. Biến số nghiên cứu: gồm biến số về đặc tính thai phụ và thai nhi

2.2.4.1. Biến số về đặc tính thai phụ:

a. Biến số chung:

- Tuổi mẹ: biến liên tục.
- Một số yếu tố nguy cơ mắc ĐTĐ thai kỳ [96]: biến nhị phân (có/không)
 - + Tuổi ≥ 25
 - + Tiền sử sảy thai/lưu
 - + Tiền sử đẻ non
 - + Tiền sử sinh con to $\geq 4000g$.
 - + Tiền sử gia đình trực hệ có người mắc bệnh ĐTĐ
- Tiền sử chẩn đoán ĐTĐ: biến nhị phân (có/không)
 - + Tiền sử chẩn đoán ĐTĐ thai kỳ hoặc rối loạn dung nạp glucose trong lần mang thai trước.
 - + Tiền sử chẩn đoán ĐTĐ mang thai
- Chỉ số BMI trước mang thai (biến liên tục)
- Cân nặng tăng trong thai kỳ tính đến thời điểm nghiên cứu (biến liên tục)
- Cận lâm sàng:
 - + Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống: biến nhị phân (dương tính/bình thường)
 - + Xét nghiệm: HbA1C, hemoglobin, cholesterol, triglycerid (biến liên tục)

b. Biến số bổ sung ở nhóm bệnh: điều chỉnh chế độ ăn hay tiêm insulin (biến nhị phân)

2.2.4.2. Biến số về đặc tính của thai nhi

a. Biến số lâm sàng trước sinh

- Tuổi thai (tuần): biến liên tục
- Cân nặng thai (gam): biến số liên tục

b. Biến số trên siêu âm tim thai (biến liên tục): theo khuyến cáo của của Hội siêu âm Tim Hoa kỳ về đánh giá bề dày thành tim và chức năng tim thai [15].

- Tần số tim thai (lần/phút)
- Bề dày thành tim thì tâm thu và tâm trương của thành bên thất phải (TBTP), thành sau thất trái (TSTT), vách liên thất (VLT) (mm)
- Một số thông số đánh giá chức năng tâm thu:
 - + Tích phân vận tốc dòng chảy theo thời gian qua van ĐMC (VTI-ĐMC) và qua van ĐMP (VTI-ĐMP) (cm)
 - + Vận tốc mô cơ tim tại vị trí vòng van hai lá phía vách liên thất (S'-VVHL) và tại vị trí vòng van ba lá phía thành bên thất phải (S'-VVBL)
 - + Thời gian co đồng thể tích của thất trái (IVCT-TT), thất phải (IVCT-TP)
 - + Phân số co rút sợi cơ thất trái (FS-thất trái) (%)
- Một số thông số đánh giá chức năng tâm trương:
 - + Tỷ lệ vận tốc dòng chảy qua van hai lá (E/A-VHL), van ba lá (E/A-VBL).
 - + Tỷ lệ vận tốc mô cơ tim tại vòng van hai lá (E'/A'-VVHL), tại vòng van ba lá (E'/A'-VVBL).
 - + Thời gian giãn đồng thể tích của thất trái (IVRT-TT), thất phải (IVRT-TP).
- Thông số đánh giá chức năng tim toàn bộ:
 - + Chỉ số hiệu suất cơ tim của thất trái (MPI-TT), của thất phải (MPI-TP).

c. Một số biến số lâm sàng sau sinh

- Tuần thai lúc sinh (biến liên tục).
- Phương pháp sinh mổ lấy thai do suy thai (biến nhị phân).
- Tình trạng tử vong chu sinh (biến nhị phân).
- Điểm Apgar phút thứ 1 (biến liên tục).
- Cân nặng lúc sinh (biến liên tục).

2.2.5. Quy trình siêu âm đánh giá bề dày thành tim và chức năng tim thai

Thai phụ nằm ngửa, đầu hơi cao, hai chân duỗi thẳng, hai tay xuôi. Bộc lộ toàn bộ bụng và vùng trên khớp mu. Phần da tiếp xúc với đầu dò siêu âm được bôi gel dẫn sóng siêu âm. Máy siêu âm và người làm siêu âm ở phía phải của thai phụ, cách cầm đầu dò siêu âm như kính hiển vi. Kỹ thuật SATT thực hiện dựa trên khuyến cáo của Hội siêu âm Tim Hoa kỳ [15].

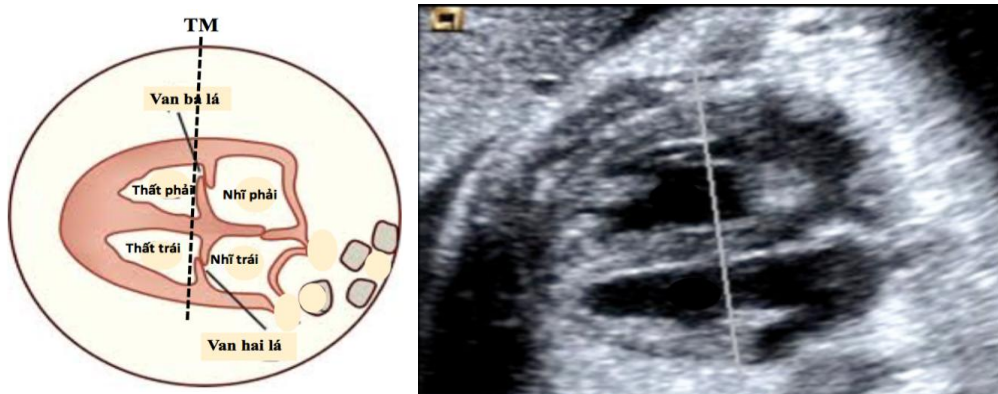
Quy trình SATT đánh giá bề dày thành tim và chức năng tim thai gồm 4 bước:

❖ **Bước 1. Đo bề dày các thành tim và tính phân số co rút cơ tim (FS)**

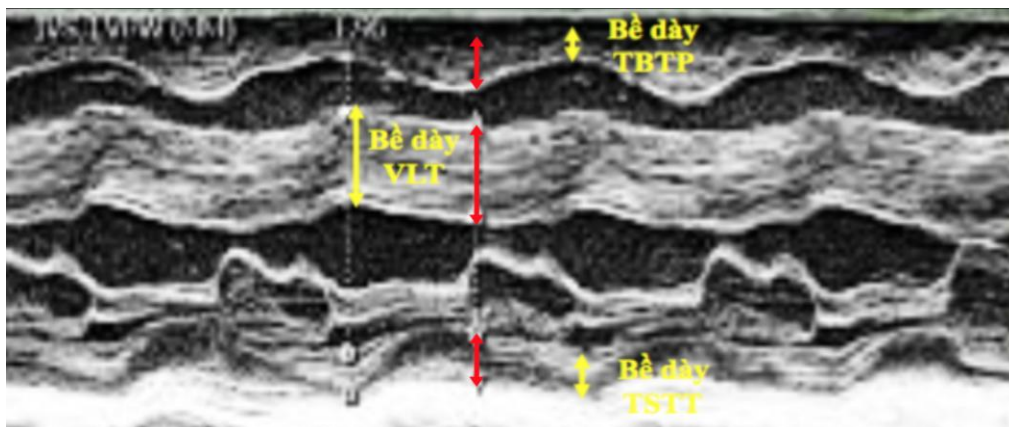
– *Kỹ thuật:* Đo trên siêu âm một bình diện (TM) ở mặt cắt 4 buồng nằm ngang với tia siêu âm vuông góc với VLT, đường TM qua bờ tự do của van nhĩ thất (hình 2.1). Do trong SATT không có hình ảnh ĐTĐ nên xác định thời kỳ tâm thu và tâm trương nên dựa trên tương đương cơ học đóng mở van nhĩ thất: thời kỳ cuối tâm thu (van nhĩ thất bắt đầu mở) và cuối tâm trương (van nhĩ thất bắt đầu đóng) (hình 2.2, hình 2.3).

– *Xác định:*

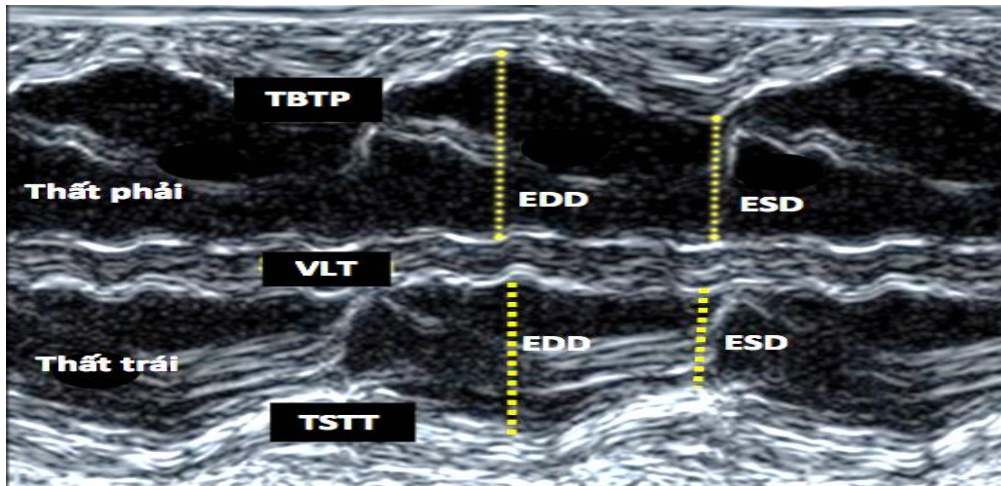
- + Bề dày TBTP, TSTT, VLT thì tâm thu (màu đỏ) khi van nhĩ thất bắt đầu mở và tâm trương (màu vàng) khi van nhĩ thất bắt đầu đóng (hình 2.2.)
- + Đường kính buồng thất trái tâm trương (EDD), tâm thu (ESD) (hình 2.3)
- + Tính phân số rút ngắn sợi cơ thất trái (FS)= $(EDD-ESD)/EDD*100$



Hình 2.1. Vị trí siêu âm TM ngang qua 2 buồng tâm thất [71]



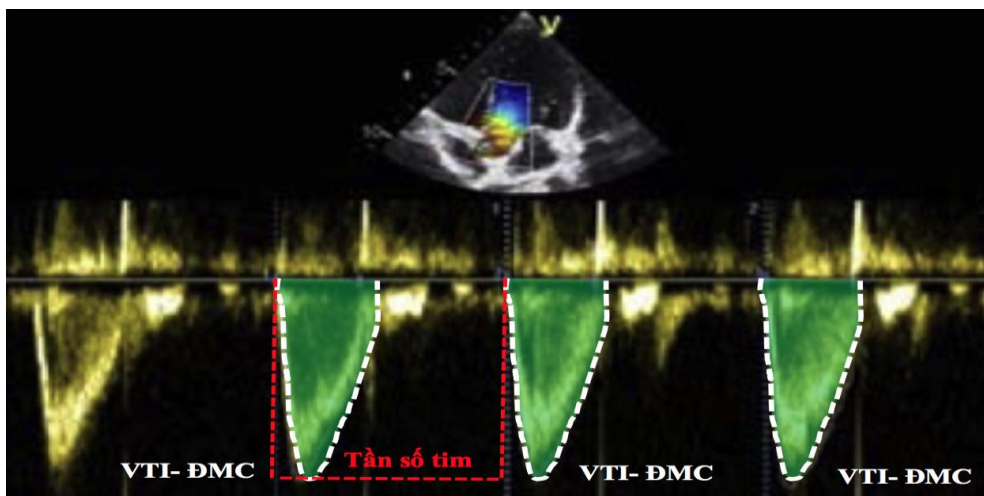
Hình 2.2. Đo bề dày từng thành tim thay trên siêu âm TM [71]



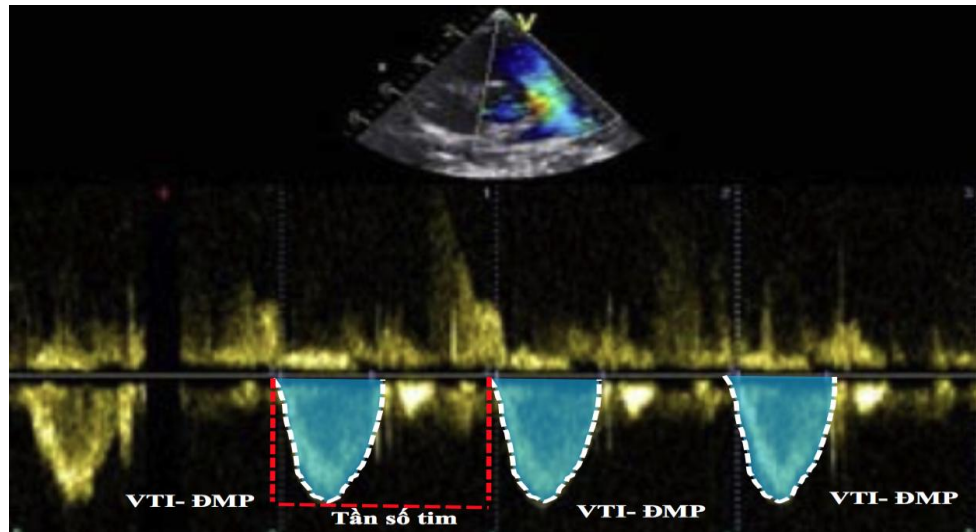
Hình 2.3. Đo đường kính các buồng tim thai trên siêu âm TM (tính FS) [71]

❖ **Bước 2: Đo VTI qua van ĐMC và van ĐMP và tần số tim thai**

- *Kỹ thuật:* Đặt con trở Doppler xung tại vị trí van ĐMC và van ĐMP ở mặt cắt 5 buồng từ mỏm và mặt cắt trực ngang van ĐMC khi đó ĐMC và ĐMP song song với chùm siêu âm, để hộp thể tích khoảng 2mm.
- *Xác định:*
 - + VTI qua van ĐMC (hình 2.4) và VTI van ĐMP (hình 2.5). Phép đo được thực hiện 3 lần và lấy giá trị trung bình.
 - + Tần số tim thai: Đo từ bắt đầu chân của sóng tâm thu này đến bắt đầu chân của sóng tâm thu kế tiếp.



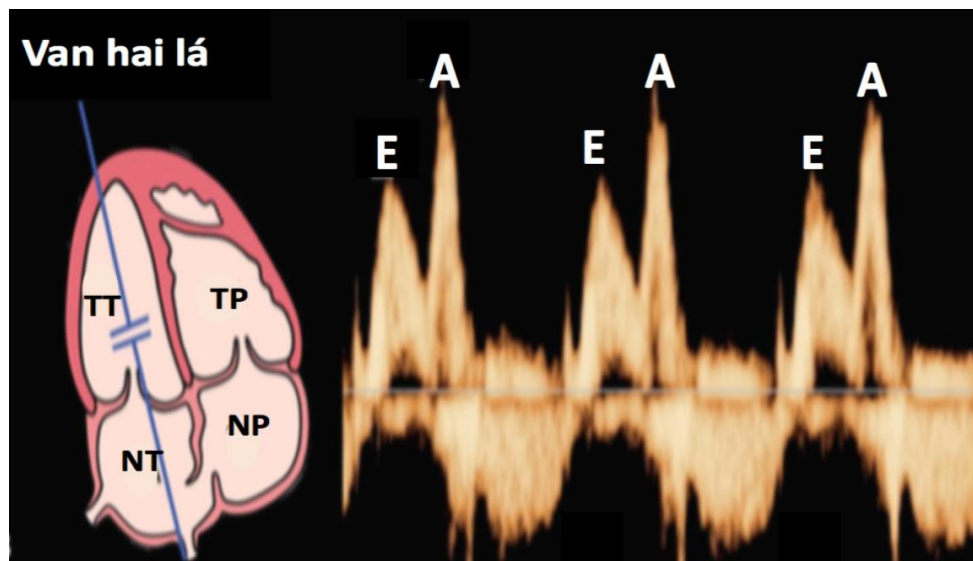
Hình 2.4. Đo VTI qua van ĐMC trên siêu âm Doppler thường quy [74]



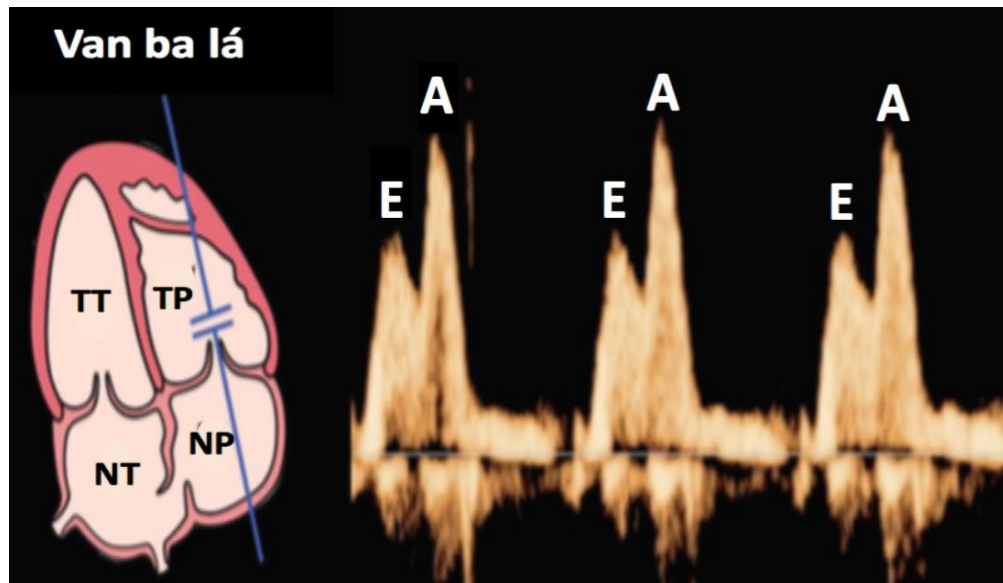
Hình 2.5. Đo VTI qua van ĐMP trên siêu âm Doppler thường quy [74]

❖ **Bước 3:** Đo vận tốc sóng E, sóng A, tỷ lệ E/A qua VHL và VBL

- *Kỹ thuật:* Đo trên siêu âm Doppler thường quy ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm, cửa sổ siêu âm đặt ở bờ tự do của van 2 lá và 3 lá phía buồng thất với hộp thể tích khoảng 2 mm.
- *Xác định:* Vận tốc sóng E, sóng A, tỷ lệ E/A qua VHL (hình 2.6) và VBL (hình 2.7). Phép đo được thực hiện 3 lần và lấy giá trị trung bình.



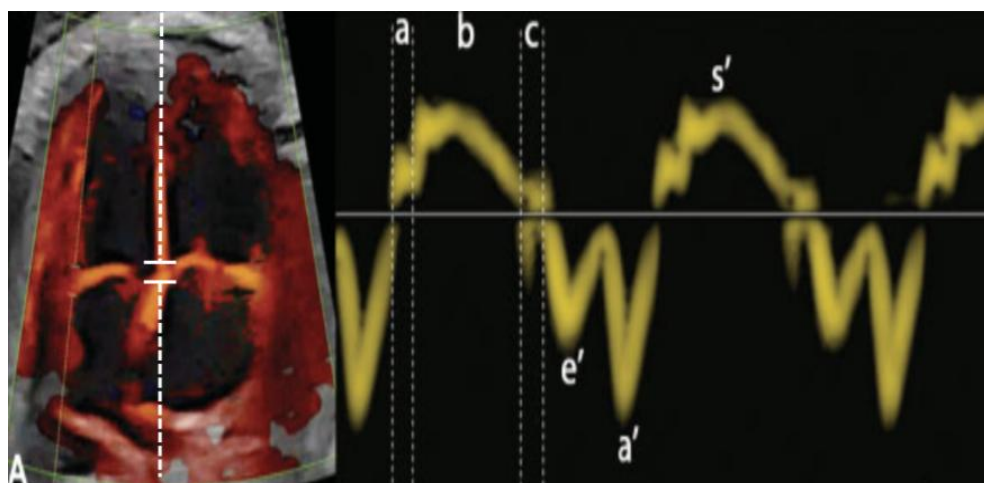
Hình 2.6. Đo vận tốc sóng E, A- VHL trên siêu âm Doppler thường quy [69].



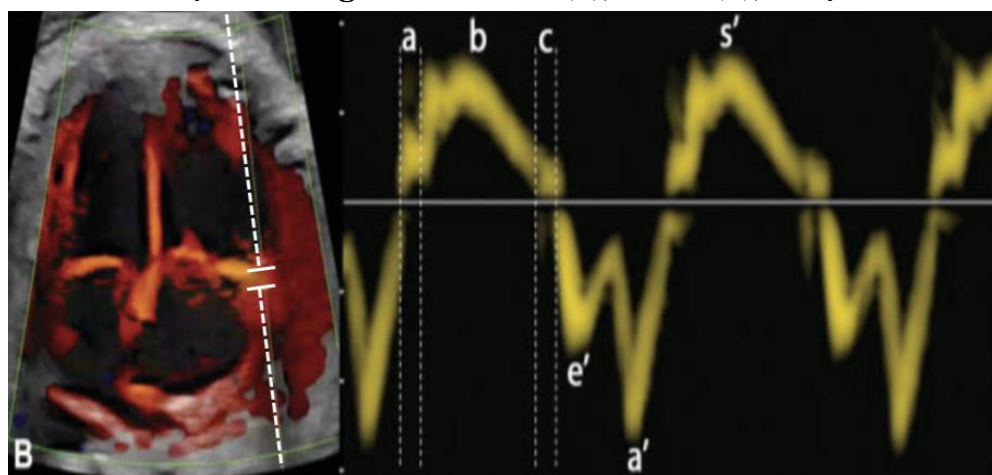
Hình 2.7. Đo vận tốc sóng E, A-VBL trên siêu âm Doppler thường quy [69].

- ❖ **Bước 4:** Đo vận tốc sóng A', E', tỷ lệ E'/A' tại VVHL và VVBL; thời gian IVCT, IVRT, tính chỉ số MPI trên siêu âm Doppler mô.
 - *Kỹ thuật:* Đo trên siêu âm Doppler mô, đặt cửa sổ Doppler mô tại vị trí vòng van hai lá phía VLT (hình 2.8) hoặc tại vị trí vòng van ba lá phía TBTP (hình 2.9) sẽ thu được đồng thời sóng tâm thu (S'), sóng tâm trương (E', A') và thời gian IVCT (a), IVRT (b).
 - *Yêu cầu kỹ thuật:* Để chế độ lọc thấp, tốc độ quét cao 100cm/s, tần số sóng (Nyquist) điều chỉnh mức 0 - 30cm/giây, độ khuếch đại thấp (< 30), góc Doppler < 20° (không sử dụng chức năng hiệu chỉnh góc), và thể tích cửa sổ đo 2- 6mm, nhằm loại bỏ vận tốc cao của dòng máu và thu được vận tốc mô cơ tim. Phép đo được thực hiện 3 lần và lấy giá trị trung bình [69].
 - *Xác định:*
 - + Vận tốc sóng E', A', S', tỷ lệ E'/A', khoảng thời gian a, b, tại vị trí vòng van hai lá phía VLT (hình 2.8) và tại vị trí vòng van ba lá phía TBTP (hình 2.9).
 - + Tính chỉ số MPI của thất phải và thất trái theo công thức:

$$\text{MPI} = (\text{IVCT} + \text{IVRT}) / \text{ET} \text{ hay bằng } (a+c) / b.$$



Hình 2.8. Đo vận tốc sóng E', A', IVCT (a), IVRT (b), S' tại VVHL [69].



Hình 2.9. Đo vận tốc sóng E', A', IVCT (a), IVRT (b), S' tại VVBL [69].

2.2.6. Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

2.2.6.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTD trong thai kỳ theo ADA 2017 [16]

- ❖ Chẩn đoán ĐTD thai kỳ khi thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống tại khoa Nội tiết - Bệnh viện Bạch Mai cho kết quả dương tính:
 - Thai phụ được hướng dẫn chế độ ăn không hạn chế carbohydrate, đảm bảo lượng carbohydrate $\geq 150\text{g}/24$ giờ trong 3 ngày trước khi làm nghiệm pháp. Lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng, sau khi nhịn đói 8-12 giờ, xét nghiệm glucose máu lúc đói.
 - Thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống: cho thai phụ uống 75g glucose khan pha trong 250ml nước lọc trong 5 phút, sau đó xét nghiệm glucose máu sau 1 giờ và 2 giờ.

- Chẩn đoán ĐTĐ thai kỳ khi bất kỳ giá trị glucose máu nào sau đây vượt quá các giá trị giới hạn sau:
 - + Lúc đói: 92 mg/dL (5,1 mmol/L), hoặc
 - + Sau ăn 1 giờ: 180 mg/dL (10,0 mmol/L), hoặc
 - + Sau ăn 2 giờ: 153 mg/dL (8,5 mmol/L).
- ❖ Chẩn đoán ĐTĐ mang thai khi thai phụ đã được chẩn đoán ĐTĐ trước khi mang thai hoặc chẩn đoán trong lần mang thai này nếu có 1 trong những tiêu chuẩn sau theo ADA 2017: (1) glucose lúc đói $\geq 7,0$ mmol/l; hoặc (2) glucose sau ăn 2 giờ $\geq 11,1$ mmol/l; hoặc (3) glucose bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l.

2.2.6.2. Tiêu chuẩn phân loại lâm sàng và cận lâm sàng của mẹ

- ❖ Phân nhóm ĐTĐ theo HbA1C trên và dưới 6% (theo mục tiêu kiểm soát glucose ở phụ nữ mang thai của ADA 2017 [16] và theo chỉ định SATT cho thai phụ có HbA1C $\geq 6\%$ của Hội siêu âm tim Hoa kỳ [10]).
- ❖ Phân loại cân nặng của mẹ trước mang thai (theo BMI) và mức tăng cân trong thai kỳ (tại thời điểm nghiên cứu) theo WHO dành cho người Châu Á khu vực Thái Bình Dương [97], [98].

Bảng 2.1. Phân loại BMI trước mang thai và mức độ tăng cân trong thai kỳ

Phân loại cân nặng trước mang thai	BMI trước mang thai (kg/m ²)	Tổng cân nặng tăng trong thai kỳ đơn thai (kg)	Mức tăng cân trung bình/tuần thai trong quý 2 và quý 3 thai kỳ
Nhẹ cân	< 18,5	12,5 - 18	0,51 (0,44 - 0,58)
Bình thường	18,5 - 22,9	11,5 - 16	0,42 (0,35 - 0,50)
Thừa cân	23 - 24,9	7 - 11,5	0,28 (0,23 - 0,33)
Béo phì	≥ 25	5 - 9	0,22 (0,17 - 0,27)

- ❖ Phân loại rối loạn lipid máu theo Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ của Hội Nội tiết và ĐTĐ Việt Nam [99].

Bảng 2.2. Phân loại rối loạn lipid ở bệnh nhân ĐTĐ

Phân loại	Cholesterol toàn phần	Triglycerides
Bình thường	<200mg/dL(5,2mmol/l)	<200mg/dL(2,3mmol/l)
Tăng	≥200mg/dL(5,2mmol/l)	≥200mg/dL(2,3mmol/l)

- ❖ Phân loại thiếu máu ở phụ nữ mang thai theo WHO 2011 [100].

Bảng 2.3. Phân loại thiếu máu ở phụ nữ mang thai theo WHO 2011

Mức độ thiếu máu	Nồng độ hemoglobin máu (g/L)
Bình thường	≥11
Thiếu máu nhẹ	
Với quý 1 và quý 3	10,0 - 10,9
Với quý 2	10,0 - 10,5
Thiếu máu trung bình	7 - 9,9
Thiếu máu nặng	< 7

- ❖ Phân nhóm nguy cơ mắc ĐTĐ thai kỳ theo ADA 2017 [16].

Bảng 2.4. Phân nhóm nguy cơ mắc ĐTĐ thai kỳ theo ADA 2017

Phân loại nguy cơ	Các đặc điểm lâm sàng
Nguy cơ cao	Béo phì
	Tiền sử gia đình bị ĐTĐ
	Bị rối loạn dung nạp glucose trước đó
	Sinh con to trước đó
	Hiện có glucose trong nước tiểu
Nguy cơ trung bình	Không thuộc nhóm nguy cơ thấp hay cao
Nguy cơ thấp	< 25 tuổi
	Thuộc chủng tộc có nguy cơ thấp
	Không có tiền sử gia đình ĐTĐ
	Cân nặng trước khi mang thai bình thường
	Không có tiền sử bất thường về glucose máu
	Không có tiền sử bất thường về sản khoa

2.2.6.3. Tiêu chuẩn phân loại lâm sàng của thai nhi và em bé sau sinh

- ❖ Phân loại cân nặng thai nhi theo WHO [92]:
 - Thai to: khi trọng lượng thai nằm trên đường bách phân vị thứ 95th so với cùng tuần thai.
 - Thai đủ cân: khi trọng lượng thai nằm trong đường bách phân vị thứ 5 và 95th so với cùng tuần thai.
 - Thai nhẹ cân: khi trọng lượng thai nằm dưới đường bách phân vị thứ 5 so với cùng tuần thai.

- ❖ Thang điểm Apgar theo Phác đồ xử trí ngay sơ sinh - Bộ Y tế 2015[101]

Bảng 2.5. Thang điểm Apgar

Nội dung	2 điểm	1 điểm	0 điểm
Nhịp tim	> 100 lần/phút	<100 lần/phút	Không có
Hô hấp	Khóc to	Thở yếu, khóc yếu	Không thở
Trương lực cơ	++	+	Không
Phản xạ	++	+	Không
Màu da	Hồng toàn thân	Tím đầu chi, quanh môi	Tím tái toàn thân/trắng

Apgar <8: Trẻ ngạt, cần hồi sức Apgar ≥ 8: Trẻ không cần hồi sức

- ❖ Phân loại tuần thai lúc sinh theo WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health [93]:
 - Sinh non: khi tuần sinh từ 22 đến 36 tuần 6 ngày.
 - Sinh đủ tháng: khi tuần sinh từ 37 đến 41 tuần 6 ngày.
 - Sinh già tháng: khi tuần sinh từ trên 42 tuần.
- ❖ Phân loại cân nặng lúc sinh theo WHOSIS 2011[94]:
 - Trẻ thừa cân (con to): khi trọng lượng trẻ sinh ra nằm trên đường bách phân vị thứ 95th so với tuần thai lúc sinh hoặc trên 4000g.
 - Trẻ đủ cân: khi trọng lượng trẻ sinh ra nằm giữa đường bách phân vị thứ 5th -90th so với tuần thai lúc sinh hoặc từ 2500g - 4000g.
 - Trẻ nhẹ cân: khi trọng lượng trẻ sinh ra nằm dưới đường bách phân vị thứ 5th so với tuần thai lúc sinh hoặc dưới 2500g.

- ❖ Định nghĩa tử vong chu sinh: là chết bào thai > 1kg hoặc tuổi thai ước tính ≥ 28 tuần, hoặc chết sơ sinh sớm trong vòng 7 ngày sau đẻ theo Hướng dẫn Quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản năm 2017 [102].

2.2.6.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán phì đại cơ tim do mẹ bị ĐTD của thai nhi.

- Theo khuyến cáo của Trường bộ môn tim mạch Hoa Kỳ và Hội tim mạch Hoa kỳ về chẩn đoán bệnh PĐCT ở người lớn và trẻ em [44], các nghiên cứu về PĐCT ở thai nhi từ trước tới nay [11], [45], [46], [47], [48], [49] đều sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán thai nhi có PĐCT khi bề dày bất cứ thành tâm thất hay VLT vào cuối thì tâm trương đo trên siêu âm TM lớn hơn 2 lần độ lệch chuẩn (ĐLC) so với giá trị trung bình ở thai nhi bình thường có cùng tuần thai (là thai nhi thuộc nhóm chứng trong nghiên cứu).
- Phì đại cơ tim ở thai nhi do mẹ bị ĐTD trong thai kỳ được chẩn đoán dựa trên các đặc điểm riêng của bệnh, người mẹ được xác định bị ĐTD trong thai kỳ, được loại trừ bệnh cơ tim do nguyên nhân khác trong bào thai và tiếp tục chẩn đoán sau sinh để đảm bảo tình trạng PĐCT này không phải do các nguyên nhân khác theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch Hoa kỳ [44] và Hội Tim mạch Châu Âu [4] (theo sơ đồ chẩn đoán loại trừ 2.2).

2.2.6.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán giảm chức năng tim toàn bộ của thai nhi.

- Thai nhi bị giảm chức năng tim toàn bộ khi chỉ số MPI $\geq 0,43$ theo nghiên cứu của tác giả Meigham, V (2009) [103].

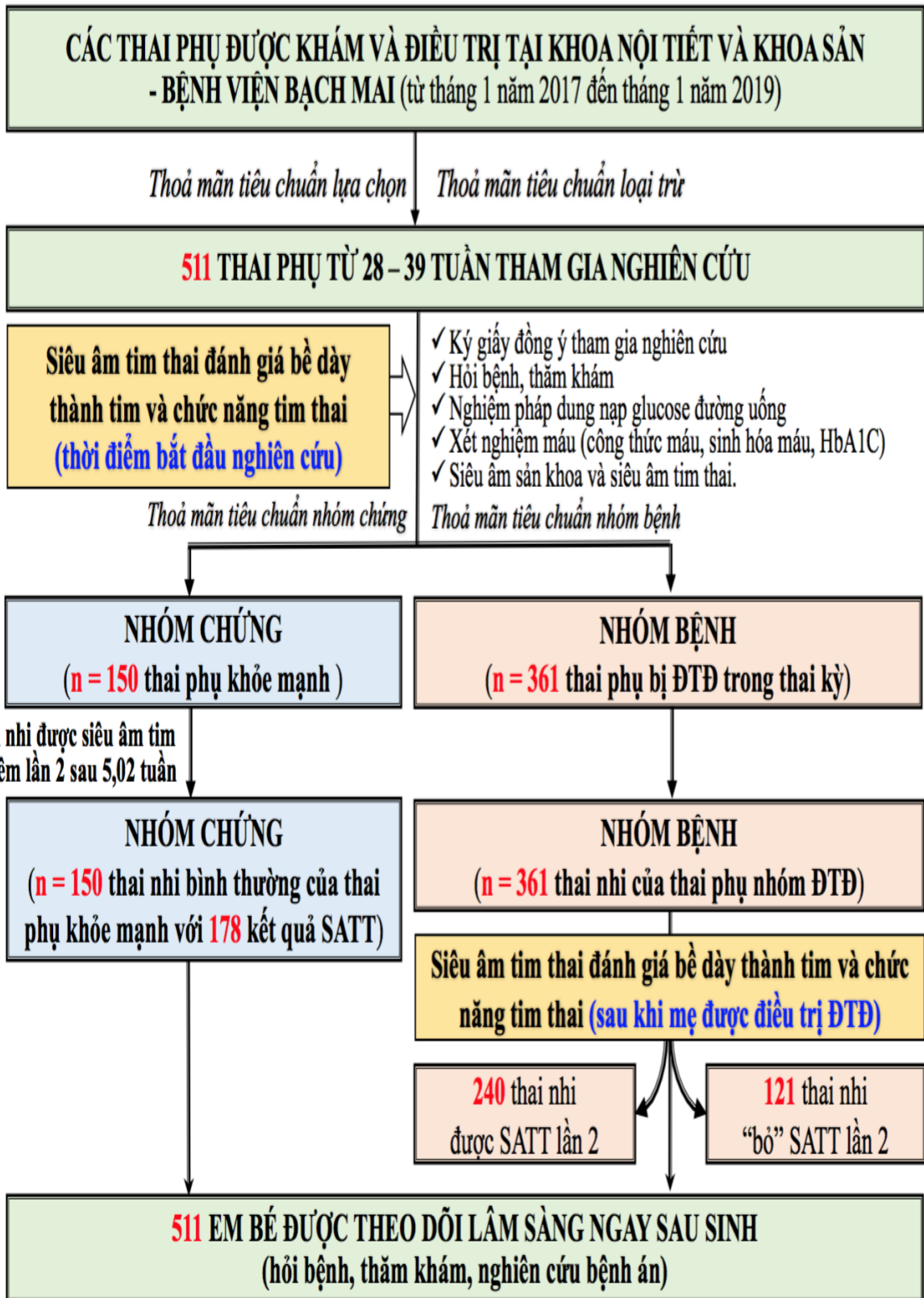
2.2.7. Thu thập và xử lý số liệu

- Số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục).
- Xử lý thống kê bằng phần mềm Stata 13.1.
- Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu bao gồm:
 - + Kiểm định tính chuẩn của số liệu (Skewness - Kurtosis).
 - + Tính tỷ lệ phần trăm xuất hiện tập hợp quan sát.
 - + Tính giá trị trung bình (cho biến số có phân bố chuẩn - có kí hiệu @), trung vị (cho biến số có phân bố không chuẩn - được biểu diễn mặc định và không có kí hiệu @) và độ lệch chuẩn cho các biến định lượng.

- + Kiểm định sự khác biệt giữa các trung vị, trung bình, tỷ lệ bằng các thuật toán phù hợp: phi tham số, ttest, khi bình phương (cho tần số mong đợi trên 5) và fisher'exact test (cho tần số mong đợi ≤ 5).
- + Tính hệ số tương quan (r) giữa các thông số phản ánh bề dày thành tim, chức năng tim với tuổi thai và cân nặng thai theo pearson với các biến định lượng phân bố chuẩn và theo spearman với biến định lượng phân bố không chuẩn:
 - $r < 0,3$: tương quan yếu
 - $r = 0,3 - 0,5$: tương quan trung bình
 - $r = 0,5 - 0,7$: tương quan chặt
 - $r > 0,7$: tương quan rất chặt
- + Tính tỷ số chênh (OR) để xác định mức độ tương quan giữa với tình trạng PDCT thai với cân nặng, HbA1C của mẹ và cân nặng, một số biểu hiện lâm sàng ngay sau sinh của thai.
- + Tính diện tích AUC của đường cong ROC để tìm ra thông số có giá trị dự báo khả năng mắc bệnh.
- + Trong các phép kiểm thống kê, ngưỡng có ý nghĩa được chọn là $p < 0,05$.

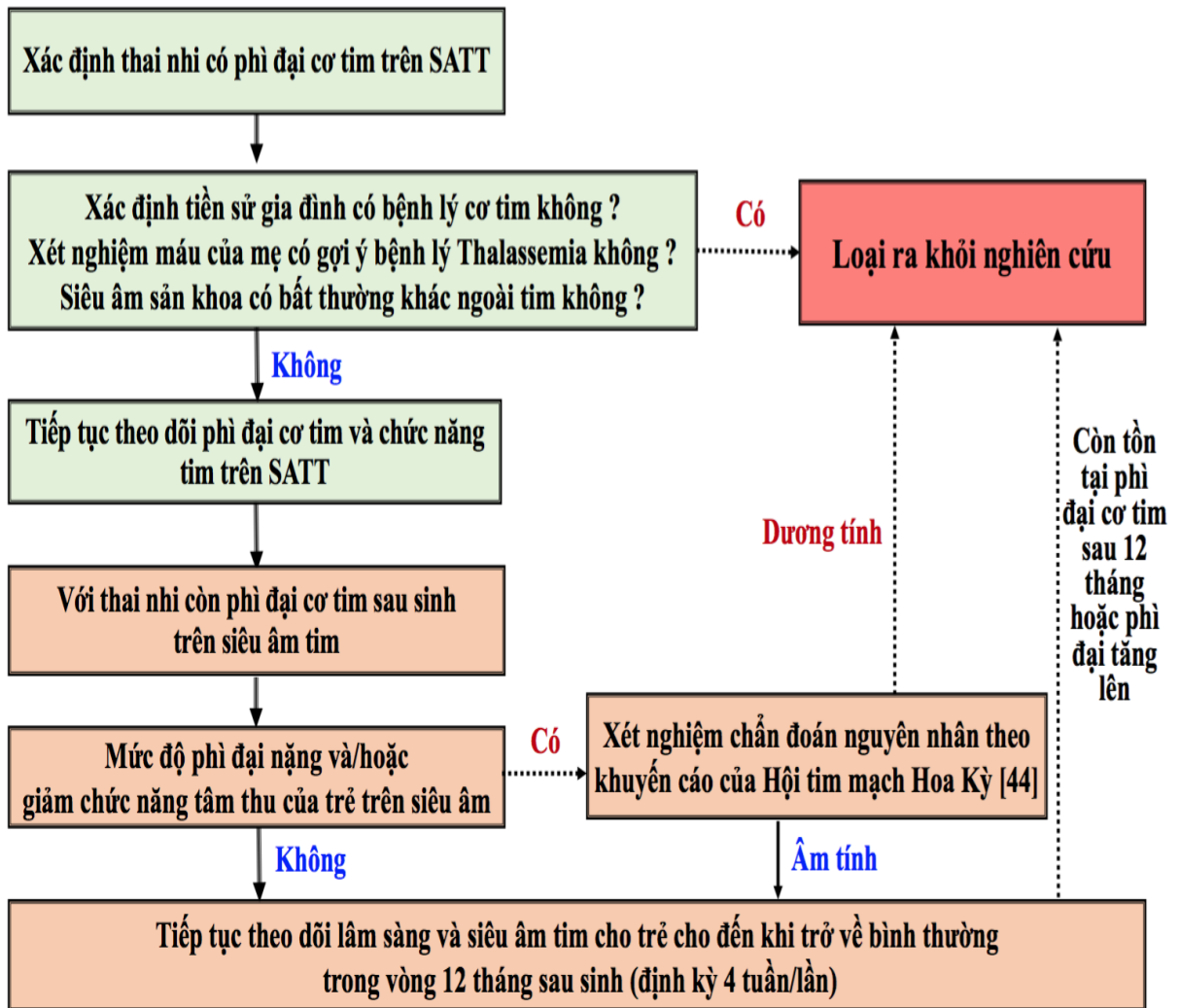
2.2.8. Quy trình nghiên cứu và chẩn đoán loại trừ bệnh PDCT thai do nguyên nhân khác

Có 511 thai phụ thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu, được tiến hành khám lâm sàng, xét nghiệm máu, siêu âm sản và được sàng lọc đưa vào nghiên cứu bởi 01 Bác sỹ Nội tiết. Tất cả thai nhi trong nghiên cứu được siêu âm tim thai (SATT) miễn phí tối thiểu 1 lần với nhóm chứng và 2 lần với nhóm bệnh bởi 01 Bác sỹ Tim mạch. Tuy nhiên, trong 150 chứng có 28 thai nhi được thu thập dữ liệu lâm sàng và SATT lần 2 sau thời gian trung bình là 5,02 tuần và được tính là kết quả bình thường tại 2 thời điểm khác nhau, nên tổng số lượt nghiên cứu và siêu âm của nhóm chứng là 178. Trong 361 đối tượng nhóm bệnh, có 240 thai nhi được SATT tối thiểu 2 lần, kết quả của lần SATT cuối cùng trước khi sinh của 240 thai phụ trên được tính là thời điểm sau theo dõi điều trị. Còn lại 121 thai phụ “bỏ theo dõi” SATT nhưng vẫn được theo dõi điều trị bởi Bác sỹ Sản khoa và Nội tiết. Tất cả 511 thai nhi đều được theo dõi lâm sàng ngay sau sinh thông qua hỏi bệnh, thăm khám trực tiếp và nghiên cứu hồ sơ bệnh án (sơ đồ 2.1).



Ghi chú: ĐTD (đái tháo đường), SATT (siêu âm tim thai)

Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu



Ghi chú: SATT (siêu âm tim thai)

Sơ đồ 2.2. Quy trình chẩn đoán loại trừ bệnh PDCT thai do nguyên nhân khác

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu phù hợp với tuyên bố Helsinki của Hiệp hội Y tế thế giới (2000) và được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội. Đây là nghiên cứu khoa học ứng dụng đem lại lợi ích cho người tham gia nghiên cứu vì những lý do sau:

- SATT đã được sử dụng trong tầm soát và chẩn đoán bệnh tim bẩm sinh trước sinh ở nhiều nước trên thế giới từ hơn 50 năm nay. Các Hiệp hội chuyên khoa uy tín trên thế giới (Siêu âm tim Hoa Kỳ, Nhi khoa Châu Âu, Sản phụ khoa Quốc tế) đã công nhận SATT là phương tiện chính thức trong

chẩn đoán dị tật tim trong bào thai và đã đưa ra các hướng dẫn thực hành trong lâm sàng. Việc áp dụng SATT vào thực hành lâm sàng ở Việt Nam là cấp thiết trong bối cảnh Tổng cục dân số và kế hoạch hóa gia đình Việt Nam đề ra chiến lược tầm soát các dị tật trước sinh nhằm cải thiện tỷ lệ bệnh tật và tử vong sau sinh, nâng cao chất lượng dân số đến năm 2020.

- Đã hơn 70 năm nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về tác hại và lợi ích của siêu âm. Tuy nhiên, chưa có công trình nghiên cứu nào chứng minh những bất lợi hay tác động có hại của sóng siêu âm gây ra cho con người.

- Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được giải thích đầy đủ về lợi ích của chẩn đoán các bất thường tim thai trước sinh và đồng ý ký tên vào “*Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu và ủy quyền cho phép sử dụng dữ liệu của họ trong nghiên cứu này*”. Thai phụ khi tham gia nghiên cứu được hưởng lợi ích từ nghiên cứu như: được siêu âm hội chẩn (nếu có bệnh) và kiểm tra bé sau sinh, được siêu âm bằng máy siêu âm có chất lượng cao, độ phân giải rõ, độ an toàn đạt tiêu chuẩn về an toàn phóng xạ của cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ. Thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo bí mật.

- Quy trình SATT tại Viện Tim mạch đã được thông qua hội đồng Khoa học và Đạo đức của Bệnh viện Bạch Mai.

- Đề tài được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học nhằm chẩn đoán, hỗ trợ điều trị và tiên lượng bệnh nhân. Dữ liệu thu thập chỉ phục vụ cho nghiên cứu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm chứng và nhóm bệnh

Từ tháng 1/2017 đến 1/2019, 511 đối tượng được đưa vào nghiên cứu, trong đó có 361 đối tượng nhóm bệnh (nhóm ĐTĐ) và 150 đối tượng nhóm chứng.

3.1.1.1. Đặc điểm chung của thai phụ

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của thai phụ trong nghiên cứu

Đặc điểm chung của thai phụ	Nhóm chứng (n=150)	Nhóm bệnh (ĐTĐ) (n=361)	p
Tuổi mẹ (năm) (TB ± DLC)	28,30 ± 4,56	29,00 ± 4,37	0,068
Tuổi ≥25 (n,%)	118(78,6)	291(80,6)	0,168
Tiền sử thai sản			
Sảy/thai lưu (n,%)	28(18,7)	117(32,4)	0,002
Đẻ non (n,%)	2(1,3)	12(3,3)	0,371
Sinh con to (n,%)	1(0,7)	9(2,5)	0,294
Rối loạn dung nạp glucose(n,%)	3(2,0)	14(3,8)	0,481
Gia đình bị ĐTĐ (n,%)	5(3,3)	16(4,4)	0,569
Cận lâm sàng			
Tỷ lệ thiếu máu (n,%)	14(9,3)	26(7,2)	0,414
Tỷ lệ tăng cholesterol (n,%)	51(69,9)	160(78,8)	0,122
Tỷ lệ tăng triglycerid (n,%)	54(74,0)	153(75,4)	0,813
HbA1C (%) (TB ± DLC)	5,10 ± 0,39	5,6 ± 0,85	0,000

Ghi chú: n (số bệnh nhân), % (phần trăm), TB±DLC (trung bình± độ lệch chuẩn)

Nhận xét:

- Về tuổi thai phụ trung bình trong nghiên cứu là 28,8 ± 4,48 (tuổi)(dao động từ 18-42 tuổi). Không có sự khác biệt về tuổi mẹ trung bình và tỷ lệ thai phụ từ trên 25 tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p >0,05).
- Về tiền sử thai sản: tỷ lệ sảy thai hoặc thai lưu của nhóm ĐTĐ cao hơn đáng kể nhóm chứng (p<0,05) nhưng không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tiền sử đẻ non, sinh con to, rối loạn dung nạp glucose và gia đình bị ĐTĐ.

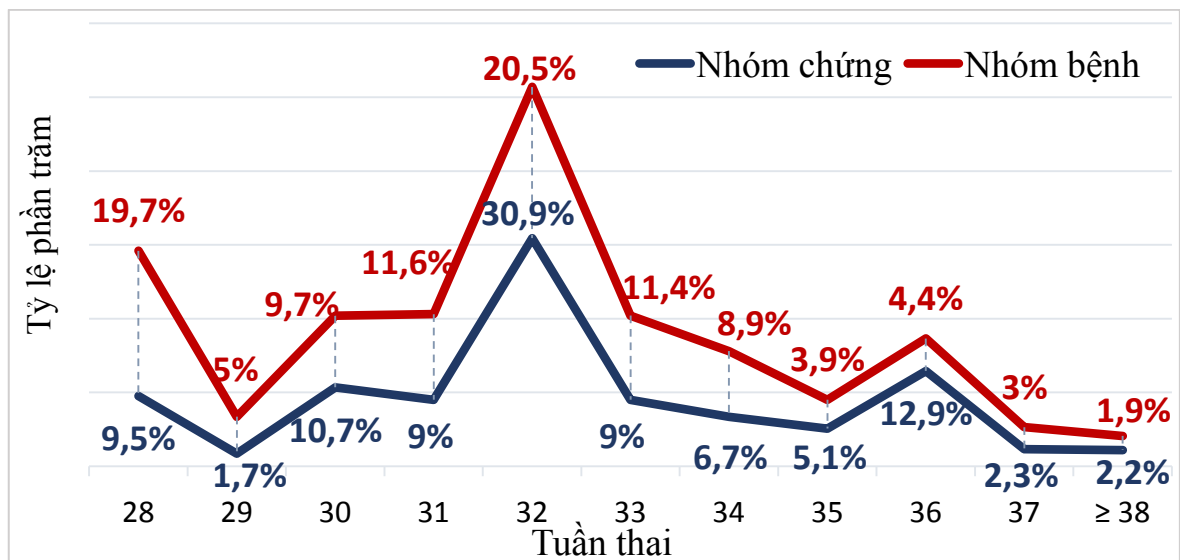
– Về đặc điểm cận lâm sàng:

- + Tỷ lệ thiếu máu, tăng cholesterol và tăng triglycerid chung của nhóm nghiên cứu lần lượt là: 7,8%, 76,5% và 75%. Không có sự khác biệt đáng kể về các tỷ lệ này giữa nhóm ĐTD và nhóm chứng tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu.
- + Thai phụ nhóm ĐTD có chỉ số HbA1C trung bình là $5,6 \pm 0,85\%$ (thấp nhất là 4,8%, cao nhất là 13%) và cao hơn hẳn nhóm chứng ($p < 0,05$).

3.1.1.2. Đặc điểm chung của thai nhi

511 thai nhi của 511 thai phụ trên cũng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu, trong đó 361 thai nhi nhóm mẹ bị ĐTD và 150 thai nhi bình thường. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tất cả 511 thai nhi được thu thập thông tin về tuần thai, cân nặng và nhịp tim thai. Trong đó, 28 thai nhi của nhóm chứng được thu thập thông tin lâm sàng và SATT lần 2 sau thời gian trung bình là 5,02 tuần và được tính là thông tin của nhóm chứng tại 2 thời điểm khác nhau, nên tổng số lần nghiên cứu trên nhóm chứng là 178.

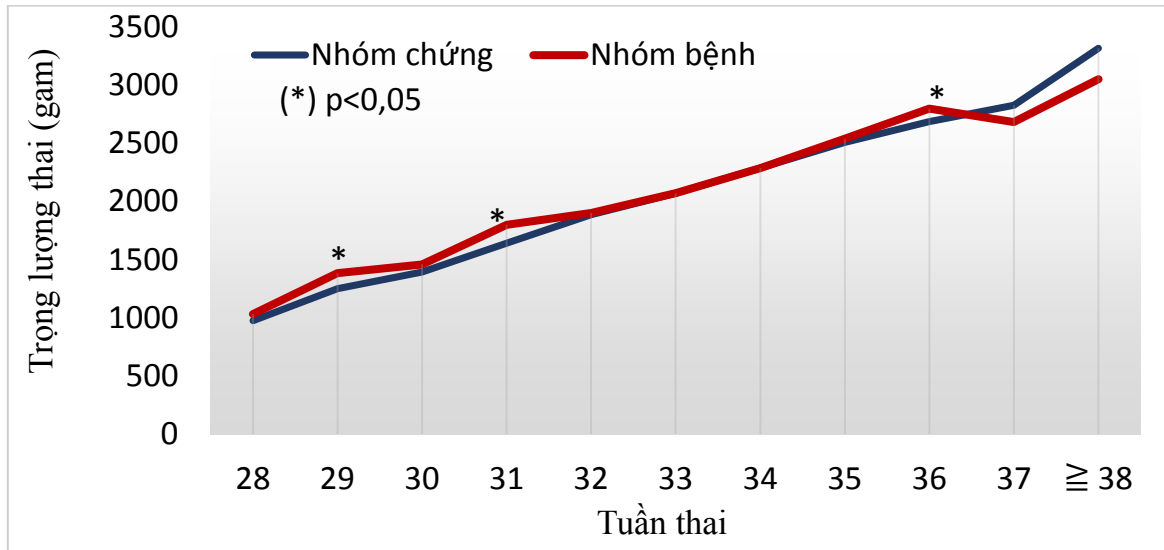
a. Phân bố tuổi thai



Biểu đồ 3.1. Phân bố thai nhi trong nghiên cứu theo tuần thai

Nhận xét: Tuổi thai trung bình trong nghiên cứu là $32,3 \pm 3,28$ (tuần), nhỏ nhất 28 tuần, lớn nhất 39 tuần. Không có sự khác biệt về tuổi thai trung bình và sự phân bố thai nhi theo tuần giữa nhóm chứng và nhóm bệnh ($p > 0,05$).

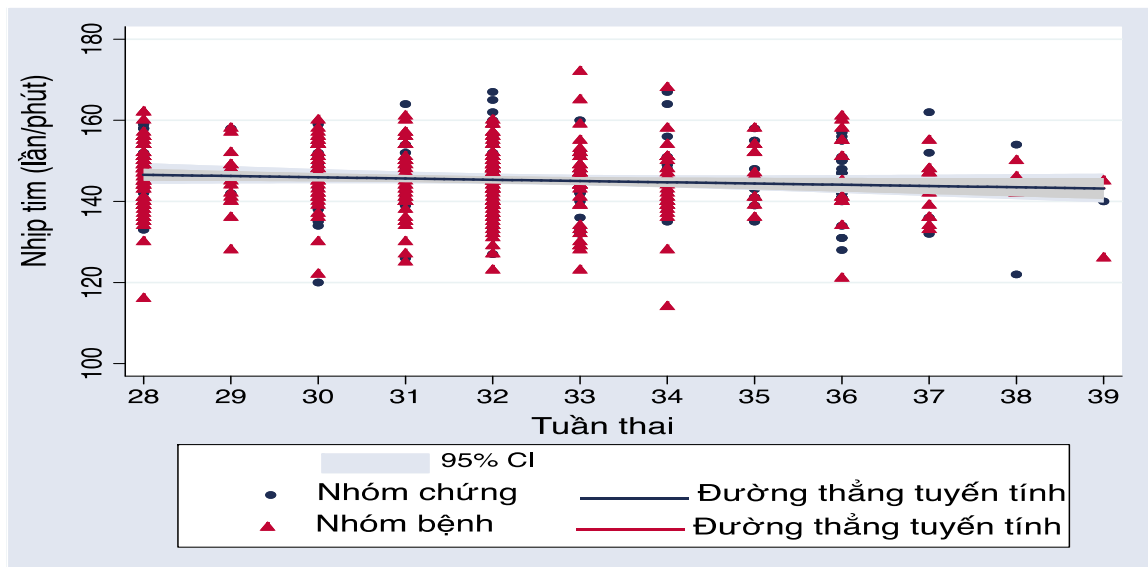
b. Trọng lượng thai



Biểu đồ 3.2. Trọng lượng thai trung bình theo tuần thai

Nhận xét: Trọng lượng thai trung bình ở cả nhóm chứng và nhóm bệnh đều tăng theo tuổi thai và thông số này của nhóm bệnh cao hơn hẳn nhóm chứng ở tuần thai 29, 31, 36 ($p < 0,05$).

c. Nhịp tim thai

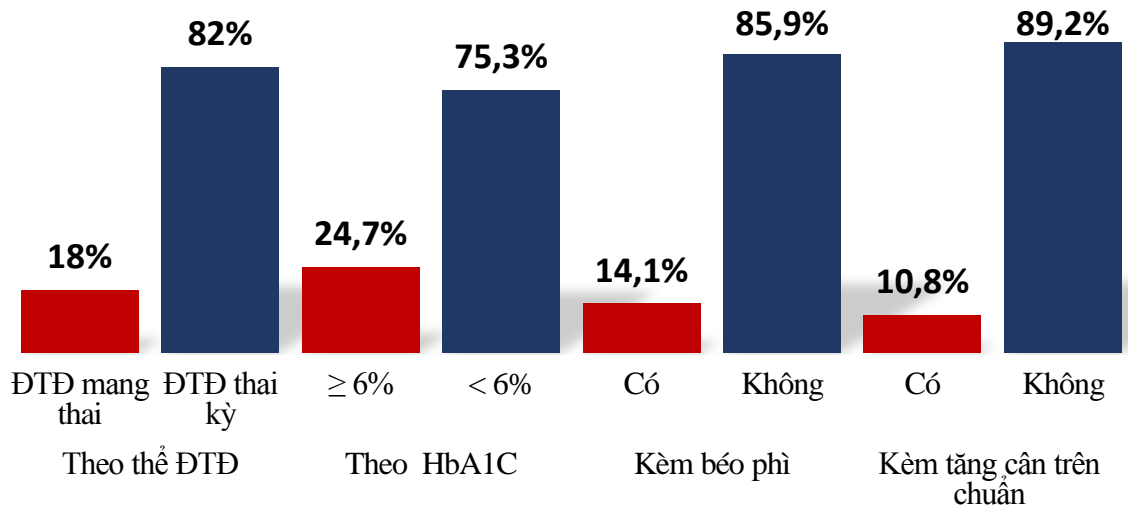


Biểu đồ 3.3. Nhịp tim thai trung bình theo tuần thai

Nhận xét: Nhịp tim trung bình của thai nhi trong nghiên cứu là $146 \pm 8,5$ (lần/phút), không thay đổi đáng kể giữa các tuần thai và không khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p > 0,05$).

3.1.2. Đặc điểm riêng của nhóm bệnh

3.1.2.1. Đặc điểm riêng của thai phụ nhóm bệnh

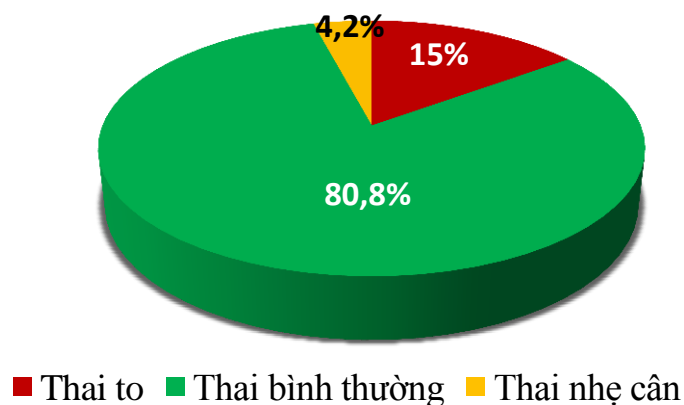


Biểu đồ 3.4. Đặc điểm riêng của thai phụ nhóm bệnh

Nhận xét:

- Theo phân loại thể ĐTD ở phụ nữ mang thai của ADA 2017, tỷ lệ ĐTD mang thai chỉ chiếm 18% (65 thai phụ). Trong đó, 33 thai phụ được chẩn đoán trước mang thai, 32 thai phụ được phát hiện trong lần mang thai này.
- Theo chỉ số HbA1C trung bình, tỷ lệ thai phụ ĐTD có HbA1C $\geq 6\%$ chiếm 24,7% (89 thai phụ).
- Theo các yếu tố lâm sàng kết hợp, có 51(14,1%) thai phụ bị béo phì và 39(10,8%) thai phụ tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ.

3.1.2.2. Đặc điểm riêng của thai nhi nhóm bệnh



Nhận xét:

Trong 361 thai nhi nhóm bệnh, thai to chiếm 15% (54 thai nhi), 4,2% (15) là thai nhẹ cân, còn phần lớn là thai có cân nặng bình thường theo tuần thai.

Biểu đồ 3.5. Đặc điểm riêng của thai nhi nhóm bệnh

3.2. Đặc điểm bề dày thành tim và chức năng tim của thai nhi nhóm chứng

Mặc dù có 150 thai nhi nhóm chứng được SATT lần 1 tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, nhưng để đảm bảo các phép so sánh với thai nhi nhóm bệnh ở những tuần cuối thai kỳ, có 28 thai nhi của nhóm chứng được SATT lần 2 sau thời gian trung bình là 5,02 tuần và tính là kết quả SATT tại 2 thời điểm khác nhau, nên tổng số lần SATT trên nhóm chứng là 178.

3.2.1. Đặc điểm bề dày thành tim của thai nhi nhóm chứng

3.2.1.1. Tiến triển bề dày thành tim theo tuần thai của thai nhi nhóm chứng

Bảng 3.2. Tiến triển bề dày thành tim theo tuần thai của thai nhi nhóm chứng

Tuần thai (n)	Bề dày các thành tim		
	VLT (mm) TB ± ĐLC	TBTP (mm) TB ± ĐLC	TSTT (mm) TB ± ĐLC
Thì tâm trương			
28 (n=88)	3,08 ± 0,54	2,84 ± 0,48	2,67 ± 0,46
29 (n=21)	3,10 ± 0,39	2,81 ± 0,37	2,64 ± 0,33
30 (n=54)	3,11 ± 0,37	2,87 ± 0,36	2,70 ± 0,34
31 (n=58)	3,15 ± 0,43	2,90 ± 0,44	2,78 ± 0,40
32 (n=129)	3,39 ± 0,41	3,20 ± 0,35	3,03 ± 0,34
33 (n=57)	3,41 ± 0,58	3,16 ± 0,30	3,05 ± 0,28
34 (n=44)	3,49 ± 0,36	3,31 ± 0,33	3,10 ± 0,30
35 (n=23)	3,50 ± 0,47	3,21 ± 0,28	3,01 ± 0,24
36 (n=39)	3,81 ± 0,25	3,47 ± 0,24	3,28 ± 0,29
37 (n=15)	4,02 ± 0,29	3,50 ± 0,28	3,38 ± 0,28
≥ 38 (n=11)	4,04 ± 0,30	3,59 ± 0,29	3,40 ± 0,36
Thì tâm thu			
28 (n=88)	4,05 ± 0,52	3,82 ± 0,49	3,62 ± 0,46
29 (n=21)	4,06 ± 0,38	3,84 ± 0,38	3,64 ± 0,30
30 (n=54)	4,08 ± 0,37	3,89 ± 0,88	3,67 ± 0,42
31 (n=58)	4,11 ± 0,42	3,90 ± 0,44	3,75 ± 0,42
32 (n=129)	4,33 ± 0,34	4,13 ± 0,35	3,92 ± 0,35
33 (n=57)	4,34 ± 0,35	4,16 ± 0,30	3,98 ± 0,31
34 (n=44)	4,47 ± 0,35	4,28 ± 0,34	4,02 ± 0,32
35 (n=23)	4,51 ± 0,40	4,32 ± 0,28	4,06 ± 0,27
36 (n=39)	4,72 ± 0,29	4,36 ± 0,26	4,17 ± 0,30
37 (n=15)	4,94 ± 0,30	4,44 ± 0,29	4,30 ± 0,24
≥38 (n=11)	4,96 ± 0,32	4,48 ± 0,33	4,32 ± 0,43

Ghi chú: n (số bệnh nhân), TB ± ĐLC (trung bình ± độ lệch chuẩn)

VLT (vách liên thất), TBTP (thành bên thất phải), TSTT (thành sau thất trái)

Nhận xét: Bề dày các thành tim ở cả thì tâm trương và tâm thu đều tăng dần theo tuổi thai. Bề dày của VLT lớn nhất, nhỏ nhất là bề dày TSTT.

3.2.1.2. Tương quan giữa bề dày thành tim với tuần thai và cân nặng thai

Bảng 3.3. Hệ số tương quan giữa bề dày thành tim với tuần thai và cân nặng của thai nhi nhóm chứng

<i>Thông số bề dày thành tim</i>	<i>Hệ số tương quan (r)</i>	
	Tuần thai	Trọng lượng thai
VLT tâm trương (mm)	0,813*	0,752*
TBTP tâm trương (mm)	0,791*	0,733*
TSTT tâm trương (mm)	0,769*	0,732*
VLT tâm thu (mm)	0,777*	0,745*
TBTP tâm thu (mm)	0,729*	0,678*
TSTT tâm thu (mm)	0,658*	0,628*

Ghi chú: (*) hệ số tương quan có ý nghĩa thống kê ở mức $p < 0,05$.

VLT (vách liên thất), TBTP (thành bên thất phải), TSTT (thành sau thất trái)

Nhận xét:

Bề dày thành tim cả thì tâm trương và tâm thu đều tương quan chặt, tuyến tính với tuổi thai và trọng lượng thai ($p < 0,05$).

3.2.2. Đặc điểm chức năng tim của thai nhi nhóm chứng

3.2.2.1. Biến đổi chức năng tim thai theo tuổi thai

Bảng 3.4. Chức năng tim của thai nhi nhóm chứng

Một số thông số phản ánh chức năng tim	Tuần thai			P
	28-31 ⁺⁶ tuần (n=55)	32-35 ⁺⁶ tuần (n=92)	36-39 ⁺⁶ tuần (n=31)	
Chức năng tâm thu				
VTI - ĐMC(cm)	8,0 ± 0,42	9,6 ± 1,35	11,2 ± 1,15	0,000
VTI - ĐMP(cm)	7,1 ± 0,38	7,8 ± 0,54	9,5 ± 0,84	0,000
S ² -VVHL(cm/s)	3,8 ± 0,51	4,0 ± 0,52	4,2 ± 0,64	0,000
S ² -VVBL (cm/s)	5,2 ± 0,81	5,4 ± 0,89	5,9 ± 1,13	0,005
IVCT - TT(ms)	35,0 ± 3,61	37,5 ± 5,99	37,0 ± 3,16	0,432
IVCT - TP(ms)	39,0 ± 5,01	39,0 ± 5,86	38,0 ± 6,68	0,894
FS thất trái (%)	34,0 ± 4,67	35,5 ± 5,44	35,0 ± 4,66	0,206
Chức năng tâm trương				
E/A - VHL [@]	0,67 ± 0,04	0,74 ± 0,05	0,77 ± 0,05	0,000
E/A - VBL	0,74 ± 0,04	0,76 ± 0,05	0,79 ± 0,72	0,000
E ² /A ² -VVHL [@]	0,74 ± 0,07	0,81 ± 0,07	0,82 ± 0,06	0,000
E ² /A ² -VVBL	0,72 ± 0,06	0,76 ± 0,09	0,78 ± 0,09	0,003
IVRT - TT (ms)	39,0 ± 4,81	41,0 ± 5,94	42,0 ± 5,94	0,137
IVRT - TP (ms)	40,0 ± 6,28	42,0 ± 6,47	42,0 ± 5,12	0,228
Chức năng tim toàn bộ				
MPI - TT	0,38 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,38 ± 0,04	0,116
MPI - TP	0,39 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,41 ± 0,04	0,117

Ghi chú: @ (biến số có phân bố chuẩn)

Nhận xét:***Chức năng tâm thu***

- Thông số VTI - ĐMC, VTI - ĐMP (tích phân vận tốc dòng chảy theo thời gian qua van ĐMC và van ĐMP) tăng phản ánh tăng thể tích nhát bóp trong điều kiện không có tắc nghẽn đường tổng máu và nhịp tim ổn định. Hai thông số này tăng đáng kể theo tuổi thai ($p < 0,05$).
- Thông số S'-VVHL, S'-VVBL (vận tốc mô cơ tim tâm thu tại vị trí vòng van hai lá, vòng van ba lá) phản ánh chức năng tâm thu do khả năng co bóp nội tại của cơ tim theo trục dọc của thất trái và thất phải. Hai thông số này cũng tăng đáng kể theo tuổi thai ($p < 0,05$).
- Thông số IVCT - TT, IVCT - TP (thời gian co đồng thể tích của thất trái, thất phải) là thời gian gia tốc của cơ tim, phản ánh chức năng tâm thu do khả năng co nội tại của cơ tim. Hai thông số này không biến đổi theo tuổi thai trong 3 tháng cuối thai kỳ ($p > 0,05$).
- Thông số FS thất trái phản ánh chức năng tâm thu thất trái toàn bộ (kể cả do thay đổi tiền gánh hay do nội tại cơ tim). Thông số này cũng không biến đổi theo tuổi thai trong 3 tháng cuối thai kỳ ($p > 0,05$).

Chức năng tâm trương

- Tỷ lệ vận tốc dòng chảy qua van nhĩ thất (E/A-VHL, E/A-VBL) và tỷ lệ vận tốc mô cơ tim tại vòng van nhĩ thất (E'/A'-VVHL, E'/A'-VVBL) phản ánh chức năng tâm trương của thất trái và thất phải, tuy có phụ thuộc vào tiền gánh. Các thông số này đều tăng đáng kể theo tuổi thai ($p < 0,05$).
- IVRT - TT, IVRT - TP (thời gian giãn đồng thể tích của thất trái và thất phải) phản ánh chức năng tâm trương của tâm thất do chức năng nội tại cơ tim và rất ít phụ thuộc vào tiền gánh. Hai thông số này không biến đổi theo tuổi thai trong 3 tháng cuối của thai kỳ ($p > 0,05$).

Chức năng tim toàn bộ

- MPI - TT, MPI - TP (chỉ số hiệu suất cơ tim của thất trái và thất phải), là chỉ số phản ánh cả chức năng tâm thu và tâm trương chủ yếu do chức năng nội tại cơ tim và cũng ít phụ thuộc vào tiền gánh. Hai chỉ số này không biến đổi theo tuổi thai trong 3 tháng cuối của thai kỳ ($p > 0,05$).

3.2.2.2. Tương quan giữa chức năng tim thai với tuổi thai

Bảng 3.5. Hệ số tương quan giữa một số thông số phản ánh chức năng tim với tuổi thai của thai nhi nhóm chứng

Hệ số tương quan (r)					
Thông số	Theo tuần	Theo tháng	Thông số	Theo tuần	Theo tháng
Chức năng tâm thu			Chức năng tâm trương		
VTI-ĐMC	0,807*	0,728*	E/A-VHL [@]	0,476*	0,546*
VTI-ĐMP	0,830*	0,749*	E/A-VBL	0,450*	0,485*
S'-VVHL	0,321*	0,269*	E'/A'-VHL [@]	0,397*	0,384*
S'-VVBL	0,244*	0,230*	E'/A'-VBL	0,213*	0,206*
IVCT- TT	0,083	0,097	IVRT-TT	0,124	0,149
IVCT- TP	-0,025	-0,002	IVRT-TP	0,005	0,124
FS thất trái	0,055	0,045	Chức năng tim toàn bộ		
Ghi chú: (@):biên số có phân bố chuẩn (*): hệ số tương quan có ý nghĩa thống kê.			MPI - TT	0,037	0,057
			MPI - TP	-0,048	-0,011

Nhận xét:**Chức năng tâm thu**

- Thông số VTI-ĐMC, VTI-ĐMP tương quan tuyến tính chặt với tuổi thai.
- Vận tốc S'-VVHL, S'-VVBL tương quan tuyến tính trung bình với tuổi thai.
- Thời gian co đồng thể tích (IVCT) và phân số co rút sợi cơ thất trái (Fs) không tương quan với tuổi thai trong 3 tháng cuối.

Chức năng tâm trương

- Tỷ lệ vận tốc dòng chảy E/A-VHL, E/A-VBL và tỷ lệ vận tốc mô cơ tim E'/A'-VVHL, E'/A'-VVBL tương quan tuyến tính trung bình, yếu với tuổi thai trong 3 tháng cuối.
- Thông số IVRT của cả thất phải và thất trái không tương quan với tuổi thai.

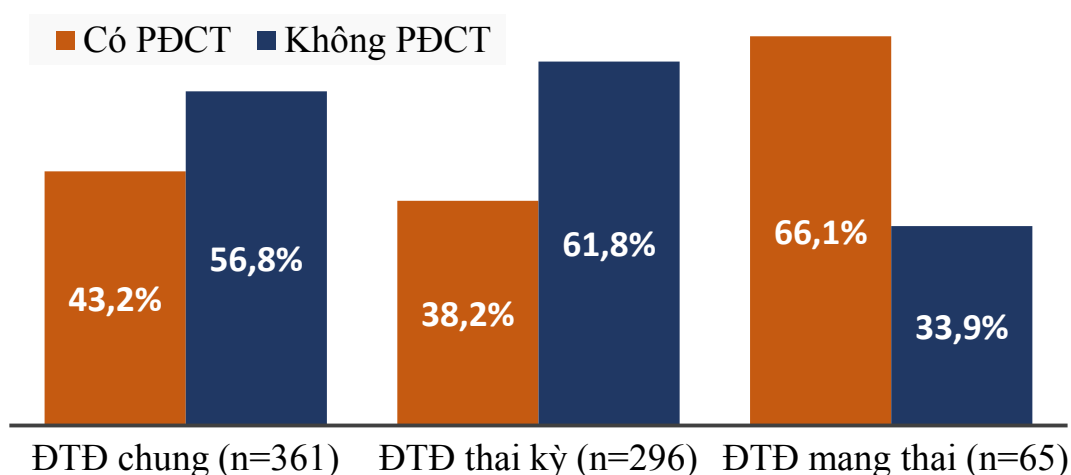
Chức năng tim toàn bộ: Chỉ số MPI của thất phải và thất trái cũng không tương quan với tuổi thai trong 3 tháng cuối.

3.3. Tỷ lệ, đặc điểm phì đại cơ tim và biểu hiện chức năng tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ

3.3.1. Tỷ lệ và đặc điểm phì đại cơ tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ

3.3.1.1. Tỷ lệ phì đại cơ tim

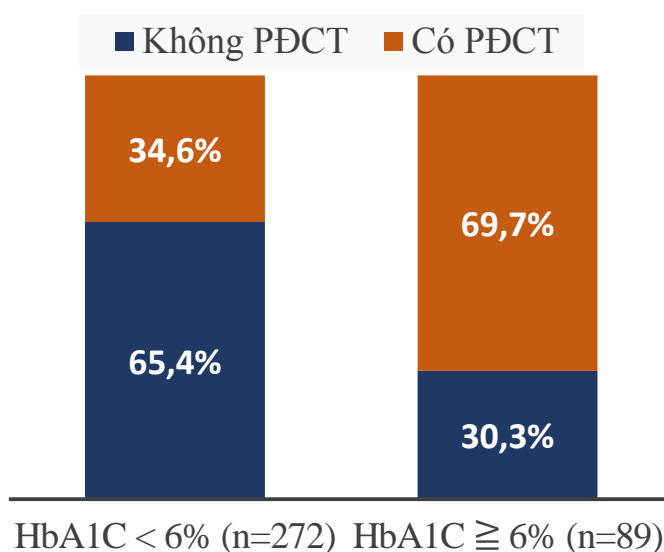
❖ Theo thể đái tháo đường trong thai kỳ.



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ phì đại cơ tim thai theo thể đái tháo đường trong thai kỳ

Nhận xét: Tỷ lệ PĐCT thai của nhóm ĐTĐ nói chung là 43,2%, tăng ở nhóm ĐTĐ mang thai (66,1%) và chỉ chiếm 38,2% trong nhóm ĐTĐ thai kỳ.

❖ Theo mức tăng HbA1C của thai phụ

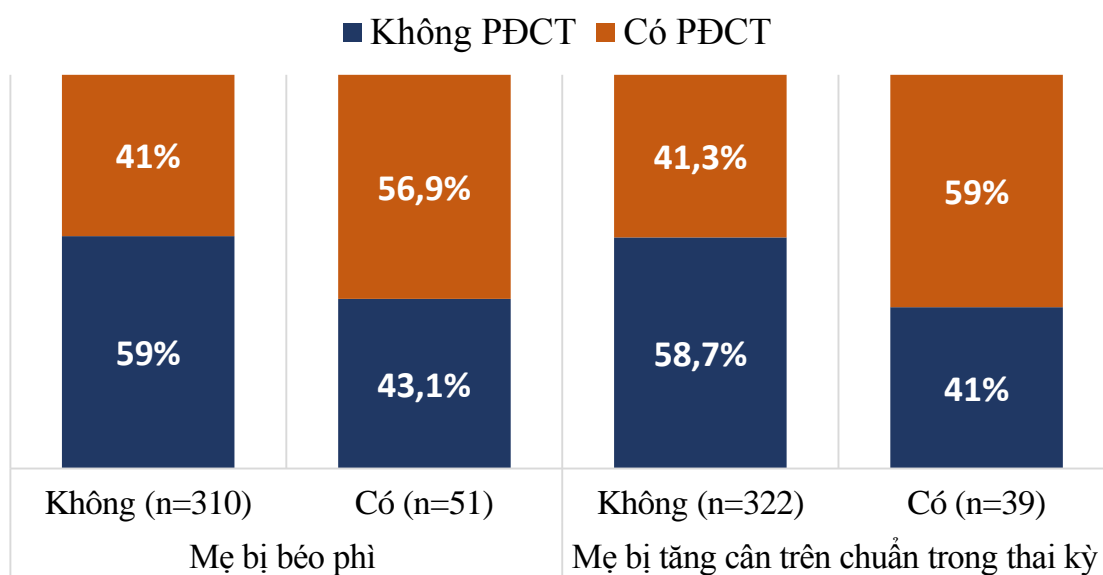


Nhận xét:

Tỷ lệ PĐCT tăng ở nhóm ĐTĐ có HbA1C \geq 6% (chiếm 69,7%). Tuy nhiên, 34,6% thai nhi nhóm ĐTĐ có HbA1C < 6% cũng bị PĐCT.

Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ phì đại cơ tim thai theo mức tăng HbA1C của thai phụ

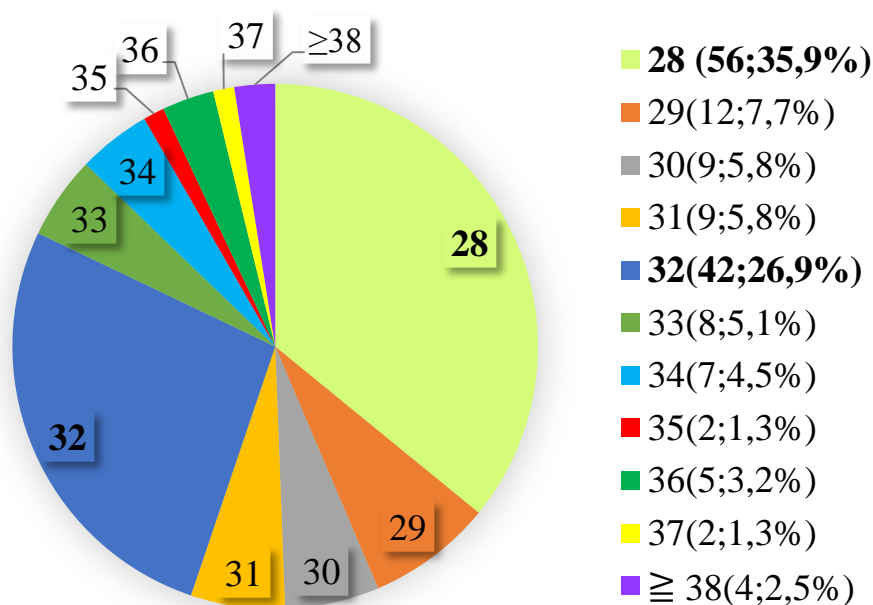
❖ Theo các yếu tố lâm sàng kết hợp của mẹ



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ PDCT thai theo các yếu tố lâm sàng kết hợp của mẹ

Nhận xét: Tỷ lệ PDCT tăng ở nhóm mẹ bị béo phì (56,9%) và ở nhóm tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ (59%) so với các nhóm còn lại ($p < 0,05$).

❖ Theo tuần thai

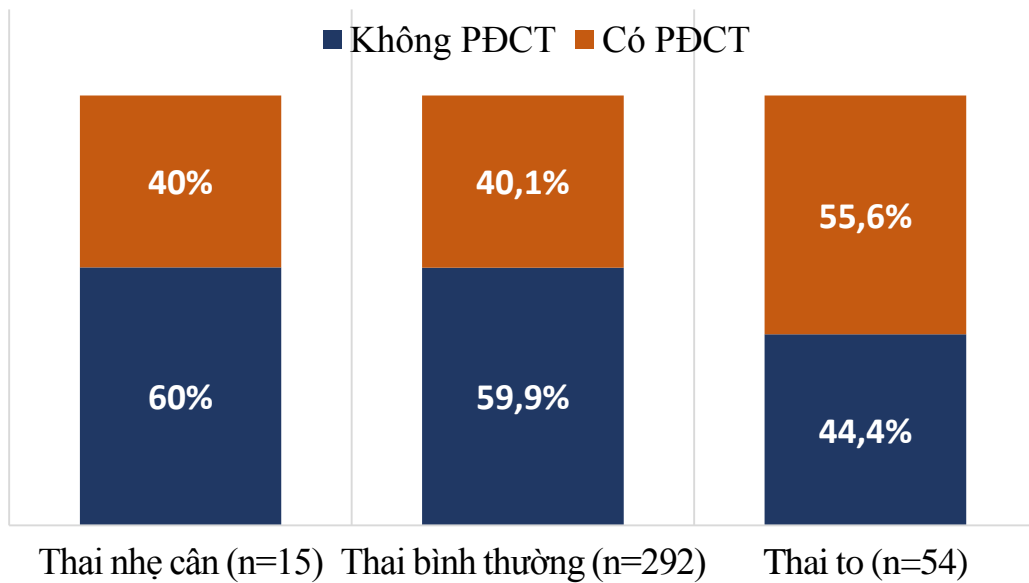


Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ phì đại cơ tim thai theo tuần thai

Ghi chú: Thông số được biểu diễn dưới dạng: tuần thai (số lượng; tỷ lệ %)

Nhận xét: Tỷ lệ PDCT thai gặp nhiều nhất ở tuần 28 và tuần 32 của thai kỳ (35,9% và 26,9%)

❖ Theo cân nặng của thai

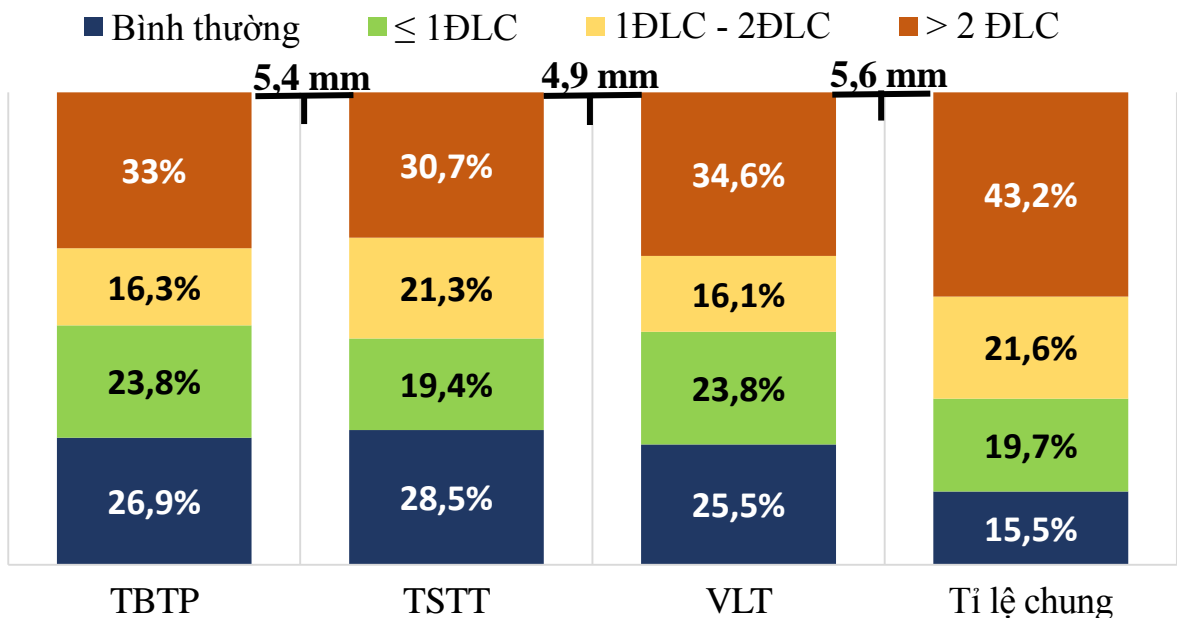


Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ phì đại cơ tim thai theo cân nặng của thai

Nhận xét: Tỷ lệ PDCT của nhóm thai to (55,6%) cao hơn đáng kể nhóm còn lại.

3.3.1.2. Đặc điểm phì đại cơ tim

❖ Mức độ phì đại

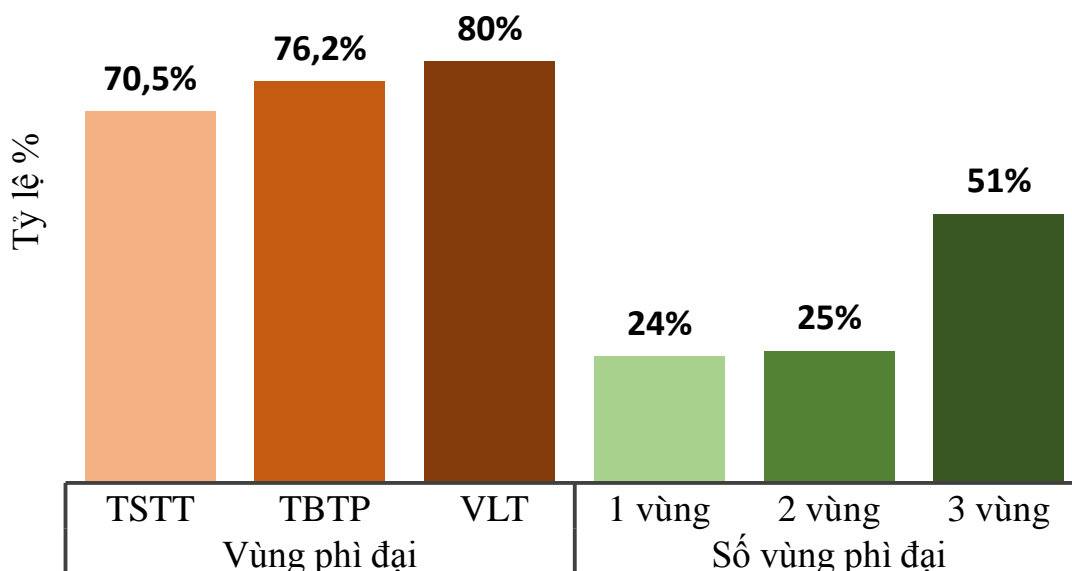


Ghi chú: TBTP (thành bên thất phải), TSTT (thành sau thất trái), VLT (vách liên thất)
 DLC (độ lệch chuẩn so với giá trị trung bình của nhóm chứng ở cùng tuần thai trong nghiên cứu)

Biểu đồ 3.11. Mức độ dày thành tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường

Nhận xét:

- Bề dày lớn nhất của các thành tim tương ứng với tuần thai không quá nhiều (VLT là 5,6mm, TBTP là 5,4mm, TSTT là 4,9mm), không có trường hợp nào bị tắc nghẽn đường tổng máu của tâm thất.
- Bên cạnh những thai nhi được chẩn đoán bị PDCT với bề dày thành tim lớn hơn 2 lần ĐLC so với giá trị trung bình của nhóm chứng thì cũng có 19,7% và 21,6% thai nhi có bề dày thành tim tăng ở mức từ dưới 1 lần ĐLC và từ 1-2 lần ĐLC so với nhóm chứng ở cùng tuần thai.

❖ *Vùng phì đại*

Ghi chú: TBTP (thành bên thất phải), TSTT (thành sau thất trái), VLT (vách liên thất)

Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ vùng cơ tim phì đại

Nhận xét:

- Tỷ lệ phì đại vùng VLT là cao nhất (80%),
- Tỷ lệ phì đại cả 3 thành tim cũng chiếm nhiều nhất (51%).

3.3.2. Biểu hiện chức năng tim của thai nhi ở thai phụ bị ĐTD trong thai kỳ

3.3.2.1. Biểu hiện chức năng tâm thu

Bảng 3.6. Chức năng tâm thu của thai nhi nhóm bệnh

Thông số phản ánh chức năng tâm thu	N. chứng (n=178)	Phân nhóm ĐTD theo đặc điểm PDCT của thai nhi	
		Không (n=205)	Có (n=156)
28-31⁺⁶ tuần			
n	55	80	86
VTI - ĐMC(cm)	8,0 ± 0,42	8,4 ± 0,95*	9,25 ± 1,66*#
VTI - ĐMP(cm)	7,1 ± 0,38	7,4 ± 0,44*	8,4 ± 1,47*#
S'-VVHL(cm/s)	3,8 ± 0,51	3,8 ± 0,33	4,0 ± 0,40*#
S'-VVBL(cm/s)	5,2 ± 0,81	5,3 ± 0,29	5,4 ± 0,38*#
IVCT - TT(ms)	35,0 ± 3,61	36,0 ± 2,25	37,0 ± 1,54*#
IVCT - TP(ms)	39,0 ± 5,01	39,0 ± 3,52	39,0 ± 4,52
FS thất trái (%)	34,0 ± 4,67	35,0 ± 3,28	35,0 ± 3,22
32-35⁺⁶ tuần			
n	92	102	59
VTI - ĐMC(cm)	9,3 ± 1,35	9,5 ± 1,07	11,1 ± 1,33*#
VTI - ĐMP(cm)	7,8 ± 0,54	8,15 ± 0,93*	9,6 ± 1,27*#
S'-VVHL(cm/s)	4,0 ± 0,52	4,1 ± 0,49	4,3 ± 0,48*
S'-VVBL(cm/s)	5,4 ± 0,89	5,4 ± 0,36	5,5 ± 0,37#
IVCT - TT (ms)	37,5 ± 5,99	37,0 ± 1,77	38,0 ± 1,23*#
IVCT - TP (ms)	39,0 ± 5,86	39,0 ± 0,89	40,0 ± 1,30*#
FS thất trái (%)	35,5 ± 5,44	35,0 ± 3,14	35,0 ± 3,08
≥ 36 tuần			
n	31	23	11
VTI - ĐMC(cm)	11,2 ± 1,15	11,4 ± 0,84	12,5 ± 1,78*
VTI - ĐMP(cm)	9,5 ± 0,84	9,8 ± 0,77	10,3 ± 1,67*
S'-VVHL(cm/s)	4,2 ± 0,64	4,3 ± 0,22	4,5 ± 0,69#
S'-VVBL(cm/s)	5,9 ± 1,13	6,1 ± 0,28	6,2 ± 0,34
IVCT - TT(ms)	37,0 ± 3,16	37,0 ± 1,44	39,0 ± 1,62#
IVCT - TP(ms)	38,0 ± 6,68	39,0 ± 0,87	40,0 ± 0,75*#
FS thất trái(%)	35,0 ± 4,66	34,0 ± 3,38	34,0 ± 2,46

Ghi chú:

(*): khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng

(#): khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐTD không bị PDCT

Nhận xét:

- So với nhóm chứng, ở thai nhi nhóm ĐTĐ không bị PĐCT, biến đổi chức năng tâm thu theo chiều hướng gia tăng đáng kể thông số VTI đơn thuần, nhất là VTI - ĐMP ở trước thời điểm 36 tuần, trong khi các thông số phản ánh chức năng tâm thu còn lại không có sự khác biệt.
- Ở thai nhi nhóm ĐTĐ có PĐCT, ngoài biểu hiện tăng rõ thông số VTI của cả ĐMC và ĐMP, các thông số phản ánh chức năng tâm thu do yếu tố nội tại cơ tim như: vận tốc mô cơ tim (S' -VVHL, S' -VVBL) và thời gian co đồng thể tích (IVCT - TT, IVCT - TP) cũng tăng hơn đáng kể so với thai nhi nhóm chứng và nhóm ĐTĐ không bị PĐCT ($p < 0,05$).
- Tuy nhiên, phân số co rút sợi cơ thất trái (FS) trong giới hạn bình thường và không khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.3.2.2. Biểu hiện chức năng tâm trương

Bảng 3.7. Chức năng tâm trương của thai nhi nhóm bệnh

Thông số phản ánh chức năng tâm trương	N. chứng (n=178)	Phân nhóm ĐTD theo đặc điểm PDCT của thai nhi	
		Không (n=205)	Có (n=156)
28-31⁺⁶ tuần			
n	55	80	86
E/A - VHL [@]	0,67 ± 0,04	0,69 ± 0,04	0,66 ± 0,04[#]
E/A - VBL	0,74 ± 0,04	0,76 ± 0,04[*]	0,74 ± 0,04[#]
E'/A'-VVHL [@]	0,74 ± 0,07	0,71 ± 0,05[*]	0,70 ± 0,05[*]
E'/A'-VVBL	0,72 ± 0,06	0,71 ± 0,05[*]	0,70 ± 0,04[*]
IVRT - TT(ms)	39,0 ± 4,81	39,0 ± 0,94	41,5 ± 3,92^{*#}
IVRT - TP(ms)	40,0 ± 6,31	40,0 ± 1,26	43,0 ± 4,22^{*#}
32-35⁺⁶ tuần			
n	92	102	59
E/A - VHL [@]	0,74 ± 0,05	0,74 ± 0,03	0,71 ± 0,04^{*#}
E/A - VBL	0,76 ± 0,05	0,77 ± 0,03	0,76 ± 0,06[*]
E'/A'-VVHL [@]	0,79 ± 0,07	0,76 ± 0,06[*]	0,73 ± 0,05^{*#}
E'/A'-VVBL	0,76 ± 0,07	0,74 ± 0,03[*]	0,73 ± 0,04[*]
IVRT - TT(ms)	41,0 ± 5,94	40,0 ± 1,16	43,0 ± 3,72^{*#}
IVRT - TP(ms)	42,0 ± 6,47	42,0 ± 1,25	45,0 ± 3,71^{*#}
≥ 36 tuần			
n	31	23	11
E/A - VHL [@]	0,77 ± 0,05	0,77 ± 0,03	0,73 ± 0,06^{*#}
E/A - VBL	0,79 ± 0,07	0,80 ± 0,04	0,79 ± 0,06
E'/A'-VVHL [@]	0,82 ± 0,06	0,80 ± 0,05	0,76 ± 0,06[#]
E'/A'-VVBL	0,76 ± 0,09	0,74 ± 0,06	0,75 ± 0,03
IVRT - TT(ms)	42,0 ± 5,94	42,0 ± 1,72	47,0 ± 3,76^{*#}
IVRT - TP(ms)	42,0 ± 5,12	42,0 ± 2,19	42,0 ± 4,50^{*#}

Ghi chú: (@): Biến số có phân bố chuẩn,

(*): khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng

(#): khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐTD không bị PDCT

Nhận xét:

- So với nhóm chứng, ở thai nhi nhóm ĐTD không bị PDCT, có tình trạng giảm đáng kể chức năng tâm trương nhất là của thất phải, biểu hiện bằng giảm tỷ lệ vận tốc dòng chảy E/A-VBL và giảm tỷ lệ vận tốc mô cơ tim E'/A' ở cả hai thất, trong khi các thông số phản ánh chức năng tâm trương còn lại không có sự khác biệt ($p < 0,05$).
- Ở thai nhi nhóm ĐTD có PDCT, chức năng tâm trương thất phải và thất trái đều giảm rõ rệt, không chỉ giảm tỷ lệ vận tốc dòng chảy E/A và tỷ lệ vận tốc mô E'/A' mà còn tăng đáng kể thời gian giãn đồng thể tích (IVRT) của cả hai thất so với hai nhóm còn lại ($p < 0,05$).

3.3.2.3. Biểu hiện chức năng tim toàn bộ

Bảng 3.8. Chức năng tim toàn bộ của thai nhi nhóm bệnh

Thông số phản ánh chức năng tim toàn bộ	N. chứng (n=178)	Phân nhóm ĐTD theo đặc điểm PDCT của thai nhi	
		Không (n=205)	Có (n=156)
28-31⁺⁶ tuần			
n	55	80	86
MPI - TT	0,37 ± 0,04	0,38 ± 0,02	0,42 ± 0,04^{*#}
MPI - TP	0,39 ± 0,03	0,39 ± 0,01	0,43 ± 0,04^{*#}
32-35⁺⁶ tuần			
n	92	102	59
MPI - TT	0,36 ± 0,04	0,38 ± 0,02	0,44 ± 0,04^{*#}
MPI - TP	0,38 ± 0,01	0,40 ± 0,01	0,46 ± 0,04^{*#}
≥ 36 tuần			
n	31	23	11
MPI - TT	0,38 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,49 ± 0,04^{*#}
MPI - TP	0,41 ± 0,04	0,41 ± 0,03	0,51 ± 0,04^{*#}

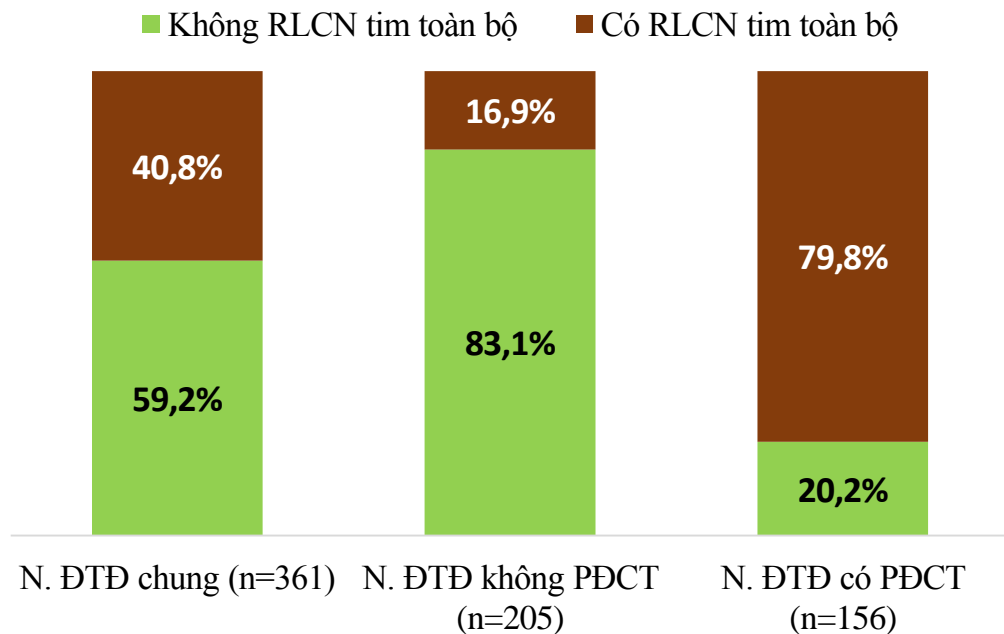
Ghi chú:

(*): khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng

(#): khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐTD không bị PDCT

Nhận xét:

- Ở thai nhi nhóm ĐTD có PĐCT, chức năng tim toàn bộ của thất phải và thất trái giảm rõ rệt biểu hiện bằng tăng đáng kể chỉ số hiệu suất cơ tim (MPI) của cả hai thất so với hai nhóm còn lại ($p \leq 0,05$). Trong khi, ở nhóm ĐTD không PĐCT, MPI chỉ tăng đáng kể ở tuần thai 32- 35⁺⁶ tuần.

❖ *Tỷ lệ giảm chức năng tim toàn bộ ở thai nhi có mẹ bị ĐTD trong thai kỳ***Biểu đồ 3.13. Tỷ lệ giảm chức năng tim toàn bộ ở thai nhi nhóm bệnh****Nhận xét:**

- Theo Meigham V và cs [103], với chỉ số MPI $\geq 0,43$ là có giảm chức năng tim toàn bộ ở thai nhi.
- Tỷ lệ giảm chức năng tim toàn bộ của thai nhi nhóm ĐTD chung là 40,8%. Tỷ lệ này tăng cao ở nhóm thai nhi có PĐCT (79,8%), tuy nhiên, với thai nhi nhóm không PĐCT cũng có 16,9% trường hợp.

3.4. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ và con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi

3.4.1. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi

Một số yếu tố của mẹ bao gồm: cân nặng, chỉ số HbA1C và điều trị tăng glucose máu của mẹ.

3.4.1.1. Mối liên quan giữa cân nặng và chỉ số HbA1C của mẹ với tình trạng PDCT thai

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa cân nặng và HbA1C của mẹ với PDCT thai

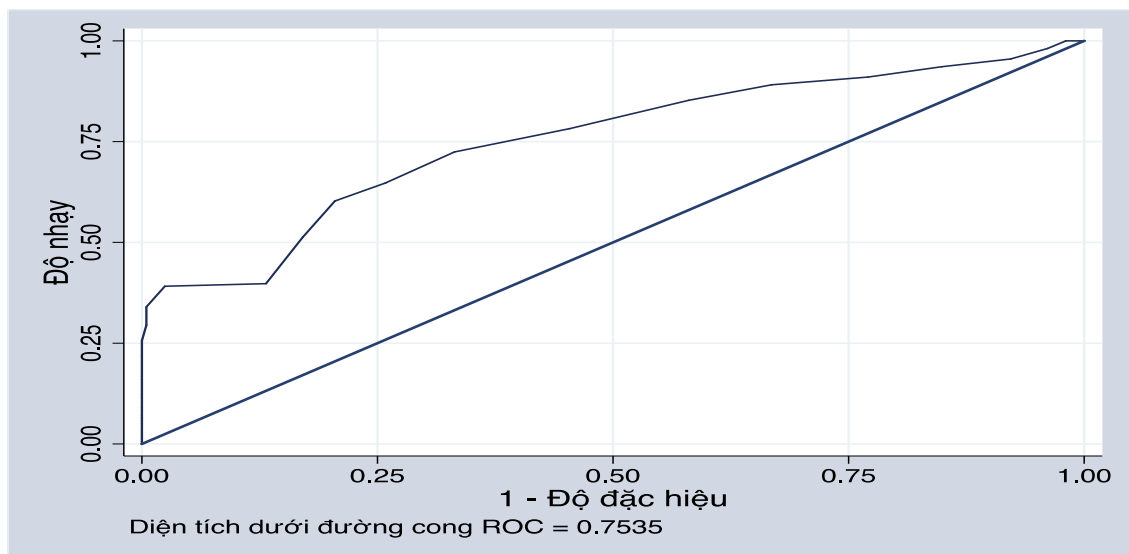
Một số yếu tố của mẹ	Tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi			
	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR	95%CI	OR	95%CI
Béo phì trước mang thai	1,89	1,04 - 3,45	1,41	0,74 - 2,69
Tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ	2,04	1,03 - 4,01	1,47	0,71 - 3,03
HbA1C \geq 6,0%	4,34	2,59 - 7,28	3,99	2,36 - 6,76

Ghi chú:

- Phân tích đơn biến đánh giá mối liên quan với PDCT của từng yếu tố riêng rẽ như: mẹ béo phì trước mang thai, mẹ tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ, mẹ có HbA1C \geq 6%.
- Phân tích đa biến đánh giá mối liên quan với PDCT của các yếu tố tác động đồng thời như: mẹ béo phì trước mang thai, mẹ tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ, mẹ có HbA1C \geq 6%.

Nhận xét:

- Kết quả phân tích đơn biến cho thấy nguy cơ bị PDCT ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ kèm theo béo phì trước mang thai, tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ và có HbA1C $\geq 6\%$ tăng 1,89 lần trường hợp có mẹ ĐTĐ mà không béo phì, tăng 2,04 lần trường hợp có mẹ không bị tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ và tăng 4,34 lần trường hợp có mẹ ĐTĐ mà HbA1C dưới 6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức tin cậy 95%.
- Kết quả phân tích đa biến cho thấy nguy cơ bị PDCT thai ở thai phụ có HbA1C $\geq 6\%$ tăng 3,99 lần trường hợp mẹ ĐTĐ mà HbA1C < 6%, khi có sự tương tác của các yếu tố khác như mẹ béo phì hay tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ.



Biểu đồ 3.14. Giá trị tiên lượng của HbA1C với tình trạng phì đại cơ tim ở thai nhi có mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ

($n=361$, $AUC=0,753$; Độ nhạy = 59%, Độ đặc hiệu = 97,5%,
giá trị cutoff = 6,1%, $PR_2=18\%$)

Nhận xét: Với chỉ số HbA1C tăng từ trên 6,1% có khả năng dự báo xuất hiện PDCT ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ với độ nhạy = 59%, độ đặc hiệu = 97,5% và diện tích dưới đường cong ROC (AUC) = 0,753.

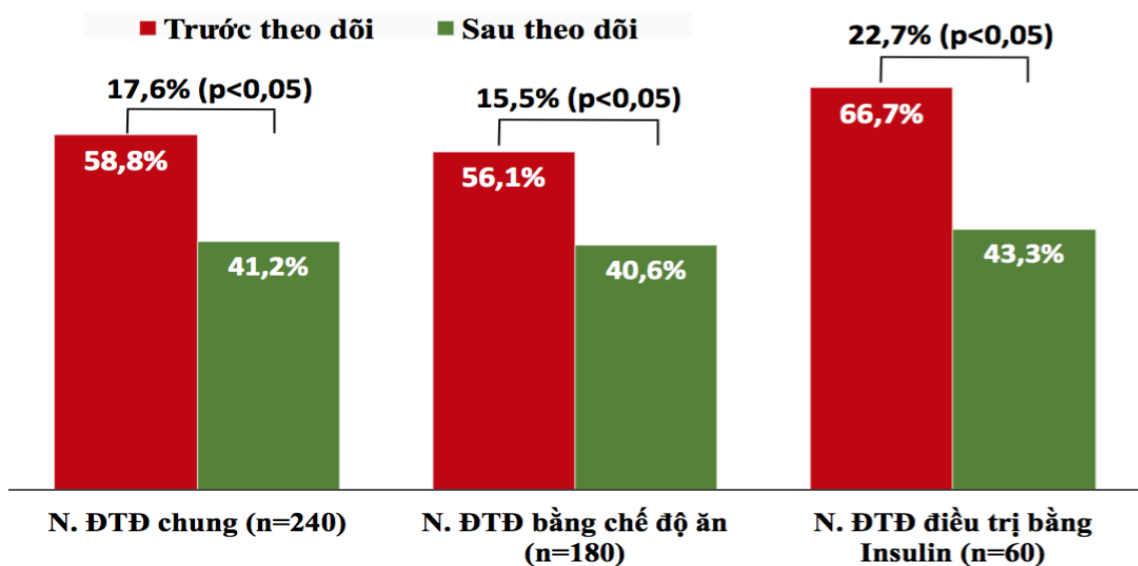
3.4.1.2. Mối liên quan giữa điều trị ĐTD trong thai kỳ của mẹ với PDCT thai

NHÓM BỆNH ĐTD trong thai kỳ (n=361 thai phụ)			
Đang điều trị trước thời điểm nghiên cứu (n=62)		Chưa điều trị trước thời điểm nghiên cứu (n=299)	
Nhóm điều chỉnh chế độ ăn (n=29)	Nhóm tiêm insulin (n=33)	Nhóm điều chỉnh chế độ ăn (n=268)	Nhóm tiêm insulin (n=31)

NHÓM BỆNH ĐƯỢC THEO DÕI SATT LẦN 2 ĐTD trong thai kỳ (n=240 thai phụ)	
Nhóm điều chỉnh chế độ ăn (n=180)	Nhóm tiêm insulin (n=60)

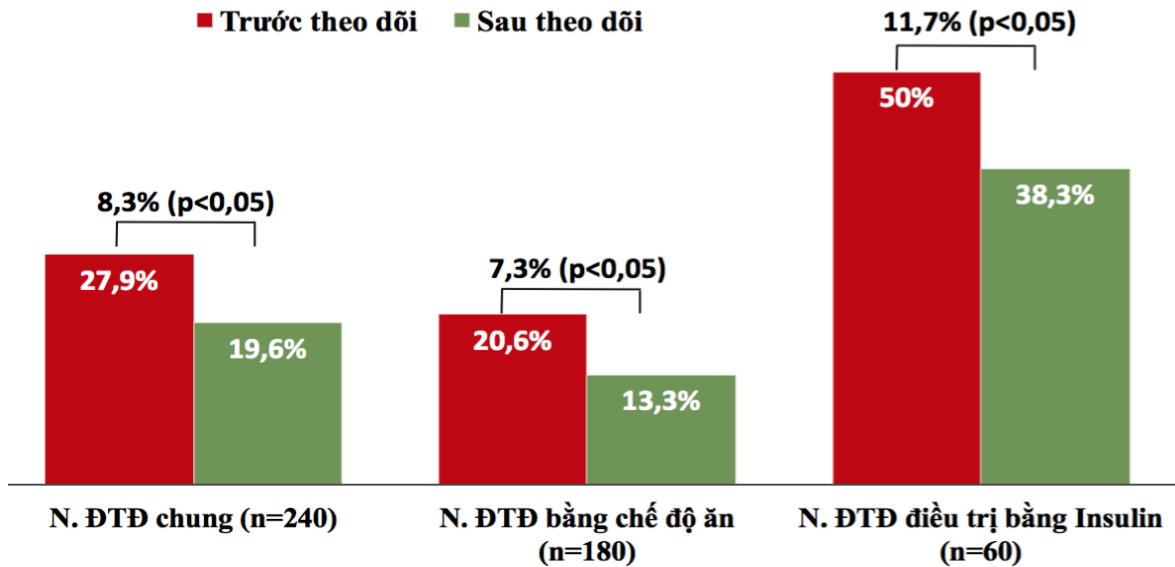
Sơ đồ 3.1. Phân bố thai phụ nhóm bệnh theo thời điểm điều trị

361 thai phụ nhóm bệnh trong nghiên cứu đều được quản lý tại khoa Nội tiết và khoa Sản của Bệnh viện Bạch mai, tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu có 62 thai phụ đang được điều trị nhưng chưa kiểm soát được glucose máu nên vẫn được đưa vào nghiên cứu. Trong 361 thai nhi nhóm bệnh, chỉ có 240 thai nhi được SATT ít nhất 2 lần với khoảng thời gian theo dõi trung bình $5,02 \pm 2,17$ tuần và kết quả của lần SATT cuối cùng trước khi sinh được tính là thời điểm sau thời gian theo dõi điều trị. 121 thai nhi còn lại của nhóm bệnh không được làm SATT lần 2 do thai phụ không quay lại hoặc đã sinh, tuy nhiên vẫn được theo dõi điều trị bởi Bác sỹ Sản khoa và Bác sỹ Nội tiết.



Biểu đồ 3.15. Biến đổi tỷ lệ phì đại cơ tim trong nhóm theo dõi điều trị

Nhận xét: Điều trị tăng glucose máu trong thai kỳ làm giảm đáng kể tỷ lệ PDCT ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ, sự cải thiện này xuất hiện ở cả nhóm điều chỉnh chế độ ăn và tiêm insulin.



Biểu đồ 3.16. Biến đổi tỷ lệ giảm chức năng tim toàn bộ trong nhóm theo dõi điều trị

Nhận xét: Điều trị tăng glucose máu trong thai kỳ làm giảm đáng kể tỷ lệ giảm chức năng tim toàn bộ ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ, sự cải thiện này xuất hiện ở cả nhóm điều chỉnh chế độ ăn và tiêm insulin.

3.4.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố của con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi

3.4.2.1. Mối liên quan giữa cân nặng của thai với tình trạng phì đại cơ tim

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa cân nặng của thai với tình trạng phì đại cơ tim

Cân nặng thai nhi	Tình trạng PDCT ở thai nhi	
	OR	95%CI
Thai to	1,8	1,02 - 3,21

Nhận xét:

- Nguy cơ bị PDCT ở trường hợp thai to tăng 1,8 lần trường hợp thai không to và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức tin cậy 95%.

3.4.2.2. *Mối liên quan giữa tình trạng phì đại cơ tim trong bào thai với một số yếu tố lâm sàng bất lợi của em bé ngay sau sinh.*

Tất cả 511 thai nhi đều được theo dõi lâm sàng ngay sau sinh thông qua: hỏi bệnh, thăm khám trực tiếp và nghiên cứu hồ sơ bệnh án. Một số yếu tố lâm sàng bất lợi của em bé được đưa vào nghiên cứu để phân tích mối liên quan với tình trạng PĐCT thai bao gồm: sinh thiếu tháng, sinh nhẹ cân, mổ đẻ do suy thai, điểm Apgar phút thứ nhất và tử vong chu sinh.

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa phì đại cơ tim thai và một số yếu tố lâm sàng bất lợi của em bé ngay sau sinh

Một số yếu tố lâm sàng bất lợi của em bé ngay sau sinh		Tình trạng PĐCT trong bào thai (n=361)			
		Không (n=205)	Có (n=156)	P	OR (95%CI)
Sinh thiếu tháng (n,%)	Không	195(95,1)	139(89,1)	0,031	2,38 (1,06-5,36)
	Có	10(4,9)	17(10,9)		
Sinh nhẹ cân (n,%)	Không	198(96,6)	142(91)	0,025	2,78 (1,09-7,08)
	Có	7(3,4)	14(9)		
Mổ do suy thai (n,%)	Không	202(98,5)	149(95,5)	0,083	3,16 (0,80-12,4)
	Có	3(1,5)	7(4,5)		
Apgar phút thứ 1 ≤ 7 (n,%)	Không	199(97,1)	143(91,7)	0,023	3,01 (1,11-8,12)
	Có	6(2,9)	13(8,3)		
Tử vong chu sinh (n,%)		0	0		

Ghi chú: Thông số được biểu diễn dưới dạng (số lượng; tỷ lệ %)

Nhận xét:

- *Tỷ lệ sinh thiếu tháng* của nhóm ĐTD có PĐCT cao hơn đáng kể nhóm ĐTD không bị PĐCT ($p=0,031$). Nguy cơ sinh thiếu tháng ở thai nhi bị PĐCT tăng 2,38 lần so với trường hợp thai không bị PĐCT và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức tin cậy 95%.
- *Tỷ lệ sinh nhẹ cân* của nhóm có PĐCT cao hơn hẳn nhóm không bị PĐCT ($p=0,025$). Nguy cơ sinh nhẹ cân ở thai nhi bị PĐCT tăng 2,78 lần so với trường hợp thai không bị PĐCT và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức tin cậy 95%.
- *Phương pháp sinh mổ do thai suy* không khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm ĐTD có PĐCT và nhóm không có PĐCT.
- *Tỷ lệ thai nhi có điểm Apgar phút thứ 1 thấp ≤ 7* ở nhóm ĐTD có PĐCT cao hơn hẳn nhóm không bị PĐCT ($p=0,023$). Nguy cơ trẻ sinh có điểm Apgar phút thứ 1 thấp ≤ 7 ở thai nhi bị PĐCT tăng 3,01 lần so với thai không bị PĐCT và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức tin cậy 95%.
- *Không có trường hợp tử vong chu sinh* nào trong giai đoạn nghiên cứu.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Từ tháng 1/2017 đến 1/2019, có 511 đối tượng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn tham gia vào nghiên cứu bao gồm 361 trường hợp nhóm bệnh và 150 trường hợp nhóm chứng, đáp ứng đủ yêu cầu của cỡ mẫu.

4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh và nhóm chứng

Đặc điểm chung của thai phụ

Nghiên cứu có tuổi thai phụ trung bình là $28,8 \pm 4,48$ (tuổi) với 80% trường hợp thuộc nhóm tuổi nguy cơ cao bị ĐTD thai kỳ (≥ 25 tuổi), tuy nhiên không có khác biệt về tuổi thai phụ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Sự đồng nhất về tuổi mẹ có thể giúp loại trừ ảnh hưởng của yếu tố tuổi mẹ cao đến sự phát triển của thai nhi trong tử cung giữa các nhóm nghiên cứu [16].

ĐTD là yếu tố nguy cơ cao cho phụ nữ mang thai bởi lẽ phụ nữ mắc ĐTD muốn thụ thai đã khó, có một thai kỳ bình thường lại càng khó hơn. Nghiên cứu của Inkster, M.E và cs (2006) [104] đã chỉ ra rằng kiểm soát glucose máu kém trong thai kỳ làm tăng nguy cơ sảy thai lên 3,23 lần, tăng nguy cơ đẻ non lên 3,03 lần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tiền sử sảy thai hoặc thai lưu của nhóm ĐTD cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (bảng 3.1). Tuy nhiên, tỷ lệ chung về tiền sử đẻ non, sinh con to, bản thân bị rối loạn dung nạp glucose ở lần mang thai trước và gia đình bị ĐTD có lẽ còn ít nên không thấy sự khác biệt của các yếu tố trên giữa các nhóm trong nghiên cứu.

Thiếu máu sinh lý ở phụ nữ mang thai cũng thường gặp, tỷ lệ thiếu máu chung trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,8%, tương tự nghiên cứu của tác giả Hiramatsu Y và cs năm 2012 trên những thai phụ khỏe mạnh [105]. Hồng cầu người trưởng thành bình thường có 3 loại hemoglobin (Hb): HbA, HbA₂, HbF, trong đó HbA chiếm 97% tổng lượng hemoglobin trong cơ thể, được coi là hemoglobin bình thường. Các loại đường đơn trong máu kết hợp với HbA

tạo nên HbA1, tùy theo loại đường đơn và vị trí gắn mà có 4 loại HbA1: HbA1a1, HbA1a2, HbA1b, HbA1c. Glucose kết hợp với HbA tạo nên HbA1c (hemoglobin glycosyl hóa), phản ứng này không cần xúc tác của enzym và không đảo ngược nên HbA1c tồn tại trong suốt đời sống của hồng cầu (120 ngày), phản ánh mức glucose máu trong vòng 8-12 tuần trước khi đo và cho biết sự kiểm soát glucose máu trong thời gian đó [104]. Như vậy, do tỷ lệ thiếu máu sinh lý giữa nhóm chứng và nhóm ĐTĐ không khác nhau, nên có thể coi sự ảnh hưởng của tình trạng thiếu máu sinh lý lên chỉ số HbA1C giữa các nhóm nghiên cứu là như nhau.

Ở phụ nữ mang thai khỏe mạnh, những thay đổi bình thường trong chuyển hóa lipid rất cần thiết cho sự tăng trưởng và phát triển của thai nhi, dẫn tới cả thành phần cholesterol và triglyceride đều tăng trong suốt thai kỳ. Nghiên cứu của Barrett HL và cs (2014) [106] cho rằng, tăng lipid ở phụ nữ ĐTĐ trong thai kỳ không biến chứng tương tự như thai phụ khỏe mạnh không bị ĐTĐ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ tăng cholesterol toàn phần và triglycerid của thai phụ tại thời điểm nghiên cứu lần lượt là 76,5%, 75%, và cũng không khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (bảng 3.1). Điều này có thể giúp hạn chế ảnh hưởng của rối loạn chuyển hóa lipid lên cơ tim thai, khi mà một số nghiên cứu trước đây [40], [41] cho rằng tăng lipid máu có thể gây giảm chức năng tim ở thai nhi. Tuy nhiên, do xét nghiệm lipid máu mới được thực hiện tại 1 thời điểm, chưa phản ánh được toàn bộ thai kỳ, nên đây cũng là một hạn chế của nghiên cứu.

Như vậy, nhóm chứng và nhóm bệnh trong nghiên cứu này tương đối đồng nhất về một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng cơ bản, ngoại trừ tình trạng tăng glucose máu (bảng 3.1). Tuy nhiên, với chỉ số HbA1C trung bình của nhóm bệnh là $5,6 \pm 0,85$ (%) (dao động từ 4,8% - 13%), cho thấy mức tăng glucose của nhóm bệnh cũng không quá cao, bên cạnh đó tỷ lệ thai phụ có nguy cơ cao bị ĐTĐ thai kỳ cũng chỉ chiếm 60,5%, còn lại là nguy cơ trung bình.

Đặc điểm chung của thai nhi

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện từ tuần thai 28 trở đi vì một số lý do sau: (1) biến chứng PĐCT thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ thường gặp ở 3 tháng cuối, (2) thai phụ thường đi sàng lọc ĐTĐ thai kỳ ở 28 tuần thai trở đi, (3) đánh giá chức năng tim thai bằng SATT ở tuần thai này khả thi và hạn chế sai số so với tuổi thai bé hơn, (4) việc phát hiện sớm các biến chứng của PĐCT và RLCN tim thai (trước khi phù thai) ở tuần thai này giúp ích nhiều hơn cho việc cải thiện tỷ lệ sống còn của thai nhi. Kết quả trình bày trong biểu đồ 3.1 cho thấy tuần thai trung bình tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu là $32,3 \pm 3,28$ (tuần), phân bố rải rác từ tuần 28 đến tuần 39, nhưng tập trung chủ yếu ở tuần thai 28 và 32 do đây là thời điểm thai phụ thường đi làm nghiệm pháp dung nạp glucose và đăng ký sinh tại Bệnh viện Bạch Mai. Tỷ lệ thai phụ ≥ 36 tuần (thời điểm thai kỳ muộn) chỉ có 65 trường hợp chiếm 18%, trong đó 9 trường hợp nhóm ĐTĐ mang thai đã được điều trị bằng insulin, 28 trường hợp nhóm ĐTĐ thai kỳ đã được điều chỉnh bằng chế độ ăn nhưng chưa hoàn toàn kiểm soát được glucose máu và chưa được làm SATT, còn lại 28 trường hợp nhóm chứng được SATT lần thứ 2 theo nguyện vọng của thai phụ nên không vi phạm đạo đức nghiên cứu.

Trọng lượng thai trung bình của các nhóm trong nghiên cứu đều tăng tuyến tính với tuần thai và chỉ thật sự lớn hơn ở nhóm ĐTĐ vào tuần thai 29, 31 và 36 (biểu đồ 3.2). Như vậy, trong nghiên cứu này, thai nhi nhóm mẹ bị ĐTĐ có xu hướng tăng cân nhiều hơn nhóm chứng và liệu yếu tố này có ảnh hưởng biến chứng PĐCT và RLCN tim thai hay không là vấn đề cần được xem xét.

Tần số tim thai trong 3 tháng cuối của thai kỳ thường ít dao động, sự tương đối đồng nhất về tần số tim thai giữa nhóm bệnh và nhóm chứng trong biểu đồ 3.3 có thể giúp hạn chế sai số trong phép đo chức năng tim bằng SATT của thai nhi trong nghiên cứu này.

4.1.2. Đặc điểm riêng của nhóm bệnh

Đặc điểm riêng của thai phụ nhóm bệnh

So với ĐTĐ thai kỳ thì ĐTĐ trước khi mang thai gây nhiều biến chứng cho tim thai hơn [8]. Trong 361 thai phụ nhóm bệnh của nghiên cứu, chỉ có 65(18%) thai phụ bị ĐTĐ mang thai với 32 trường hợp được phát hiện ở lần thai kỳ này theo tiêu chuẩn của ADA 2017 và 33 trường hợp còn lại được chẩn đoán trước khi mang thai. Như vậy, tỷ lệ ĐTĐ thực sự trong nghiên cứu không nhiều cũng là một hạn chế, nhưng cơ bản cũng đáp ứng được các phép toán thống kê nhằm đánh giá sự ảnh hưởng của các thể ĐTĐ trong thai kỳ lên biến chứng PĐCT và RLCN tim của thai nhi. Cũng theo ADA 2017, một trong các chỉ số đánh giá mức độ nguy cơ và là công cụ để theo dõi kiểm soát glucose máu ở phụ nữ mang thai là HbA1C [16]. Mặc dù, trong báo cáo của Nhóm nghiên cứu ĐTĐ và thai kỳ Quốc tế 2012 [105], HbA1C phản ánh không hoàn toàn chính xác mức độ tăng glucose máu ở phụ nữ mang thai do có xu hướng giảm trong quý 2 và tăng trong quý 3 của thai kỳ bình thường bởi tình trạng thiếu máu thiếu sắt tiến triển. Tuy nhiên, trên thực tế, việc sử dụng các thông số thay thế khác được coi là chính xác hơn như xét nghiệm GA (một ketoamine hình thành từ phản ứng không dị ứng và liên kết giữa lysine của albumin và glucose) hay theo dõi glucose máu liên tục còn nhiều khó khăn, nên trong nghiên cứu này, chúng tôi vẫn sử dụng chỉ số HbA1C tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu để đánh giá mức độ nguy cơ của nhóm bệnh. Do chỉ số HbA1C trung bình của nhóm bệnh không quá cao ($5,6 \pm 0,85\%$), căn cứ vào mục tiêu kiểm soát glucose máu cho phụ nữ bị ĐTĐ trong thai kỳ nếu không có dấu hiệu hạ glucose máu của ADA 2017 là $HbA1C < 6\%$ [16] và dựa theo khuyến cáo tiên hành siêu âm tim thai của Hội tim mạch Hoa kỳ [10] cho thai phụ bị ĐTĐ có $HbA1C \geq 6\%$ vào quý 3 thai kỳ, chúng tôi phân nhóm ĐTĐ có nguy cơ cao và thấp dựa trên ngưỡng HbA1C trên và dưới 6%. Kết quả trình bày trong biểu đồ 3.4 cho thấy tỷ lệ thai phụ có HbA1C máu $\geq 6\%$ chỉ chiếm 24,7%. Như vậy, một lần nữa cho thấy, mức nguy cơ của thai phụ

trong nhóm bệnh nhìn chung không quá cao. Điều này có thể do một số nguyên nhân sau: *thứ nhất*, 39,5% thai phụ trong nhóm bệnh có nguy cơ bị ĐTD thai kỳ ở mức trung bình; *thứ hai*, trong 65(18%) thai phụ bị ĐTD mang thai, thì đã có 33 trường hợp được chẩn đoán trước khi mang thai và đang được điều trị trước thời điểm nghiên cứu mặc dù chưa đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu; *thứ ba*, những trường hợp thai lưu do biến chứng tăng glucose máu rất cao mà chưa được làm SATT trước đó lại bị loại khỏi nghiên cứu.

Trong những năm gần đây, tỷ lệ béo phì của nước ta ngày càng gia tăng, có khi tới 30% ở vùng thành thị, cùng với sự phát triển của béo phì là sự bùng nổ của ĐTD thai kỳ. Theo kết quả phân tích gộp của Chu SY và cs năm 2007 [107], nguy cơ phát triển ĐTD tăng 2,14 lần ở phụ nữ mang thai béo phì. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ béo phì của nhóm ĐTD là 14,1% (biểu đồ 3.4), cao hơn các nghiên cứu trước đây như của Tạ Văn Bình và cs (2004) [22] là 6,7%, của Thái Thị Thanh Thủy và cs (2012) [2] là 7%.

Ngoài béo phì, nghiên cứu của Scifres, CM và cs (2014) [108] cho rằng tăng cân quá nhiều trong thai kỳ cũng là yếu tố nguy cơ gây thai to ở thai phụ ĐTD tít 1 và tít 2. Nếu tăng trên 7 kg trong hai quý đầu sẽ làm tăng nguy cơ mắc ĐTD thai kỳ lên 1,61 lần so với nhóm thai phụ tăng ít hơn 7 kg. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ tính tới thời điểm nghiên cứu cũng chiếm 10,8%.

Đặc điểm riêng của thai nhi nhóm bệnh

Tăng glucose máu trong những tháng cuối của thai kỳ đã được chứng minh là một trong những nguyên nhân gây thai to do lượng glucose máu dư thừa đi qua nhau thai vào máu của thai nhi làm khuếch đại sự tăng tiết insulin và các yếu tố tăng trưởng, thúc đẩy sự phát triển của thai. Kết quả là glucose dư trong bào thai được lưu trữ dưới dạng mỡ và gây thai to. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ thai to của nhóm ĐTD là 15% (biểu đồ 3.5), tương tự một số nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới với tỷ lệ dao động từ 7,9 - 42% [24], [109].

Như vậy, điểm đặc trưng của nhóm bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là có mức độ tăng glucose máu không quá cao, điều này làm cơ sở để chúng tôi đánh giá mức độ ảnh hưởng sớm của ĐTĐ lên tình trạng PDCT và RLCN tim ở thai nhi, có thể giúp ích cảnh báo nhiều hơn trong thực hành lâm sàng. Bởi lẽ, với sự phát triển của ngành y tế trong sự nghiệp chăm sóc sức khỏe phụ nữ có thai hiện nay, sàng lọc ĐTĐ trong thai kỳ đã trở nên rất phổ biến nên tỷ lệ thai phụ nhập viện vì glucose máu quá cao không còn nhiều. Hơn nữa, một số nghiên cứu đã cho thấy rõ khi tim thai đã bị phì đại nặng nề thì rất dễ dẫn đến suy tim thai và tử vong. Bên cạnh đó, với 14,1% thai phụ bị béo phì trước mang thai, 10,8% thai phụ có tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ và 15% thai nhi “lớn hơn tuổi thai” trong nhóm bệnh, có thể giúp chúng tôi phân tích mối liên quan giữa các yếu tố này với biến chứng PDCT ở thai nhi, điều mà chưa được đề cập trong các nghiên cứu trước đây.

4.2. Đặc điểm bề dày thành tim và chức năng tim của thai nhi nhóm chứng

Các nghiên cứu thiết lập biểu đồ sinh học của thai nhi trong tử cung nói chung hay các thông số kích thước và chức năng tim thai nói riêng có thể được thực hiện bằng hai loại thiết kế là nghiên cứu cắt ngang và nghiên cứu theo dõi dọc tiến cứu [110]. Với thiết kế nghiên cứu cắt ngang, thai nhi chỉ cần khảo sát siêu âm một lần duy nhất trong suốt thai kỳ, phù hợp với những nghiên cứu có thời gian ngắn. Ưu điểm của kiểu thiết kế này là thu thập, phân tích dữ liệu dễ dàng hơn và độ mạnh thống kê được thực hiện trong điều kiện tốt nhất, tuy nhiên nhược điểm là khó kiểm soát được thai nhi có phát triển bất thường sau đó. Ngược lại, thiết kế nghiên cứu theo dõi dọc tiến cứu chỉ nghiên cứu trên một số lượng ít thai nhi trong từng thời kỳ, dễ dàng phát hiện những thai nhi có bất thường xảy ra trong diễn tiến của thai kỳ, nên số liệu thống kê cung cấp thêm thông tin có liên quan và mạnh mẽ hơn. Tuy nhiên, loại thiết kế này đòi hỏi thai nhi phải được khảo sát siêu âm tim nhiều lần trong suốt thai kỳ, cần thời gian dài hơn để thu thập số liệu và cần phải vận động sự tham gia tự nguyện của người mẹ đến khám đúng thời gian quy định.

Trong khi đó, khảo sát siêu âm tim nhiều lần lặp lại trên 1 thai nhi là không cần thiết, có thể gây tâm lý không tốt cho thai phụ. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Siêu âm sản phụ khoa Thế giới cũng như Hội siêu âm Việt Nam, mặc dù siêu âm được chứng minh là vô hại và an toàn với thai nhi, nhưng khảo sát siêu âm thai nhi chỉ nên thực hiện khi có chỉ định y khoa rõ ràng, không nên lạm dụng. Ngoài ra, thiết kế theo dõi dọc tiền cứu sẽ mắc phải một sai lầm hệ thống đó là các số đo mà nghiên cứu có được chỉ đại diện cho một số ít những thai nhi trong nghiên cứu, ví dụ 1000 số liệu có từ 100 thai nhi được khảo sát 10 lần trong nghiên cứu theo dõi dọc tiền cứu cũng chỉ đại diện cho sự tăng trưởng của 100 thai nhi mà thôi. Nghiên cứu theo dõi dọc tiền cứu trên cùng một thai nhi qua nhiều thời điểm, sẽ có khuynh hướng liên hệ chặt chẽ tuyến tính trên cùng một cá thể trong sự phát triển nhưng độ mạnh thống kê sẽ giảm đi rất nhiều. Như vậy, nghiên cứu cắt ngang sẽ khắc phục được các nhược điểm của nghiên cứu theo dõi dọc tiền cứu, bởi lẽ khảo sát siêu âm thai nhi trong nghiên cứu chỉ có một lần (phù hợp với các khuyến cáo của Hiệp hội siêu âm sản phụ khoa Thế giới), hơn nữa nghiên cứu cắt ngang sẽ mang tính đại diện hơn cho dân số khảo sát (1000 số liệu có được đại diện cho 1000 thai nhi). Với những lý do trên, chúng tôi đã lựa chọn nghiên cứu cắt ngang để thiết lập giá trị bình thường của bề dày và chức năng tim thai theo tuần thai ở 3 tháng cuối. Nhưng, để khắc phục những nhược điểm của nghiên cứu cắt ngang như phân tích ở trên, thai phụ chỉ được nhận vào nghiên cứu khi biết rõ ngày kinh cuối hoặc có phiếu siêu âm 3 tháng đầu nhằm mục đích xác định đúng tuổi thai. Nghiên cứu thu thập các thông số SATT của 150 thai nhi bình thường theo tiêu chuẩn lựa chọn của nhóm chúng và chỉ đưa vào nghiên cứu những em bé sinh đủ tháng (tức là từ sau tuần 37) [93], trọng lượng lúc sinh bình thường (tức là từ 2500 – 4000 gam) [94] và kiểm tra tim mạch sau sinh bình thường. Các tiêu chuẩn này sẽ giúp loại trừ những thai nhi suy dinh dưỡng hoặc quá cân theo định nghĩa của tổ chức Y tế Thế giới WHOSIS 2011 [94], đảm bảo đây là những thai kỳ có diễn tiến bình thường. Mặc dù vậy, do

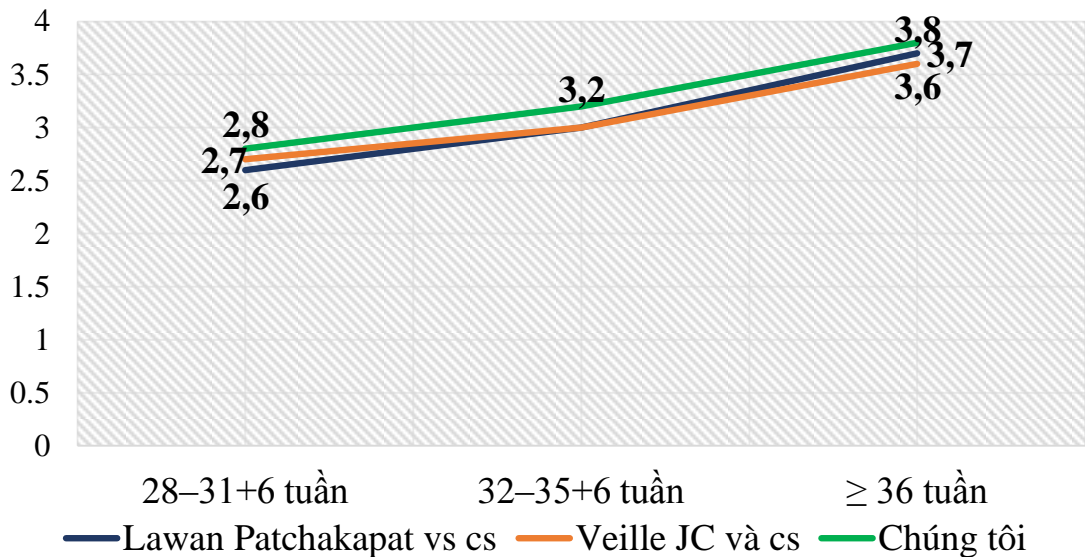
điều kiện nghiên cứu còn hạn hẹp, có 28 trường hợp nhóm chứng được SATT lại lần 2 sau khoảng thời gian trung bình là 5,02 tuần và vào thời điểm muộn thai kỳ muộn (sau 36 tuần), theo nguyện vọng của thai phụ và cũng giúp đảm bảo đủ số liệu bình thường làm cơ sở so sánh với nhóm bệnh. Vì vậy, mặc dù có 178 lượt SATT của nhóm chứng nhưng chỉ đại diện cho 150 thai nhi bình thường và đây cũng là một trong những hạn chế của nghiên cứu này. Tuy nhiên, với 150 thai nhi này vẫn đủ để đáp ứng yêu cầu cỡ mẫu của nhóm chứng tối thiểu là 120.

4.2.1. Đặc điểm bề dày thành tim của thai nhi nhóm chứng

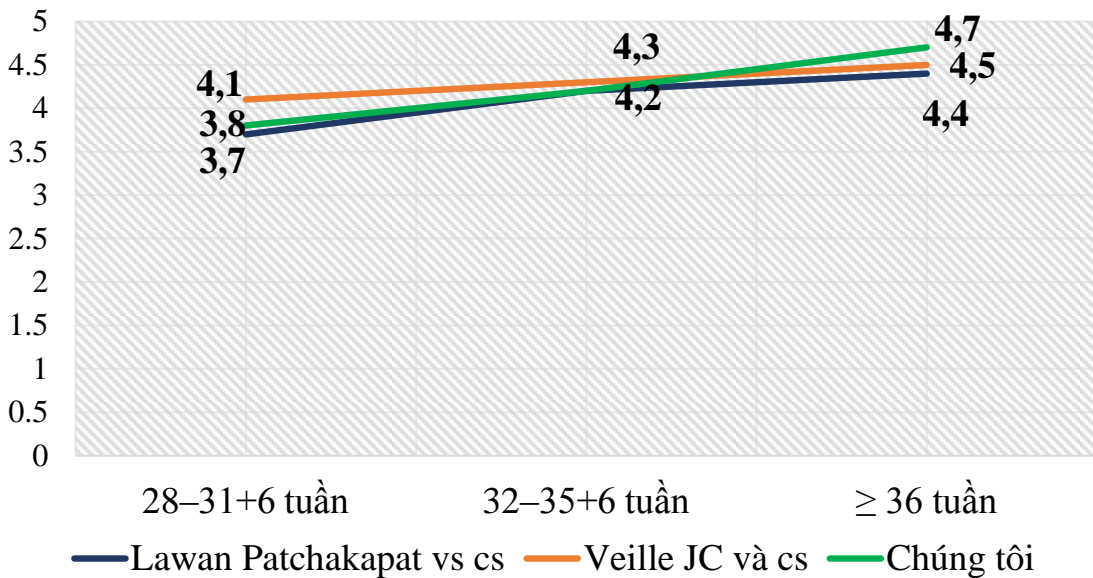
Trong những tháng cuối của thai kỳ, tế bào cơ tim thai vẫn tiếp tục phát triển về chất lượng để đáp ứng với những thay đổi của tiền gánh và hậu gánh. Tăng bề dày thành tim và kích thước buồng tim là cơ chế thích ứng với tăng cung lượng tim, giảm thiểu áp lực lên thành tim và tối đa hóa tưới máu cơ tim. Trong tuần hoàn thai nhi, tâm thất phải làm việc ưu thế hơn tâm thất trái nên bề dày TBTP dày hơn TSTT, trong khi VLT là vùng cơ tim chịu sự tương tác của hai tâm thất về áp lực và thể tích nên thường được ghi nhận có bề dày lớn hơn 2 thành tim còn lại [111]. Bên cạnh cơ chế tăng thể tích tuần hoàn, tăng kích thước tế bào cơ tim được quan sát thấy 10 ngày trước khi sinh và trùng với sự tăng vọt của cortisol giai đoạn thai kỳ muộn, điều đó cho thấy vai trò tiềm năng quan trọng của cortisol trong việc tái cấu trúc cơ tim ở giai đoạn cuối thai kỳ [112]. Vì vậy, để loại trừ ảnh hưởng của cortisol lên chức năng tim thai của nhóm bệnh, chúng tôi không đưa vào nghiên cứu những thai phụ có tiêm trưởng thành phổi trong vòng 1 tuần trước đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bề dày thành tim trung bình thì tâm thu và tâm trương của các nhóm nghiên cứu đều tăng dần theo tuần thai, trong đó bề dày VLT ưu thế nhất, tiếp đến là TBTP, TSTT là nhỏ nhất (bảng 3.2). Để tìm hiểu giá trị dự báo của bề dày VLT trong bệnh PDCT lệch tâm ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ, nhiều tác giả đã thiết lập giá trị giới hạn bình

thường của VLT theo tuổi thai bằng kỹ thuật siêu âm TM, như nghiên cứu của Veille và cs (1996) [113], Lawan Patchakapat MD và cs (2006) [114]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.2) khá tương đồng với các tác giả trên (biểu đồ 4.1, 4.2).



Biểu đồ 4.1. Bề dày VLT thì tâm trương ở thai nhi bình thường qua một số nghiên cứu [113], [114].



Biểu đồ 4.2. Bề dày VLT thì tâm thu ở thai nhi bình thường qua một số nghiên cứu [113], [114].

Bên cạnh đó, hệ số tương quan trong bảng 3.3 còn cho thấy bề dày các thành tim cả thì tâm thu và tâm trương đều tương quan chặt, tuyến tính với tuần thai và trọng lượng thai. Kết quả này cũng phù hợp với mô hình hồi quy về kích thước các thành tim theo tuần thai của tác giả Lê Kim Tuyền và cs năm 2014 trên 2535 thai nhi bình thường đến từ 49 tỉnh thành trong cả nước [89].

4.2.2. Đặc điểm chức năng tim của thai nhi nhóm chứng

Bàn luận về chức năng tâm thu của thai nhi nhóm chứng

Cũng giống như bề dày thành tim, các thông số phản ánh chức năng tâm thu cũng tăng dần theo sự trưởng thành của tim thai, để thích nghi với sự gia tăng của tiền gánh và thay đổi của hậu gánh. Tăng vận tốc dòng chảy theo thời gian (VTI) qua van ĐMP và ĐMC phản ánh sự gia tăng về tiền gánh trong điều kiện không có tắc nghẽn đường tổng máu của tâm thất. Bên cạnh đó, tăng vận tốc cơ tim tối đa trong thì tâm thu (sóng S') do sự trưởng thành của nội tại cơ tim cũng phản ánh sự cải thiện chức năng tâm thu trong suốt thai kỳ. Ngược lại, cơ tim càng trưởng thành về chức năng thì lực gia tốc của cơ tim càng tăng khiến thời gian co đồng thể tích (IVCT) càng ngắn lại, nhưng thường hằng định trong 3 tháng cuối của thai kỳ. Tương tự, phân số co rút sợi cơ (FS) thất trái là thông số phản ánh chức năng tâm thu toàn bộ của thất trái chịu ảnh hưởng của cả tiền gánh và yếu tố nội tại cơ tim, thông số này cũng tăng theo tuần thai và ổn định vào quý 3 của thai kỳ [74]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trình bày trong bảng 3.4 một lần nữa cho thấy sự biến đổi theo chiều hướng trên của một số thông số phản ánh chức năng tâm thu của những thai nhi nhóm chứng. Cụ thể là tăng đáng kể các thông số VTI - ĐMP, VTI - ĐMC, S'-VVHL, S'-VVBL theo tuần thai, trong khi thời gian co đồng thể tích của thất phải và thất trái (IVCT-TP, IVCT-TT) và phân số co rút sợi cơ (FS) gần như không thay đổi. Kết quả trên cũng khá tương đồng với

một số nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới có cùng tuần thai, được trình bày trong bảng 4.1.

Bảng 4.1. Chức năng tâm thu của thai nhi bình thường qua các nghiên cứu

Ngghiên cứu	Maria Ame'lia và cs [115]	CHU chen và cs [86]	Sevket Balli vs cs [116]	Chúng tôi
Năm	2008	2012	2013	2019
Tuần thai	25-41	Quý 3	24-36	28 - 39
Số bệnh nhân	15	70	122	178
VTI - ĐMC(cm)		7,9 ± 1,85	8,8 ± 1,6	8,8 ± 1,55
VTI - ĐMP(cm)		6,3 ± 1,7	7,5 ± 1,65	7,7 ± 0,91
S'-VVHL(cm/s)	4,17 ± 0,83		4,91 ± 0,3	4,0 ± 0,57
S'-VVBL (cm/s)	5,23 ± 0,91		6,2 ± 0,5	5,4 ± 0,42
IVCT - TT(ms)			34,4 ± 2,5	37,0 ± 4,93
IVCT - TP(ms)			35,6 ± 3,5	38,5 ± 5,74
FS - TT (%)		30,2 ± 4,2		35,0 ± 5,11

Bàn luận về chức năng tâm trương của thai nhi nhóm chứng

Chức năng tâm trương gồm 2 thành phần: khả năng thư giãn, giãn nở của tâm thất và sự co bóp của tâm nhĩ. Đánh giá chức năng tâm trương đơn giản và dễ áp dụng nhất là phân tích mô hình dòng chảy qua van nhĩ thất tức thời liên quan giữa sóng E (sóng đổ đầy nhanh đầu tâm trương) và sóng A (sóng đổ đầy chậm cuối tâm trương) hay tỷ lệ E/A trên siêu âm Doppler xung qua các van nhĩ thất [67]. Trong 3 tháng cuối thai kỳ và đầu thời kỳ sơ sinh, sự chưa trưởng thành hoàn toàn của tế bào cơ tim và kiến trúc tim thai đã tạo ra một kiểu giảm thư giãn “sinh lý” của tâm thất, biểu hiện bằng tỷ lệ

E/A luôn nhỏ hơn 1. Vai trò co bóp của tâm nhĩ (sóng A), được sử dụng như một máy bơm bổ sung trong tuần hoàn thai nhi và ngay sau sinh. Theo diễn tiến ở thai kỳ bình thường, tiền gánh tăng lên trong khi hậu gánh lại giảm và khả năng giãn nở cơ tim được tăng lên. Đáp ứng với áp lực hệ tuần hoàn trên, khả năng thư giãn tâm thất cũng trưởng thành theo tuổi thai, phản ánh bằng vận tốc sóng E tăng lên, trong khi vận tốc sóng A tương đối ổn định nên tỷ lệ E/A tăng trong suốt thai kỳ [117]. Tuy nhiên, thông số này dễ bị ảnh hưởng bởi tiền gánh nhất là khi thay đổi về tiền gánh đã được chứng minh ở thai nhi có mẹ bị ĐTD trong thai kỳ. Do đó, việc sử dụng kỹ thuật siêu âm Doppler mô đánh giá trực tiếp vận tốc mô cơ tim tại pha đổ đầy nhanh (sóng E'), tại pha đổ đầy chậm (A') hay tỷ lệ E'/A' tại vị trí VVHL, VVBL và thời gian giãn đồng thể tích (IVRT), sẽ chính xác hơn do các thông số này ít bị ảnh hưởng của tiền gánh, hậu gánh và nhịp tim thai. Tương tự E/A, tỷ lệ E'/A' cũng tăng lên do sự gia tăng vận tốc cơ tim đầu pha đổ đầy nhanh (E') được giải thích bằng sự cải thiện khả năng thư giãn tích cực của cơ tim thay vì thay đổi áp lực đổ đầy tâm thất. Nghiên cứu của Nagueh SF và cs (1997) [118] đã chỉ ra rằng vận tốc sóng E' không chỉ tăng dần theo tuổi thai, mà còn tăng nhanh hơn vận tốc sóng E. Do đó, bên cạnh sự gia tăng rất lớn về thể tích tuần hoàn, sự cải thiện khả năng thư giãn tích cực và giãn nở của tâm thất là tác nhân chính của sự cải thiện chức năng tim thai trong pha đổ đầy đầu tâm trương. Ở bất kỳ tuần thai nào, lưu lượng tâm trương sớm và vận tốc tâm trương sớm ghi tại TBTP vị trí VVBL luôn cao hơn ghi tại VLT vị trí VVHL là do sự phân bố của các sợi cơ tim theo chiều dọc trong TBTP khác với sự phân bố các sợi cơ theo chu vi trong VLT, hay sự phân bố đều cả chiều dọc và chiều chu vi ở TSTT [119]. Trong khi vận tốc sóng A rất ít hoặc không có thay đổi trong quý 3 thai kỳ, thì vận tốc mô cơ tim pha đổ đầy muộn (A') vẫn tiếp tục tăng tuyến tính đến cuối thai kỳ và thường lớn nhất

ở TBTP. Điều này cho thấy vai trò chủ đạo của thất phải của thai nhi trong bối cảnh tồn tại của hệ tuần hoàn song song, với sự đóng góp nhiều hơn khoảng 30% so với thất trái cho tổng cung lượng tim thai [120]. Và để thực hiện nhiệm vụ này, thất phải có đặc tính thư giãn và giãn nở vượt trội so với thất trái, từ đó làm tăng khả năng co bóp của tâm nhĩ do tăng tiền gánh nhờ cơ chế Starling. Bên tỷ lệ E/A và E'/A' , thời gian giãn đồng thể tích (IVRT) là khoảng thời gian để tế bào cơ tim tái hấp thu canxi hay cơ tim thư giãn trong điều kiện thể tích buồng thất không đổi, cũng phản ánh chức năng tâm trương mà rất ít bị ảnh hưởng bởi tiền gánh. Theo tác giả Noirin E. Russell (2008) [121], trong thai kỳ bình thường, tương tự thời gian co đồng thể tích, thời gian giãn đồng thể tích (IVRT) cũng được cải thiện do sự cải thiện khả năng giãn nở của tâm thất, tuy nhiên gần như không thay đổi trong 3 tháng cuối. Như vậy, ở thai nhi bình thường có sự cải thiện chức năng tâm trương theo tuần thai thể hiện bằng tăng tỷ lệ vận tốc E/A và E'/A' của cả thất phải và thất trái để đáp ứng với sự gia tăng của tiền gánh, trong khi các thông số tâm trương do chức năng nội tại của tim thai như IVRT gần như không đổi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trình bày trong bảng 3.4 cũng cho thấy sự tăng dần theo tuần thai của tỷ lệ E/A ở van ha lá, ba lá và tỷ lệ E'/A' ở vòng van hai lá, vòng van ba lá, với tỷ lệ E'/A' -VVBL luôn thấp hơn E'/A' -VVHL, trong khi thời gian IVRT gần như không thay đổi. Điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của một số tác giả khác trên thế giới có cùng tuần thai và cùng phương pháp đo (bảng 4.2).

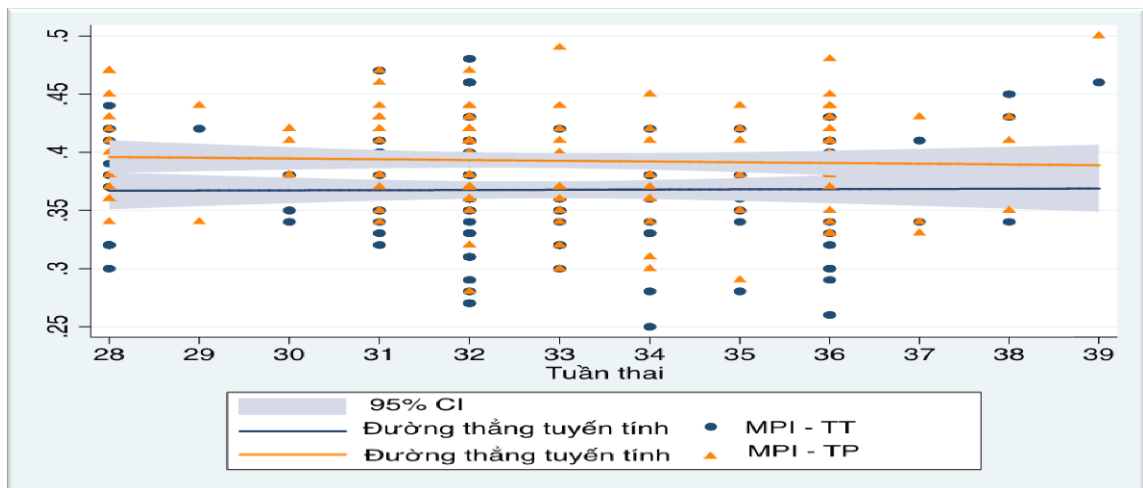
Bảng 4.2. Chức năng tâm trương của thai nhi bình thường qua các nghiên cứu

Nghiên cứu	Maria Ame'lia và cs [115]	CHU chen và cs [86]	Sevket Balli và cs [116]	Anupama Nair và cs [122]	Chúng tôi
Năm	2008	2012	2013	2018	2019
Tuần thai	25-40	28-40	24-36	28-40	28-39
Số bệnh nhân	15	70	122	26	178
E/A-VHL	0,71 ± 0,09	0,75 ± 0,06	0,77 ± 0,03	0,66 ± 0,07	0,73 ± 0,04
E/A-VBL	0,74 ± 0,07	0,77 ± 0,08	0,78 ± 0,03	0,69 ± 0,06	0,75 ± 0,05
E'/A'-VVHL	0,73 ± 0,20		0,62 ± 0,01	0,70 ± 0,11	0,78 ± 0,05
E'/A'-VVBL	0,68 ± 0,06		0,68 ± 0,02	0,58 ± 0,12	0,75 ± 0,08
IVRT-TT(ms)			42,8 ± 2,51	40,6 ± 4,3	40,5 ± 5,63
IVRT-TP(ms)				43,7 ± 5,3	42,0 ± 6,21

Bàn luận về chức năng tim toàn bộ của thai nhi nhóm chứng

MPI là chỉ số hiệu suất cơ tim, phản ánh chức năng tim toàn bộ do được cấu thành bởi thời gian giãn đồng thể tích (IVRT) phản ánh chức năng tâm trương và thời gian co đồng thể tích (IVCT), thời gian tổng máu (ET) phản ánh chức năng tâm thu. Chỉ số này độc lập với kích thước, hình học tâm thất và nhịp tim, tuy nhiên nó có thể bị ảnh hưởng một chút bởi tiền gánh [77], [122]. Thành phần IVRT của MPI là quan trọng nhất, IVRT kéo dài dẫn tới tăng MPI và là biểu hiện sớm của giảm chức năng tim toàn bộ [121]. Tsutsumi và cs [77] đã sử dụng chỉ số MPI để đánh giá chức năng tim toàn bộ của thai nhi bình thường, kết quả cho thấy MPI của thất trái là $0,62 \pm 0,07$ ở tuần 18-26, sau đó giảm xuống và hằng định mức $0,43 \pm 0,03$ sau 34 tuần thai do sự trưởng thành của cơ tim. MPI tương quan nghịch với tuần thai cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Chen và cs (2006) [123]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.4, biểu đồ 4.3 cho thấy chỉ số MPI thất trái và

MPI thất phải ở nhóm chứng gần như không thay đổi trong 3 tháng cuối của thai kỳ và MPI thất phải luôn cao hơn MPI thất trái, tương tự nghiên cứu của một số tác giả được trình bày trong bảng 4.3 có cùng tuần thai và phương pháp đo bằng kỹ thuật siêu âm Doppler mô cơ tim.



Biểu đồ 4.3. Giá trị MPI theo tuần thai của nhóm chứng

Bảng 4.3. Chức năng tim toàn bộ của thai nhi bình thường qua các nghiên cứu

Nghiên cứu	Eidem và cs [124]	Acharya và cs [125]	Sevket Balli và cs [116]	Chúng tôi
Năm	2001	2004	2013	2019
Tuần thai	20 - 40	Quý 3	24 - 36	28 - 39
Số bệnh nhân	125	87	122	178
MPI- TT	0,36 ± 0,03	0,38 ± 0,1	0,41 ± 0,01	0,37 ± 0,04
MPI - TP	0,39 ± 0,05	0,40 ± 0,11	0,42 ± 0,02	0,39 ± 0,03

Với hệ số tương quan giữa các thông số phản ánh chức năng tim và tuổi thai của thai nhi trong nhóm chứng được trình bày trong bảng 3.5, nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa cho thấy, các thông số phản ánh chức năng tâm thu phụ thuộc vào tiền gánh (VTI) có tương quan chặt và tuyến tính với tuần thai, còn thông số phản ánh chức năng tâm trương phụ thuộc vào tiền gánh (E/A) cũng tương quan tuyến tính nhưng mức độ trung bình. Bên cạnh đó, vận tốc

các sóng phản ánh chức năng tâm thu và tâm trương phụ thuộc chủ yếu vào sự trưởng thành nội tại cơ tim như vận tốc sóng S' , tỷ lệ E'/A' của cả thất phải và thất trái có tương quan tuyến tính với tuổi thai nhưng mức độ yếu. Còn các thông số thời gian phản ánh chức năng nội tại cơ tim như thời gian co đồng thể tích (IVCT), thời gian giãn đồng thể tích (IVRT), hiệu suất cơ tim (MPI) và phân số co rút sợi cơ thất trái (FS) thì tương đối ổn định trong 3 tháng cuối của thai kỳ. Điều này cho thấy sự trưởng thành của nội tại tế bào cơ tim gần như đã hoàn thiện vào quý 3 của thai kỳ bình thường, trong khi các thông số chức năng tim phụ thuộc vào tiền gánh tiếp tục tăng phản ánh sự thích nghi với điều kiện tải gánh, đáp ứng sự phát triển của thai nhi.

4.3. Tỷ lệ, đặc điểm phì đại cơ tim và biểu hiện chức năng tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ

4.3.1. Tỷ lệ và đặc điểm phì đại cơ tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ

4.3.1.1. Tỷ lệ phì đại cơ tim

Tỷ lệ PDCT chung ở thai nhi do mẹ bị ĐTD trong nghiên cứu của chúng tôi là 43,2% (biểu đồ 3.6), gần tương tự kết quả của một số nghiên cứu khác trên thế giới có cùng tuần thai và cùng đối tượng nghiên cứu bao gồm cả thai phụ ĐTD mang thai và ĐTD thai kỳ (bảng 4.4).

Bảng 4.4. Tỷ lệ phì đại cơ tim thai do mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ qua các nghiên cứu

Nghiên cứu (Quốc gia)	Năm	Tỷ lệ PDCT chung (%)
Hatem M.A et al (Brazil) [126]	2008	40
EL. Ganzoury et al (Hy Lạp) [127]	2012	40,3
Tabib et al (Iran) [47]	2013	40
Chúng tôi (Việt Nam)	2019	43,2

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, mọi thể ĐTĐ đều tác động tiêu cực lên tim thai, tuy nhiên, tỷ lệ PĐCT nhóm ĐTĐ mang thai thường cao hơn nhóm ĐTĐ thai kỳ. Nghiên cứu của Corolina và cs (2017) [48] trên thai phụ ĐTĐ nhóm ĐTĐ tít 1 và tít 2 thì tỷ lệ PĐCT lên tới 50,8%. Hay nghiên cứu của Zielinsky P và cs (2004) [46] cũng cho thấy tỷ lệ PĐCT ở nhóm mẹ ĐTĐ phụ thuộc insulin là 50%, trong khi ở nhóm ĐTĐ không phụ thuộc insulin chỉ là 25%. Nghiên cứu của Avisia Tabib và cs (2013) [47] ghi nhận PĐCT là dị tật tim phổ biến nhất ở nhóm ĐTĐ mang thai (64%) so với 31% ở nhóm ĐTĐ thai kỳ ($p = 0,04$). Tương tự như vậy, kết quả của chúng tôi trong biểu đồ 3.6 ghi nhận tỷ lệ PĐCT của thai nhi nhóm ĐTĐ mang thai cũng cao hơn hẳn nhóm ĐTĐ thai kỳ (66,1% sv 38,2%). Như vậy, mẹ bị tăng glucose máu sớm trong thai kỳ có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến chứng PĐCT ở thai nhi.

Bên cạnh thể ĐTĐ trong thai kỳ, mức độ tăng glucose máu cũng được cho là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến biến chứng này ở thai nhi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ PĐCT thai tăng hơn hẳn ở thai nhi nhóm ĐTĐ có $HbA1C \geq 6\%$ (69,7%). Tương tự nghiên cứu của Usama M. Fouda và cs (2013) [128] với $HbA1C$ cao hơn đáng kể ở nhóm có phì đại VLT so với nhóm chứng và 41,66% thai nhi nhóm $HbA1C$ tăng trên 6,5% bị phì đại VLT. Cũng theo tác giả này phì đại cơ tim vùng VLT xuất hiện sớm hơn các biểu hiện khác như tăng kích thước vòng bụng và có thể là dấu hiệu sớm của kiểm soát glucose máu kém. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy 34,6% thai nhi bị PĐCT ở nhóm ĐTĐ có $HbA1C$ dưới 6%, điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Usama M. Fouda [128] với 9% thai nhi bị phì đại VLT có $HbA1C$ bình thường. Và tác giả cho rằng vai trò của các yếu tố khác như các hormon tăng trưởng hay sản phẩm chuyển hóa trung gian cũng tham gia vào quá trình bệnh sinh gây PĐCT thai chứ không đơn thuần

chỉ do tăng glucose máu (sơ đồ 1.3). Do đó, tác giả đã nhấn mạnh vai trò SATT như một biện pháp sàng lọc cần thiết biến chứng ĐĐT ở thai nhi cho tất cả thai phụ bị ĐĐT trong thai kỳ kể cả trường hợp tưởng chừng đã kiểm soát tốt glucose máu. Đồng thời, với sự tiến bộ của kỹ thuật SATT, việc phát hiện sớm biến chứng trên ở thai nhi ngày càng dễ dàng, có thể góp phần phối hợp đánh giá mức kiểm soát glucose máu cho những thai phụ này.

Ngoài vấn đề tăng glucose máu, trong nghiên cứu này chúng tôi còn phân tích ảnh hưởng của tình trạng béo phì và tăng cân quá nhiều trong thai kỳ với vai trò là các yếu tố lâm sàng đi kèm ở thai phụ bị ĐĐT lên biến chứng ĐĐT của thai nhi. Kết quả ban đầu cho thấy, tỷ lệ ĐĐT thai ở nhóm thai phụ có kèm theo các yếu tố trên là 56,9%, 59% (biểu đồ 3.8), tăng đáng kể so với các trường hợp có cân nặng bình thường và mức tăng cân không vượt chuẩn trong thai kỳ ($p < 0,05$). Mặc dù, xét nghiệm cholesterol và triglycerid tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu không khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, nhưng 85% thai phụ béo phì và 78,4% thai phụ tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ có tăng cholesterol và/hoặc tăng triglycerid máu. Như vậy, dường như vấn đề tăng cân quá nhiều và tăng lipid máu trong thai kỳ có thể là các yếu tố nguy cơ kết hợp ở phụ nữ mang thai bị ĐĐT cùng tác động lên tình trạng ĐĐT của thai nhi.

Về thời điểm xuất hiện ĐĐT ở thai nhi trong thai kỳ, theo nghiên cứu của Jyotsna A. Gandhi và cs (1995) [45] trên 3 nhóm thai phụ tại 3 thời điểm: 20-24 tuần (nhóm 1), 28-31 tuần (nhóm 2) và 32-36 tuần (nhóm 3), kết quả cho thấy bề dày VLT và TSTT lớn nhất ở nhóm 3 nhưng không dày quá 5mm. Còn trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tập trung vào thời điểm quý 3 của thai kỳ (từ 28 - 39 tuần) và thấy rằng tỷ lệ ĐĐT của thai nhi phân bố rải rác giữa các tuần, gặp nhiều nhất là ở tuần thai 28 (35,9%) và tuần 32 (26,9%) (biểu đồ 3.9). Điều này có thể do số lượng thai nhi phân bố không đều giữa các tuần thai và tập trung nhiều nhất vào tuần thứ 28 và 32 (biểu đồ 3.1) do

đây là thời điểm thai phụ đi làm nghiệm pháp tăng glucose máu thai kỳ và đăng ký hồ sơ sinh tại Bệnh viện Bạch Mai.

Thai to là một trong những biểu hiện hay gặp ở thai phụ bị ĐTĐ trong thai kỳ, gây nhiều dư hậu xấu cho thai nhi nhất là trong quá trình chuyển dạ như: chấn thương, chảy máu, sinh khó thậm chí suy thai. Bên cạnh đó, PDCT thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ cũng được coi là một biến chứng hay xuất hiện ở những thai nhi này với tỷ lệ 38 - 59% [48]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ PDCT ở nhóm thai to là 55,6% cao hơn hẳn nhóm thai có cân nặng bình thường (40,1%) và thai nhẹ cân (40%) (biểu đồ 3.10).

4.3.1.2. Đặc điểm phì đại cơ tim

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa cũng cho thấy những đặc điểm kinh điển của tình trạng PDCT ở thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ [44],[4],[50]. Với mức độ phì đại không quá nhiều, bề dày tuyệt đối lớn nhất của TBTP, TSTT và VLT chỉ là 5,4mm, 4,9mm và 5,6mm, nên không có trường hợp nào biểu hiện tắc nghẽn đường tổng máu của tâm thất. Vì vậy, theo nhận định của Carolina Rossi Palmieri và cs (2017) [48], nếu không được đo đạc cẩn thận theo khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ và không đối chiếu theo tuần thai thì tổn thương này rất dễ bị bỏ sót. Tuy nhiên, để phân biệt với một số bệnh cơ tim phì đại trong bào thai do nguyên nhân khác, những thai phụ này đều được hội chẩn, tư vấn kỹ cần theo dõi siêu âm tim thai định kỳ trước và sau khi sinh đến khi tim thai hoàn toàn bình thường.

Bên cạnh thai nhi được chẩn đoán PDCT nói trên, bề dày thành tim của thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ còn tăng ở các mức độ nhẹ hơn từ dưới 1 lần độ lệch chuẩn (ĐLC) (19,7%) và từ 1-2 lần ĐLC (21,6%) so với giá trị trung bình của nhóm chứng ở cùng tuần thai (biểu đồ 3.11). Điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Carolina Rossi Palmieri và cs (2017) [48] trên 63 thai nhi của các bà mẹ bị ĐTĐ thai kỳ tại thời điểm $30,59 \pm 2,27$ tuần,

tỷ lệ thai nhi có độ dày VLT trong khoảng 1- 2 ĐLC chiếm 38,1% và dưới 1 ĐLC chiếm 11,1% bên cạnh 50,8% thai nhi được chẩn đoán PĐCT.

Về vùng phì đại, do sự phân bố thụ thể nhận cảm insulin ở vùng VLT là cao nhất nên PĐCT thai do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ thường gặp là phì đại vùng VLT. Điều này cũng được chứng minh trong nghiên cứu của chúng tôi với 80% là phì đại VLT, ít gặp hơn là vùng TBTP và ít gặp nhất là TSTT (biểu đồ 3.12). Tương tự kết quả nghiên cứu của Veille JC và cs (1992) [5] trên 64 thai phụ bị ĐTĐ từ tuần thai 20-41, 75% thai nhi có PĐCT với 70% là phì đại vùng VLT. Hay của các tác giả Garg S và cs (2014) [129], Palmieri và cs (2017) [48], cũng cho thấy phì đại vùng VLT là hay gặp nhất, tỷ lệ phì đại đơn thuần ở vùng cơ tim khác không phải VLT là thấp (dưới 20,6%). Tình trạng phì đại VLT đơn thuần này có thể gây ra kiểu phì đại lệch tâm, nếu bề dày tuyệt đối của VLT quá lớn có thể gây tắc nghẽn đường ra thất trái như ghi nhận trong nghiên cứu từng ca lâm sàng trước đây của Gutgesell H và cs (1980) [130]. Tác giả này cho rằng thai nhi có biểu hiện phì đại lệch tâm khi tỷ lệ bề dày VLT/TSTT $\geq 1,3$ và có thể gây tắc nghẽn đường tổng máu của buồng thất. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, do mức độ phì đại không quá nhiều, bên cạnh đó, tỷ lệ phì đại cả 3 thành tim lại chiếm nhiều nhất (51%), chỉ có 2 trường hợp phì đại TSTT và 3 trường hợp phì đại TBTP mà VLT bình thường (biểu đồ 3.12), có lẽ vì vậy mà chúng tôi không thấy trường hợp nào biểu hiện tắc nghẽn đường tổng máu của tâm thất tương tự nghiên cứu của Sardesai MG và cs năm 2001 [131].

4.3.2. Biểu hiện chức năng tim của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ

4.3.2.1. Biểu hiện chức năng tâm thu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, gần như không có sự khác biệt về chức năng tâm thu của thai nhi giữa nhóm ĐTĐ không PĐCT và nhóm

chúng, ngoài hiện tượng tăng vận tốc dòng chảy (VTI) qua các van động mạch nhất là van ĐMP ở thời điểm trước tuần thai 36 (bảng 3.6), còn ở tuần thai muộn (sau 36 tuần) có thể do số lượng thai nhi còn ít nên không thấy được sự thay đổi này. Tăng VTI cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của các tác giả Chu C và cs (2012) [86]. Theo nghiên cứu của Rizzo và cs (1992) [132], VTI là thông số nhạy cảm phản ánh tình trạng tăng tiền gánh khi không có tắc nghẽn đường tổng máu của buồng thất, có liên quan đến tăng cung lượng tim do sự tăng trưởng quá mức trong tử cung của thai nhi trong điều kiện tăng glucose máu của mẹ. Các nghiên cứu khác của Lisowski và cs (2003) [133], cũng khẳng định sự gia tăng VTI ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ là do tăng lưu lượng tuần hoàn thai dưới tác động của tăng glucose máu và sự biến đổi này biểu hiện rõ rệt ở nhóm kiểm soát glucose máu kém hay nhóm có PĐCT. Như vậy, tăng glucose máu gây ra tình trạng tăng cung lượng của thai, tăng nhu cầu oxy và gây thiếu oxy tương đối, dẫn đến sự phân phối lại tuần hoàn thai nhi, tạo nên một vòng xoắn bệnh lý trong phân bố tuần hoàn thai nhi. Bên cạnh đó, là sự thay đổi của tuần hoàn bánh nhau cũng gây ảnh hưởng đến hậu gánh thất phải, dẫn đến hiện tượng tăng của VTI - ĐMP biểu hiện sớm và nhạy hơn VTI - ĐMC, điều này cũng được khẳng định trong nghiên cứu của Sevket Balli và cs (2013) [116].

Ngoài tình trạng tăng VTI - ĐMP và VTI - ĐMC, sự thay đổi chức năng nội tại của cơ tim được thể hiện rõ hơn ở nhóm ĐTĐ có PĐCT với hiện tượng tăng rõ rệt của vận tốc mô cơ tim (S' -VVBL, S' -VVHL) và kéo dài thời gian co đồng thể tích (IVCT) (bảng 3.6), tương tự nghiên cứu của Gardiner HM và cs (2006) [134] trên 41 thai nhi có mẹ bị ĐTĐ. Nghiên cứu của Hatem MA và cs (2008) [126] đã chứng minh hiện tượng giảm thư giãn và giãn nở của tâm thất ở thai nhi của mẹ bị ĐTĐ đã thúc đẩy sự gia tăng vận tốc của cơ tim (S') và kéo dài thời gian gia tốc của cơ tim trong pha tâm thu

(IVCT) như một sự thích nghi với tình trạng phì đại hơn là sự biến dạng của tâm thất trong các bệnh cơ tim phì đại khác trong bào thai.

Như vậy, những thay đổi của chức năng tâm thu ở thai nhi có mẹ bị ĐTD trong thai kỳ chủ yếu biểu hiện bằng sự gia tăng vận tốc dòng chảy qua van động mạch có thể do sự thay đổi về tải gánh, biểu hiện sớm ngay cả chưa có PĐCT. Và khi cơ tim thai bị phì đại, còn có sự gia tăng của vận tốc mô cơ tim và kéo dài thời gian co đồng thể tích do bản thân nội tại cơ tim thai bị thay đổi [135]. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy, tăng chức năng tâm thu ở những thai nhi có mẹ bị ĐTD trong thai kỳ biểu hiện hết sức kín đáo, giảm chức năng tâm thu chỉ trở nên trầm trọng khi có tắc nghẽn đường tổng máu của buồng thất hay phì đại cơ tim quá nhiều. Chính vì vậy, phân số co rút sợi cơ thất trái (FS) trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn trong ngưỡng bình thường và không có sự khác biệt với nhóm chứng (bảng 3.6).

4.3.2.2. Biểu hiện chức năng tâm trương

Rối loạn chức năng tâm trương được xác định khi có ít nhất một thông số bất thường: (1) giảm tỷ lệ lưu lượng E/A qua van nhĩ thất hay tỷ lệ vận tốc mô cơ tim E'/A' tại vị trí vòng van nhĩ thất; (2) kéo dài thời gian giãn đồng thể tích (IVRT). Giảm chức năng tâm trương thứ phát do PĐCT trong tử cung ở thai nhi do mẹ bị ĐTD trong thai kỳ đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên, ngay cả ở thai nhi chưa có PĐCT, một biểu hiện sớm của giảm chức năng tâm trương là giảm tỷ lệ vận tốc E/A qua van nhĩ thất so với nhóm chứng ở cùng tuổi thai [136]. Giảm tỷ lệ E/A không chỉ do tăng vận tốc sóng A (do tăng sự co bóp của tâm nhĩ để thích ứng tăng tiền gánh làm tăng độ đầy tâm thất) mà còn do giảm vận tốc sóng E (do giảm khả năng giãn nở của tâm thất). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.7, cũng như của Pinar Dervisoglu và cs (2018) [49] cho thấy tỷ lệ E/A-VBL giảm sớm ở thai nhi nhóm ĐTD chưa PĐCT. Điều này cho thấy chức năng tâm

trương thất phải bị ảnh hưởng sớm hơn thất trái, một phần là vì thất phải nhạy cảm hơn do hoạt động ưu thế trong thai kỳ, một phần do tăng glucose máu mẹ làm tăng sức cản mạch máu nhau thai ảnh hưởng đến hậu gánh thất phải. Bên cạnh giảm E/A, tỷ lệ E'/A' ở cả thất phải và thất trái cũng giảm rõ rệt ở thai nhi nhóm ĐTĐ mà chưa bị PĐCT so với nhóm chứng, và chủ yếu do giảm vận tốc sóng E' trong khi sự thay đổi vận tốc sóng A' là không đáng kể. Như vậy, giảm tỷ lệ E/A, E'/A' là những biểu hiện kín đáo của giảm chức năng tâm trương ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ và sự rối loạn sớm này có thể không liên quan đến PĐCT. Vì thế, một việc cũng không kém phần quan trọng trong theo dõi sức khỏe thai nhi của phụ nữ mang thai bị ĐTĐ là đánh giá cả chức năng tâm trương chứ không chỉ đánh giá có PĐCT hay không.

Còn với thai nhi có biểu hiện PĐCT, chúng tôi thấy rằng bên cạnh giảm tỷ lệ E/A và E'/A', thời gian giãn đồng thể tích (IVRT) ở cả thất phải và thất trái cũng kéo dài rõ rệt so với nhóm chứng và nhóm không PĐCT (bảng 3.7). Điều này cũng được khẳng định trong nghiên cứu của Rizzo và cs (1992) [132], thông qua mối tương quan nghịch biến giữa độ dày VLT và tỷ lệ E'/A', thời gian giãn đồng thể tích (IVRT). Tác giả cho rằng khả năng giãn nở của tâm thất bị suy giảm là bởi sự dày lên của VLT. Nghiên cứu của Franzese A và cs (1997) [58] đã chỉ ra rằng ở cơ tim thai bị phì đại do mẹ bị ĐTĐ, có tình trạng giảm hấp thu canxi, tăng tích lũy của các sản phẩm cuối cùng của quá trình glycosyl hóa trong tế bào và sự thay đổi về chất của collagen cơ tim, đã làm tăng độ cứng và giảm độ giãn nở của cơ tim, từ đó làm giảm khả năng thư giãn của tâm thất. Như vậy, kéo dài thời gian giãn đồng thể tích (IVRT) được thể hiện rõ ràng ở thai nhi nhóm ĐTĐ có PĐCT càng khẳng định giảm chức năng tâm trương do sự biến đổi của nội tại của cơ tim chứ không chỉ do sự thay đổi của tiền gánh ở những thai nhi này.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như tác giả Wong ML và cs (2007) [136], mức độ giảm chức năng tâm trương của thai nhi có mẹ bị

ĐTĐ kể cả có PĐCT thường không quá nặng, không trường hợp nào có tỷ lệ E/A tâm trương bệnh lý (dạng 1 sóng) hoặc hở van nhĩ thất nhiều.

4.3.2.3. Biểu hiện chức năng tim toàn bộ

Với thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ, giảm chức năng tim toàn bộ biểu hiện bằng tăng chỉ số hiệu suất cơ tim (MPI), chủ yếu là do kéo dài thời gian co và giãn đồng thể tích. Kết quả nghiên cứu của các tác giả D. Friedman và cs (2003) [137], Russell và cs (2008) [138] cho rằng sự tái hấp thu canxi trong các tế bào cơ tim bị ức chế trong điều kiện glucose máu cao làm kéo dài thời gian cần thiết để cơ tim thư giãn hoàn toàn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số MPI tăng rõ rệt ở nhóm ĐTĐ có PĐCT tương ứng với thời gian co và giãn đồng thể tích kéo dài hơn đáng kể ở nhóm thai nhi này (bảng 3.7, bảng 3.8). Tương tự nghiên cứu của Gardiner và cs (2006) [30], MPI trung bình của thai nhi nhóm ĐTĐ là 0,40 (0,32 - 0,66) cao hơn hẳn so với nhóm chứng là 0,37 (0,29 - 0,46), chủ yếu là do IVRT kéo dài ở nhóm ĐTĐ là 39ms so với nhóm chứng là 32ms. Đặc biệt ở thai nhi nhóm ĐTĐ kiểm soát kém, MPI tăng lên 0,47 (0,38 - 0,66), do IVRT kéo dài rõ rệt 49 ms (34 -71ms). Tuy nhiên, theo Russell và cs (2008) [138], chỉ số MPI vẫn bị ảnh hưởng bởi tiền gánh dù không nhiều, do đó trong nghiên cứu của chúng tôi, MPI còn biểu hiện tăng sớm ở tuần 32 - 35⁺⁶ của thai nhi không bị PĐCT, điều đó có nghĩa là tình trạng giảm chức năng tim toàn bộ có thể xuất hiện cả ở nhóm thai nhi không bị PĐCT.

Cho đến nay, chưa có khuyến cáo cụ thể về giá trị giới hạn của MPI trong xác định giảm chức năng tim toàn bộ của thai nhi. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Meigham, V và cs (2009) [103] trên 117 thai nhi khỏe mạnh ở quý 2 và quý 3 của thai kỳ, MPI - thất trái $\geq 0,43$ là giá trị giới hạn để xác định giảm chức năng tim toàn bộ của thai nhi vào 3 tháng cuối. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã áp dụng ngưỡng giới hạn chẩn đoán trên, kết quả cho thấy tỷ lệ giảm chức năng tim toàn bộ của thai nhi trong nhóm ĐTĐ chung là

40,8% (biểu đồ 3.13), cao hơn nghiên cứu của Meigham, V (2009) là 27%, nghiên cứu của Miyake T (2001) là 35% [139]. Tỷ lệ giảm chức năng tim toàn bộ tăng cao ở nhóm ĐTĐ có PDCT (79,8 %), tuy nhiên, ngay cả ở nhóm ĐTĐ không bị PDCT cũng có 16,9% thai nhi bị giảm chức năng tim toàn bộ. Điều này một lần nữa cho thấy giảm chức năng tim toàn bộ là biểu hiện hay gặp ở thai nhi bị phì đại do sự biến đổi nội tại của tế bào cơ tim, tuy nhiên ở thai nhi chưa bị PDCT thì chức năng tim toàn bộ vẫn có thể bị giảm dù ít do sự phân bố lại của tiền gánh trong điều kiện tăng glucose máu của mẹ trong thai kỳ.

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, dù glucose máu của mẹ không quá cao, mức PDCT thai cũng không quá nặng nề, nhưng vẫn có tình trạng giảm chức năng tâm trương và chức năng tim toàn bộ ở thai nhi, có thể xuất hiện sớm ở nhóm chưa bị PDCT, và xuất hiện thường xuyên hơn ở thai nhi có PDCT. Trong khi đó, chức năng tâm thu thay đổi một cách kín đáo với sự gia tăng đáng kể các thông số phản ánh tiền gánh, tăng vận tốc cơ tim và kéo dài thời gian co đồng thể tích để thích nghi với sự suy giảm chức năng tim thai tiềm ẩn trên [136]. Những thay đổi của chức năng tim này xuất hiện sớm ngay từ giai đoạn thích nghi mạn tính với tình trạng tăng glucose máu của mẹ và chỉ có thể phát hiện bằng các kỹ thuật siêu âm tim thai chi tiết.

4.4. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ và con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi.

4.4.1. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi

4.4.1.1. Mối liên quan giữa cận nặng, chỉ số HbA1C của mẹ với PDCT thai

Tình trạng béo phì trước mang thai và tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ là các yếu tố thường gặp và ngày càng gia tăng ở thai phụ bị ĐTĐ. Nghiên cứu trước đây của Eslamian L và cs (2013) [140] đã xác định béo phì, tăng lipid máu, tăng sản phẩm oxy hóa quá mức và các yếu tố tăng trưởng bánh

nhau có nguy cơ ảnh hưởng đến sức khỏe tim mạch của thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ. Bên cạnh đó, theo nghiên cứu của Johansson S và cs (2014) [141] trên những phụ nữ béo phì đơn thuần, cho thấy mẹ béo phì có thể làm tăng nguy cơ PĐCT của thai nhi cùng với tăng tỷ lệ thai to. Ngoài ảnh hưởng đến tăng trưởng và phát triển của thai nhi do sự thay đổi các yếu tố di truyền, nội tiết và sinh hóa trong môi trường tử cung, nghiên cứu của Penfold NC và cs (2015) [142], Siri Ann Nyrmes và cs (2017) [143] đã chứng minh tình trạng mẹ béo phì trong quá trình mang thai còn làm giảm chức năng tâm thu và tâm trương của tim thai. Tuy nhiên, khi mẹ bị ĐTĐ mà có béo phì hay tăng cân quá nhiều trong thai kỳ thì có làm tăng nguy cơ PĐCT và rối loạn chức năng tim ở thai nhi hay không còn chưa được làm sáng tỏ.

Chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến đánh giá mối liên quan với PĐCT của từng yếu tố như: mẹ béo phì trước mang thai, mẹ tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ và mẹ có HbA1C tăng $\geq 6\%$. Kết quả trình bày trong bảng 3.9 cho thấy, khi thai phụ bị ĐTĐ mà kèm theo béo phì hay tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ có thể làm nguy cơ PĐCT ở thai nhi tăng lên 1,89 lần trường hợp mẹ bị ĐTĐ mà không béo phì, tăng 2,04 lần trường hợp mẹ không bị tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ. Cơ chế của sự tác động kép lên tim thai này có thể do sự thay đổi các tín hiệu di truyền dưới tác động của các sản phẩm axit béo dư thừa trong điều kiện tăng glucose máu của mẹ, dẫn đến sự tích tụ lipid cho bào thai. Tim thai thích nghi với tăng lipid máu bằng cách tăng sự biểu hiện của các protein chuyển hóa axit béo, từ đó làm tăng sự phụ thuộc vào các axit béo. Sự tương tác phức tạp giữa quá trình chuyển hóa glucose và lipid quá mức không chỉ làm tăng nguy cơ PĐCT (ngay cả với thai phụ được kiểm soát glucose máu tốt) mà còn làm suy giảm chức năng cơ tim (ngay cả khi không có biến đổi về cấu trúc cơ tim) [41]. Một số nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy, có hiện tượng tăng tích lũy collagen và sự điều chỉnh yếu tố

tăng trưởng qua tín hiệu dẫn truyền β p38 trong cơ tim của thai nhi có mẹ bị béo phì [144], mà hai hiện tượng này đều được chứng minh có liên quan đến PĐCT và rối loạn chức năng tim thai (sơ đồ 1.3). Bên cạnh tình trạng béo phì ở phụ nữ mang thai, nghiên cứu của Egan và cs (2014) [145] còn cho thấy tăng cân quá mức cũng làm tăng nguy cơ sinh con to lên 3,58 lần và thai to có liên quan với tình trạng PĐCT ở thai nhi. Điều này góp phần lý giải tại sao thai nhi vẫn bị PĐCT dù mẹ có nguy cơ thấp hay đã được kiểm soát glucose máu.

Như vậy, trong bối cảnh tỷ lệ béo phì ở nước ta ngày càng gia tăng, có nhiều nghiên cứu đã chứng minh mẹ bị béo phì là yếu tố nguy cơ độc lập cho kết cục bất lợi của thai nhi, làm tăng tỷ lệ mổ đẻ, dị tật bẩm sinh và thai to [88]. Nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa cho thấy kiểm soát không tốt cân nặng cho phụ nữ mang thai bị ĐTD cũng có thể làm tăng nguy cơ PĐCT và giảm chức năng tim ở thai nhi so với thai phụ chỉ bị ĐTD đơn thuần.

Cho đến hiện tại, đã có nhiều nghiên cứu xác định giá trị giới hạn của chỉ số HbA1C trong việc dự đoán nguy cơ bị dị tật tim bẩm sinh ở thai nhi có mẹ bị ĐTD trong thai kỳ, còn với nguy cơ bị PĐCT thai thì chưa được đề cập tới. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy nguy cơ PĐCT của thai nhi nhóm ĐTD có chỉ số HbA1C $\geq 6\%$ tăng gấp 4,34 lần thai nhi nhóm có HbA1C $< 6\%$ (bảng 3.9). Tương tự kết quả nghiên cứu của Ehab và cs (2010) [146] nhưng áp dụng giá trị giới hạn của HbA1C là 6,3%, tác giả thấy có sự tương quan giữa tình trạng phì đại VLT của thai nhi với chỉ số HbA1C của mẹ ($r = 0,67$), thai phụ bị ĐTD không kiểm soát càng lâu và chỉ số HbA1C càng cao thì VLT càng dày. Không chỉ vậy, tác giả Babovi C và cs (2017) [147] còn chứng minh mối tương quan thuận chiều giữa HbA1C với bề dày VLT và tương quan nghịch chiều với tỷ lệ E/A của thai nhi. Hay nghiên cứu của HM Gardiner và cs (2006) [134] cũng cho thấy vận tốc dòng chảy trên siêu âm Doppler (VTI) qua van động mạch và vận tốc mô cơ tim (S') ở thai nhi có

tương quan thuận chiều với chỉ số HbA1C của mẹ, nghĩa là chỉ số HbA1C càng cao thì vận tốc cơ tim và lưu lượng dòng chảy càng tăng khi thai nhi chưa có biểu hiện tắc nghẽn đường tổng máu của tâm thất. Kết quả phân tích đa biến của chúng tôi trong bảng 3.9 một lần nữa cho thấy vai trò chính của tăng glucose máu mẹ làm tăng nguy cơ PĐCT thai bên cạnh sự tương tác của các yếu tố khác như mẹ béo phì hay tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ. Tuy nhiên, do đối tượng nghiên cứu toàn là các thai phụ bị ĐTĐ, không bao gồm thai phụ chỉ bị béo phì hay tăng cân quá nhiều trong thai kỳ đơn thuần nên vai trò chính của HbA1C trong sự tương tác của các yếu tố trên là hiển nhiên, và đây cũng là một hạn chế về tính chọn lọc của đối tượng tham gia nghiên cứu.

Shields LE và cs (1993) [148] đã lần đầu tiên chứng minh chỉ số HbA1C > 6,1% có giá trị dự báo nguy cơ xuất hiện dị tật tim thai ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ, tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu khá thấp (50%, 54%) và tác giả cho rằng nên SATT chi tiết cho tất cả thai phụ có HbA1C > 6,1% nhằm sàng lọc dị tật cấu trúc tim thai. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy với chỉ số HbA1C máu mẹ tăng từ trên 6,1% có khả năng dự báo PĐCT ở thai nhi với độ nhạy là 59%, độ đặc hiệu là 97,5% và diện tích dưới đường cong ROC là 0,753 (biểu đồ 3.14). Điều này cũng phù hợp với khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa kỳ nên làm SATT sàng lọc biến chứng PĐCT cho thai nhi ở thai phụ bị ĐTĐ mà HbA1C \geq 6% vào quý 3 của thai kỳ [10], mặc dù theo ADA 2017 với mức HbA1C \geq 6,5% mới là nhóm có nguy cơ cao. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy, dù glucose máu mẹ tăng không quá nhiều nhưng vẫn có thể xuất hiện biến chứng PĐCT và RLCN tim ở thai nhi. Hay nói cách khác biến chứng trên tim thai này có thể xuất hiện sớm và biểu hiện kín đáo với mức tăng glucose máu mẹ không quá cao. Do đó, việc phát hiện sớm biến chứng trên là rất quan trọng để có những biện pháp can thiệp kịp thời như tích cực điều chỉnh glucose máu hay kiểm soát

cân nặng của mẹ, nhằm cải thiện tình trạng bệnh và hạn chế biến chứng cho thai nhi.

4.4.1.2. Mối liên quan giữa điều trị ĐTĐ trong thai kỳ và PDCT thai

Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, mặc dù 62 trường hợp đã được điều trị theo chỉ định của Bác sỹ chuyên khoa Nội tiết nhưng vẫn chưa kiểm soát được glucose máu nên vẫn được đưa vào nghiên cứu. Theo quy trình nghiên cứu thì 361 thai phụ nhóm bệnh này sẽ được SATT lại định kỳ sau 4 tuần điều trị và kết quả của lần SATT cuối cùng trước khi sinh được tính là thời điểm sau theo dõi điều trị. Tuy nhiên, chỉ có 240 thai phụ tham gia theo dõi SATT với 60 trường hợp tiêm insulin và 180 trường hợp điều chỉnh bằng chế độ ăn, còn 121 thai phụ còn lại “bỏ theo dõi” SATT mặc dù đã được tư vấn đầy đủ, nhưng vẫn được theo dõi bởi Bác sỹ Sản và Nội tiết. Trên thực tế, việc kiểm soát glucose máu ở phụ nữ mang thai hiện tại ở Việt Nam nói chung và ở Bệnh viện Bạch Mai nói riêng còn nhiều khó khăn. Điều này có thể liên quan đến một số nguyên nhân như bệnh nhân không khám lại định kỳ thường xuyên để chỉnh liều insulin, không tự thử glucose máu mao mạch nhiều lần trong ngày để theo dõi, tiêm sai, không tuân thủ chế độ ăn uống và luyện tập. Bên cạnh đó, ĐTĐ týp 1 đặc trưng bởi sự thiếu hụt insulin hoàn toàn phối hợp với các yếu tố kháng insulin mới xuất hiện trong thời kỳ mang thai có thể là nguyên nhân gây khó khăn trong kiểm soát glucose máu. Thêm vào đó là thời gian mắc ĐTĐ lâu hơn, liều insulin trong ngày cao hơn, sự tiết glucagon đáp ứng với hạ glucose máu hầu như không có, làm glucose máu hay bị dao động khiến bệnh nhân ăn uống thất thường, cũng là một số yếu tố làm cho kiểm soát glucose máu ở ĐTĐ týp 1 trở nên khó khăn [149]. Cùng với những hạn chế trên, do không có nhóm đối chứng là những bệnh nhân không điều trị, nên trong nghiên cứu này chúng tôi mới dừng lại ở nhận xét ban đầu mối liên

quan giữa việc điều trị ĐTĐ của mẹ trong thai kỳ với tình trạng PDCT và RLCN tim thai.

Kết quả trình bày trong biểu đồ 3.15, 3.16 cho thấy việc điều trị tăng glucose máu cho mẹ trong thai kỳ giúp làm giảm đáng kể tỷ lệ PDCT và RLCN tim của thai nhi, mặc dù thời gian theo dõi trung bình còn ngắn (trung bình là $5,02 \pm 2,17$ tuần). Sự cải thiện này xuất hiện ở cả nhóm được điều chỉnh bằng chế độ ăn hay nhóm tiêm insulin. Mặc dù trong nghiên cứu này chúng tôi chưa xác định được liệu kiểm soát tốt glucose máu có giải quyết được hết tình trạng PDCT và RLCN tim ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ hay không, tuy nhiên, theo kết quả nghiên cứu của Russell NE và cs [150], so với thai kỳ muộn, quản lý sớm và thận trọng ĐTĐ trong ba tháng đầu sẽ giúp thai nhi có chức năng tâm thất phải tốt hơn và ít bị suy hô hấp sau sinh chứ không chỉ giảm tỷ lệ khuyết tật tim thai. Kết quả này cũng đồng thuận với nghiên cứu của Aman J và cs (2011) [37] hay hướng dẫn điều trị ĐTĐ trong thai kỳ của NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - Viện quốc gia về sức khỏe và lâm sàng xuất sắc) (2014) [151] đã khẳng định vai trò của việc kiểm soát glucose máu trong giảm tỷ lệ PDCT của thai nhi, bởi lẽ tỷ lệ PDCT còn tồn tại ở trẻ sau sinh chỉ là 20% so với trước sinh là 46%. Tuy nhiên, để làm sáng tỏ vấn đề này, cần tiến hành các nghiên cứu can thiệp khác trong tương lai với sự tham gia của nhóm chứng là những thai phụ không được kiểm soát tốt glucose máu.

Như vậy, bên cạnh tăng glucose máu, tình trạng béo phì trước mang thai và tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ cũng có thể làm tăng nguy cơ bị PDCT ở thai nhi. Do đó, kiểm soát cân nặng trước và trong thai kỳ cho thai phụ nói chung và nhất là thai phụ bị ĐTĐ trong thai kỳ cũng có vai trò quan trọng trong quản lý thai kỳ bị ĐTĐ. Ngoài ra, phát hiện sớm tình trạng PDCT

và RLCN tim thai sẽ giúp cảnh báo cho Bác sĩ chuyên khoa Nội tiết cần kiểm soát glucose máu cho thai phụ bị ĐTĐ một cách tích cực và toàn diện hơn. Bởi lẽ, đó là một trong những biện pháp chính làm giảm tỷ lệ xuất hiện biến chứng trên tim thai cũng như làm giảm mức độ nặng của bệnh ngay từ giai đoạn trong tử cung.

4.4.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố của con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi.

4.4.2.1. Mối liên quan giữa cân nặng của thai với tình trạng phì đại cơ tim

Thai to là hiện tượng hay gặp ở thai phụ bị ĐTĐ, nhiều nghiên cứu đã chứng minh thai to liên quan đến tăng tiết insulin mạn tính do ảnh hưởng trực tiếp từ tình trạng tăng glucose máu của mẹ, đặc biệt là tăng glucose máu sau ăn. Nghiên cứu của Wahabi và cs đã chứng minh phụ nữ ĐTĐ mang thai có nguy cơ xuất hiện thai to cao hơn 2,4 lần so với thai phụ bình thường [152], và tỷ lệ thai to dao động từ 7,9% đến 42% [153]. Ở những trường hợp thai “lớn hơn tuổi thai” này, cơ thể thai có sự phát triển không cân đối, tăng tỷ lệ ngực/đầu và vai/đầu, tăng lượng chất béo so với bình thường nên khi sinh ra trẻ thường thừa cân, tích lũy mỡ quá mức ở bụng, xương bả vai và nội tạng. Điều này dẫn tới nguy cơ cao trẻ bị đẽ khó, chấn thương khớp vai và tổn thương đám rối thần kinh cánh tay, tăng bilirubin máu, hạ glucose máu, nhiễm toan, suy hô hấp [109] và điều này cũng làm tăng nguy cơ phải mổ lấy thai [154]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Neiger R và cs (1992) [155] đã cho thấy ở phụ nữ mang thai bị ĐTĐ, hiện tượng tăng insulin máu mãn tính ở thai nhi không chỉ làm tăng tổng trọng lượng cơ thể mà còn làm các cơ quan chọn lọc nhạy cảm với insulin bị phì đại, trong đó có tim. Do đó, cùng với hiện tượng thai “lớn hơn tuổi thai”, trọng lượng tim thai cũng tăng lên do tăng đáng kể khối lượng nhân tế bào cơ tim, phì đại sợi cơ tim, tăng lượng chất gian bào. Điều này cũng được thể hiện trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù tỷ lệ thai to chỉ chiếm 15% (biểu đồ 3.5), nhưng tỷ lệ PĐCT ở

nhóm thai to cao hơn hẳn thai có cân nặng bình thường hoặc nhẹ cân (55,6% sv 40,1% và 40%, $p < 0,05$) (biểu đồ 3.10). Thai to có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện PDCT lên 1,8 lần so với thai có cân nặng bình thường (bảng 3.10). Như vậy, nên tầm soát kỹ hơn biến chứng PDCT ở trường hợp thai to do mẹ bị ĐTĐ, để có những biện pháp tích cực nhằm hạn chế các biến cố sau sinh cho thai nhi do bệnh lý tim mạch trên có thể gây ra bên cạnh các biến chứng khác liên quan đến thai to trong giai đoạn chuyển dạ và sau sinh.

4.4.2.2. Mối liên quan giữa tình trạng phì đại cơ tim trong bào thai với một số yếu tố lâm sàng bất lợi của em bé ngay sau sinh.

Từ trước tới nay, đã có một số nghiên cứu trên thế giới và cả trong nước đánh giá mối liên quan giữa tăng glucose máu mẹ hay rối loạn chức năng tim thai với các biến chứng trên thai nhi giai đoạn chuyển dạ và sơ sinh như của tác giả Nguyễn, T.K.C và cs (2000) [21], Tạ Văn Bình và cs (2004) [22], Ngô Thị Kim Phụng và Tô Thị Minh Nguyệt (2008) [23], Bhorat IE và cs (2014) [56], Cem Yasar Sanhal và cs et al (2016) [57]. Tuy nhiên, theo hiểu biết của chúng tôi thì đây là nghiên cứu tiên cứu đầu tiên đánh giá mối liên quan giữa tình trạng PDCT của thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ với một số biến chứng của em bé ngay sau sinh. Do dữ liệu sau sinh cơ bản được thu thập từ bệnh án sản khoa và sơ sinh nên còn bị hạn chế, chúng tôi chỉ phân tích một số thông số lâm sàng bất lợi cho thai có độ tin cậy cao như: thai sinh thiếu tháng, sinh nhẹ cân, mổ đẻ do suy thai, điểm Apgar phút thứ 1 thấp và tử vong chu sinh [156].

Sinh thiếu tháng là một trong các biến chứng sản khoa thường gặp ở phụ nữ bị ĐTĐ trong thai kỳ. Mặc dù, tỷ lệ trẻ sinh thiếu tháng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 7,5%, thấp hơn kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như Holman và cs (2008) [157] là 24,3% và Wahabi H và cs (2017) [152] là 14,6%. Nhưng, tỷ lệ sinh thiếu tháng của thai nhi nhóm ĐTĐ

có PĐCT lại cao hơn đáng kể so với nhóm không PĐCT (10,9% sv 4,9%, $p < 0,05$) và PĐCT có thể làm tăng nguy cơ đẻ thiếu tháng lên 2,38 lần nhóm không bị phì đại (bảng 3.11). Tuy nhiên, một trong những hạn chế của nghiên cứu là chưa xác định được mối liên quan trực tiếp giữa sinh thiếu tháng và tình trạng PĐCT của thai nhi tại thời điểm chuyển dạ, nên có thể mối liên quan này còn chưa thật chặt chẽ. Cùng với tình trạng sinh thiếu tháng, tỷ lệ sinh nhẹ cân trong nghiên cứu cũng chỉ chiếm 5,8%, tuy vẫn thấp hơn nghiên cứu của Holmran và cs (2011) [157] là 9,4%, nhưng tỷ lệ sinh nhẹ cân này cũng cao hơn hẳn ở thai nhi nhóm ĐTD có PĐCT so với nhóm ĐTD không PĐCT (9% sv 3,4%, $p < 0,05$). Bên cạnh đó, kết quả trong bảng 3.11 cho thấy PĐCT thai có thể làm tăng nguy cơ sinh nhẹ cân lên 2,78 lần so với thai nhi không bị PĐCT. Nguyên nhân gây ra tình trạng sinh thiếu tháng, nhẹ cân ở phụ nữ ĐTD từ trước đến nay vẫn được cho là có liên quan đến sự suy giảm chức năng bánh nhau và kiểm soát glucose máu quá chặt, duy trì glucose máu ở ngưỡng thấp kéo dài, bên cạnh tâm lý ăn uống kiêng khem không đảm bảo đủ chất dinh dưỡng cho thai. Với phần lớn thai nhi bị PĐCT trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm ĐTD mang thai nên chế độ ăn thường được kiểm soát từ sớm và có đến 60% trẻ sinh nhẹ cân trong nghiên cứu thuộc nhóm sinh thiếu tháng nên có lẽ các biến chứng trên vẫn chịu ảnh hưởng chính bởi vấn đề kiểm soát glucose máu và chế độ ăn. Tuy nhiên chúng tôi cũng ghi nhận tình trạng PĐCT ở những thai nhi này có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các biểu hiện bất lợi trên ngay sau sinh. Như vậy, mặc dù các thai phụ trong nghiên cứu của chúng tôi đang được quản lý tại cơ sở chuyên khoa, nhưng vẫn có một tỷ lệ thai sinh thiếu tháng và nhẹ cân dù tương đối thấp hơn các nghiên cứu khác. Và tình trạng PĐCT thai dường như có liên quan đến các biểu hiện lâm sàng trên. Tuy nhiên, để làm sáng tỏ hơn mối liên quan trên,

cần tiến hành thêm các nghiên cứu can thiệp khác với việc siêu âm tim thai ngay trước hoặc tại thời điểm chuyển dạ.

Tỷ lệ mổ đẻ do suy thai trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ chiếm 2,8%, thấp hơn nghiên cứu của nhóm tác giả Group, H.S.C.R et al (2008 [154] và không khác biệt giữa thai nhi nhóm có và không bị PĐCT. Tuy nhiên, tỷ lệ trẻ có điểm Apgar phút thứ nhất từ dưới 7 lại chiếm tới 5,2% (19 trẻ). Điều này cho thấy, có thể có yếu tố nào khác ảnh hưởng đến sức khỏe của thai nhi mà chưa được tiên lượng trước sinh. Điểm Apgar kém đánh giá lúc sinh là một dấu hiệu sớm cho việc cần điều trị hồi sức tim phổi cho thai nhi, liên quan đến tử vong chu sinh [101]. Trong nghiên cứu của tác giả Clausen TD và cs (2005) [158] trên 80 phụ nữ mang thai bị ĐTD týp 2, tỷ lệ tử vong chu sinh cao gấp 4 lần thai kỳ ĐTD týp 1 và gấp 9 lần so với thai kỳ bình thường. Hay trong một nghiên cứu cắt ngang được tiến hành tại 12 trung tâm chu sinh ở Pháp năm 2000-2001 [159] điều tra về tử vong chu sinh, dị tật bẩm sinh chính và sinh non ở phụ nữ mắc ĐTD týp 1 và týp 2, kết quả cho thấy tỷ lệ chết chu sinh là 4,1% (chiếm 2,2% nguyên nhân tử vong chung), tỷ lệ sinh non là 38,2% (chiếm 4,7% nguyên nhân sinh non chung) và tỷ lệ tử vong của nhóm trẻ sơ sinh PĐCT do mẹ bị ĐTD biểu hiện suy tim sung huyết thứ phát do tắc nghẽn đường tổng máu của tâm thất là 5%. Tuy nhiên, những nghiên cứu trên bao gồm phần lớn thai phụ có nguy cơ cao như bị ĐTD trước khi mang thai [158], hay có HbA1C trung bình > 8,5% [159], nên thai nhi thường có biến chứng nặng. Còn nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên những thai phụ có mức tăng glucose máu không quá trầm trọng, hơn nữa lại được quản lý tại cơ sở chuyên khoa sâu nên không có trường hợp tử vong chu sinh nào. Mặc dù vậy, cũng có 5,2% thai nhi có chỉ số Apgar phút thứ 1 dưới 7, tăng đáng kể ở nhóm có PĐCT (8,3%) và chúng tôi cũng thấy rằng tình trạng PĐCT này có thể làm tăng nguy cơ trẻ sinh ra có điểm Apgar phút thứ nhất thấp hơn 7 gấp 3,01 lần so với nhóm không bị PĐCT. Điều này cũng

được ghi nhận trong nghiên cứu của Usama M. Fouada và cs (2013) [128] trên 119 thai phụ từ 34-38 tuần với kết cục thai nhi xảy ra thường xuyên hơn ở thai nhi bị ĐĐCT so với thai nhi không bị phì đại. Trong một nghiên cứu khác của Cem Yasar Sanhal và cs (2016) [57] trên 70 phụ nữ mang thai bị ĐĐĐ (bao gồm cả ĐĐĐ mang thai và ĐĐĐ thai kỳ) với mức HbA1C trung bình dưới 7%, kết quả cũng cho thấy thai phụ bị ĐĐĐ trong nghiên cứu thường được kết thúc thai kỳ ở tuần 38 nên tỷ lệ sinh sống cao (100%), không có trường hợp tử vong chu sinh nào. Mặc dù vậy, tương tự như kết quả của chúng tôi, tỷ lệ các biểu hiện lâm sàng bất lợi khác như trẻ có điểm Apgar phút thứ 1 dưới 7, suy hô hấp lúc chuyển dạ, xét nghiệm pH dây rốn <7,15 hay trẻ phải điều trị tại đơn vị cấp cứu sơ sinh cũng cao hơn ở thai nhi nhóm ĐĐĐ có ĐĐCT.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ban đầu cho thấy mặc dù thai phụ có mức tăng glucose máu không quá cao, nhưng thai nhi vẫn bị ĐĐCT và RLCN tim dù không quá nặng nề. Hơn nữa, các thai phụ này đều được quản lý tại cơ sở có sự phối hợp tốt giữa chuyên khoa Nội tiết và Sản khoa, việc điều trị glucose máu cho mẹ cũng đã làm giảm bớt tỷ lệ ĐĐCT và RLCN tim ở thai nhi từ giai đoạn bào thai. Mặc dù vậy, tình trạng ĐĐCT này vẫn có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện một số biểu hiện lâm sàng bất lợi cho thai nhi giai đoạn sau sinh. Vì vậy việc tầm soát sớm ĐĐCT và RLCN tim ở những thai nhi này là rất cần thiết bên cạnh tích cực kiểm soát glucose máu cũng như tình trạng béo phì hay tăng cân quá nhiều trong thai kỳ. Tuy nhiên, do nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ biến chứng sau sinh thấp và không quá nặng, nên đây cũng là một hạn chế khiến kết quả của chúng tôi không nên suy luận sang các mẫu nghiên cứu khác có mức tăng glucose cao hơn cũng như có tỷ lệ biến chứng ở thai nhi nặng nề hơn. Và để khắc phục hạn chế này, cần tiến hành những nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn, ở các tuyến cơ sở, nơi có điều kiện tiếp cận bệnh nhân nặng ngay từ đầu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 511 thai phụ và 511 thai nhi, đề tài “*Nghiên cứu tình trạng phì đại cơ tim và chức năng tim của thai nhi bằng siêu âm ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ*” đã thu được những kết quả sau đây:

1. Tỷ lệ, đặc điểm phì đại cơ tim và biểu hiện chức năng tim trên siêu âm của thai nhi ở thai phụ bị đái tháo đường trong thai kỳ

1.1. Tỷ lệ phì đại cơ tim

- Tỷ lệ PDCT chung ở thai nhi nhóm ĐTĐ là 43,2%.
- Tỷ lệ PDCT tăng ở nhóm ĐTĐ mang thai (66,1%), nhóm có HbA1C \geq 6% (69,7%), nhóm mẹ bị béo phì (56,9%), nhóm mẹ tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ (59%) và ở nhóm thai to (55,6%).

1.2. Đặc điểm phì đại cơ tim

- Mức độ PDCT vừa phải, không có trường hợp nào biểu hiện tắc nghẽn đường tổng máu của tâm thất.
- Vùng PDCT gặp nhiều nhất là vách liên thất chiếm 80%.
- Tỷ lệ phì đại cả 3 thành tim chiếm nhiều nhất (51%).

1.3. Biểu hiện chức năng tim thai

- Tăng chức năng tâm thu do tăng tiền gánh biểu hiện sớm ở nhóm thai nhi chưa PDCT và tăng cả vận tốc mô cơ tim, kéo dài thời gian co đồng thể tích kiểu phản ứng thích nghi ở nhóm có PDCT.
- Giảm chức năng tâm trương biểu hiện sớm bằng giảm tỷ lệ vận tốc dòng chảy E/A và vận tốc mô cơ tim E'/A' của thất phải ở nhóm ĐTĐ không có PDCT và tăng cả thời gian giãn đồng thể tích ở thai nhi có PDCT.
- Giảm chức năng tim toàn bộ biểu hiện sớm bằng tăng chỉ số MPI ở nhóm có PDCT trong khi phân số co rút sợi cơ thất trái vẫn bình thường.

2. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ và con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi.

2.1. Mối liên quan giữa một số yếu tố của mẹ với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi

- Mẹ bị ĐTĐ kèm theo béo phì, tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ hay có chỉ số HbA1C $\geq 6\%$ có thể làm tăng nguy cơ bị PĐCT ở thai nhi so với nhóm ĐTĐ không kèm các yếu tố trên.
- Với giá trị HbA1C tăng từ trên 6,1% có khả năng dự báo xuất hiện PĐCT ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ.
- Điều trị tăng glucose máu trong thai kỳ làm giảm đáng kể tỷ lệ PĐCT và giảm chức năng tim toàn bộ ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ.

2.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố của con với tình trạng phì đại cơ tim của thai nhi

- Tình trạng thai to ở thai nhi có mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ có thể làm tăng nguy cơ bị PĐCT thai.
- Tình trạng PĐCT ở thai nhi do mẹ bị ĐTĐ trong thai kỳ có thể làm tăng nguy cơ sinh thiếu tháng, sinh nhẹ cân, điểm Apgar phút thứ 1 thấp ≤ 7 ở thai nhi này so với nhóm không bị PĐCT.

KIẾN NGHỊ

Thông qua đề tài nghiên cứu này, chúng tôi đưa ra kiến nghị sau:

Nên sử dụng siêu âm tim thai trong sàng lọc tình trạng phì đại cơ tim và rối loạn chức năng tim cho thai nhi có mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ, nhất là ở thai phụ có $HbA1C \geq 6\%$ theo như khuyến cáo của Hội Tim mạch Hoa Kỳ và cả những thai phụ bị đái tháo đường mà có kèm theo béo phì hay tăng cân trên chuẩn trong thai kỳ hay có thai nhi “lớn hơn so với tuổi thai”.

Phì đại cơ tim thai do mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ có thể làm tăng nguy cơ sinh thiếu tháng, sinh nhẹ cân và có điểm Apgar phút thứ 1 dưới 7 điểm cho những thai nhi này, nên cần được phát hiện sớm để có biện pháp can thiệp kịp thời từ giai đoạn thai kỳ (như kiểm soát glucose máu mẹ tích cực hơn) hay để tiên lượng em bé ngay sau sinh.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

- ❖ Hạn chế lớn nhất của đề tài là độ tin cậy và tính ổn định của phương tiện chẩn đoán. Do người tiến hành nghiên cứu đồng thời thực hiện SATT nên nghiên cứu còn thiếu độ tin cậy giữa những người chẩn đoán (inter-observer reliability). Tuy nhiên, do tại thời điểm nghiên cứu, nghiên cứu sinh là người duy nhất thực hiện được kỹ thuật này tại cơ sở tiến hành nghiên cứu và để không ảnh hưởng đến đạo đức nghiên cứu (bệnh nhân được làm miễn phí) nên những người thực hiện nghiên cứu đã cố gắng khắc phục hạn chế sai số chủ quan và đảm bảo độ tin cậy hay tính đồng nhất giữa các phép chẩn đoán (intra-observer variability) bằng cách:
 - + Bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu bởi một Bác sỹ Nội tiết, Bác sỹ SATT được làm mù về thông tin của thai phụ (chỉ được cung cấp về tuổi mẹ, tuổi thai). Tuy nhiên, với một số thai phụ được gửi xuống siêu âm từ phòng điều trị nội trú, Bác sỹ SATT không phải là hoàn toàn không biết thông tin về tình trạng bệnh lý của những bệnh nhân này.
 - + SATT được thực hiện bởi một Bác sỹ siêu âm, trên một loại máy với 1 loại đầu dò SATT duy nhất, lưu kết quả trên đĩa và được đọc kết quả bởi 2 Bác sỹ có chứng chỉ siêu âm tim cơ bản, mỗi phép đo được tiến hành 3 lần với cùng một tiêu chí kỹ thuật theo khuyến cáo của Hội siêu âm Hoa Kỳ và lấy giá trị trung bình.
- ❖ Đề tài chưa khẳng định được vai trò của việc kiểm soát tốt glucose máu của mẹ trong việc loại trừ hoàn toàn biến chứng PĐCT và RLCN tim thai do đây mới chỉ là nghiên cứu mô tả, nên vấn đề này cần được chứng minh bằng một nghiên cứu can thiệp trong tương lai.
- ❖ Do đặc tính chọn lọc của mẫu nghiên cứu, nên tỷ lệ bệnh của chúng tôi không nên suy luận ra quần thể dân số chung.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Duyên, Trương Thanh Hương (2018). *Tình trạng dày thành tim và rối loạn chức năng tâm trương ở thai nhi có mẹ bị đái tháo đường*. Tạp chí Tim mạch học, số 82, trang 69 - 77.
2. Nguyễn Thị Duyên, Trương Thanh Hương (2019). *Giá trị bình thường của các thông số siêu âm phản ánh chức năng tim thai ở ba tháng cuối của thai kỳ*. Tạp chí Tim mạch học, số 89, trang 45 - 55.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ogurtsova K et al (2017). IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*; 128:40-50.
2. Thái, T.T.T (2012). Nghiên cứu tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ theo tiêu chuẩn ADA năm 2011 và các yếu tố nguy cơ. *Luận án Tiến sĩ Y học*: Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Kari Teramo et al (2015). Diabetic pregnancy and fetal consequences. *NeoReviews*; Vol.15 No.3. Downloaded from <http://neoreviews.aappublications.org/> at Health Sciences Library.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al (2008). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*; 29: 270-6.
5. Veille JC et al (1992). Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol*; 79: 51- 54.
6. Nort N et al (2007). Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J*; 28(11):1319-25.
7. McMahon JN et al (1990). Fatal hypertrophic cardiomyopathy in an infant of a diabetic mother. *Pediatr Cardiol*; 11:211- 212.
8. N. Vitoratos et al (2010). Perinatal mortality in diabetic pregnancy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* ISSN 0077-8923. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05670. x94.
9. Paulo Zielinsky et al (2012). Myocardial hypertrophy and dysfunction in maternal diabetes. *Early Human Development*; 88(6): 273-278.
10. Mary T. Donofrio, MD, Chair; Anita J. Moon-Grady, MD et al (2015). Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* is available at <http://circ.ahajournals.org> DOI: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.

11. Garcia-Flores J et al (2011). Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 154:24e6.
12. W. Todd Cade et al (2017). Markers of Maternal and Infant Metabolism are Associated with Ventricular Dysfunction in Infants of Obese Women with Type 2 Diabetes. *Pediatr Res*; 82(5): 768-775. doi:10.1038/pr.2017.140.
13. Carvalho, J. S, et al (2013). ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 41(3), pp. 348-359.
14. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography (2019). *J Ultrasound Med*; 39:E5–E16.
15. Rychik J et al (2004). American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr*; 17(7), 803-810.
16. American Diabetes Association (2017). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care*; 42(Suppl. 1): S13-S28.
17. Phan Sỹ Quốc et al (1994). Blood glucose distribution and prevalence of diabetes in Hanoi (Vietnam). *American journal of epidemiology*; 139(7): p. 713-722.
18. Ta, M et al (2010). Identification of undiagnosed type 2 diabetes by systolic blood pressure and waist-to-hip ratio. *Diabetologia*; 53(10): p. 2139-2146.
19. Đoàn Hữu Hậu (1997). Tầm soát đái tháo đường thai kỳ tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, phụ bản chuyên đề nội tiết*; Tập 5, số 4, Tr. 59 - 63.
20. Ngô Thị Kim Phụng (1999). Tầm soát đái tháo đường do thai và khảo sát một số yếu tố nguy cơ tại quận 4, TP. Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*; tập 5(4), tr. 27-31.
21. Nguyễn, T.K.C và cs (2000). Phát hiện tỷ lệ đái tháo đường thai nghén và tìm hiểu các yếu tố liên quan, in Sản phụ khoa. *Luận văn Bác sĩ nội trú*: Đại học Y Hà Nội.

22. Tạ Văn Bình và cs (2004). Tìm hiểu tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ quản lý thai kỳ tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. *Đề tài nghiên cứu khoa học cấp nhà nước*; p. KC. 10. 15.
23. Ngô Thị Kim Phụng và Tô Thị Minh Nguyệt (2008). Tỷ lệ đái tháo đường trong thai kỳ và các yếu tố liên quan ở những thai phụ nguy cơ cao tại Bệnh viện Từ Dũ. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*; tập 13, tr. 66-70.
24. Vũ Thị Bích Nga (2009). Nghiên cứu ngưỡng Glucose máu lúc đói để sàng lọc đái tháo đường thai kỳ và bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị. *Luận án Tiến sĩ Y học*: Trường Đại học Y Hà Nội.
25. Nguyễn, T.L.T. (2010). Nghiên cứu tỷ lệ và cách xử trí trong chuyển dạ đối với thai phụ đái tháo đường thai nghén tại khoa sản bệnh viện Bạch Mai. *Luận văn thạc sĩ y khoa*: Trường Đại học Y Hà Nội.
26. Nguyễn Hoa Ngân & cs (2011). Nghiên cứu thực trạng đái tháo đường thai kỳ ở phụ nữ được khám thai tại bệnh viện A Thái nguyên. *Luận văn thạc sĩ y học*; Số hóa bởi Trung tâm Học liệu - Đại học Thái Nguyên <http://www.lrc-tnu.edu.vn>.
27. Hirst, J.E., et al (2012). Consequences of gestational diabetes in an urban hospital in Viet Nam: a prospective cohort study. *PLoS Med*; 9(7): p. e1001272.
28. Nguyễn Đình Hợi (2015). Bước đầu xác định tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ tại Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An. *Tạp chí y học thực hành – BHYT*; tập 83, tr. 51-53.
29. Richardson P et al (2015). Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*; 93: 841-2.

30. Gardiner HM et al (2006). Increased periconceptual maternal glycosylated haemoglobin in diabetic mothers reduces fetal long axis cardiac function. *Heart*; 92(8):1125-1130. doi:10.1136/hrt.2005.076885.
31. Gandhi JA et al (1995). Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*; 173, 1132-6.
32. Han S-s et al (2015). Investigating the Mechanism of Hyperglycemia-Induced Fetal Cardiac Hypertrophy. *PLoS ONE* 10(9): e0139141. doi:10.1371/journal.pone.013914.
33. Tanaka M, et al (1999). The cardiac homeobox gene *Csx/Nkx2.5* lies genetically upstream of multiple genes essential for heart development. *Development*; 126 (6):1269-80. PMID: 10021345.
34. Ahmad F et al (2005). Increased alpha2 subunit-associated AMPK activity and PRKAG2 cardiomyopathy. *Circulation*; 112:3140-8.
35. Yan Li et al (2014). Excess ROS induced by AAPH causes myocardial hypertrophy in the developing chick embryo. *International Journal of cardiology*; 176: 62-73.
36. Higgins et al (2010). A review of maternal and fetal growth factors in diabetic pregnancy. *Current diabetes reviews*; 6(2), pp.116-125.
37. Aman, J. et al (2011). Increased fat mass and cardiac septal hypertrophy in newborn infants of mothers with well-controlled diabetes during pregnancy. *Neonatology*; 100(2), pp.147-154.
38. Menezes HS et al (2001). Fetal myocardial hypertrophy in an experimental model of gestational diabetes. *Cardiol Young*; 11:609-13.
39. Maron BJ et al (1979). Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*; 59:689-706.
40. Schulze PC et al (2016). Lipid Use and Misuse by the Heart. *Circ Res*; 118:1736-1751.
41. Pauliks LB (2015). The effect of pregestational diabetes on fetal heart function. *Expert Rev Cardiovasc Ther*; 13:67-74.

42. Young ME et al (2002). Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part II: Potential Mechanisms. *Circulation*; 105:1861-70.
43. Opie LH et al (2006). Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*; 367:356-367.
44. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Treatment of hypertrophic cardiomyopathy (2012). *J Am Coll Cardiol*; 58(25): e212-e260.
45. Jyotsna A. Gandhi, MD et al (1995). Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. *A J Obstet Gynecol*; Vol 173, Number 4.
46. Zielinsky P et al (2004). Alternative parameters for echocardiographic assessment of fetal diastolic function. *Braz J Med Biol Res*; 37:31-36.
47. Avisa Tabib, MD et al (2013). Cardiac Malformations in Fetuses of Gestational and PreGestational Diabetic Mothers. *Iran J Pediatr*; Vol 23 (No 6), Pp: 664-668.
48. Carolina Rossi Palmieri et al (2017). Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in Fetuses of Mothers with Gestational Diabetes before Initiating Treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet*; 39:9-13. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1598602>. ISSN 0100-7203.
49. Pinar Dervisoglu et al (2018). Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study. *Journal of obstetrics and gynaecology*; <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1410536>.
50. Way GL et al (1979). The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*; 95:1020-1025.
51. Alfred Abuhamad and Rabih Chaoui (2016). A Practical Guide to Fetal Echocardiography – Normal and Abnormal – Third edition; chapter: Fetal Cardiomyopathies and Fetal Heart Tumors; Copyright © 2016 Wolters Kluwer.
52. Japanese Circulation Society Joint Working Groups (2016). Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic. *Circulation Journal*; Vol.80: 753–774.

53. Hitoshi Yoda (2019). Fetal and Neonatal Circulatory Disorders in Twin to Twin Transfusion Syndrome (The Secondary Publication). *J Nippon Med Sch*; 86(4).
54. Weber R, Kantor P, Chitayat D, et al (2014). Spectrum and outcome of primary cardiomyopathies diagnosed during fetal life. *JACC*; 2:403–411.
55. Ting Ting Huang et al (2013). Hypertrophic cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 98(4): F351-F354. doi:10.1136/archdischild-2012-302546.
56. Bhorat IE et al (2014). Use of the myocardial performance index as a prognostic indicator of adverse fetal outcome in poorly controlled gestational diabetic pregnancies. *Prenat Diagn*; 34: 1301-1306.
57. Cem Yasar Sanhal et al (2016). Assessment of fetal myocardial performance index in women with pregestational and gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res*; doi:10.1111/jog.13174.
58. Franzese A et al (1997). Severe hypertrophic cardiomyopathy in an infant of a diabetic mother. *Diabetes Care*; 20:675-677.
59. Moorman AFMBN et al (2009). Embryology of the heart. In: Anderson RHBE, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds) *Paediatric cardiology*; Third edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 37-55.
60. Artman M (1992). Sarcolemmal Na(+)-Ca²⁺ exchange activity and exchanger immunoreactivity in developing rabbit hearts. *Am J Phys*; 263(5 Pt 2):H1506-H1513.
61. Jonker SS, Louey S (2016). Endocrine and other physiologic modulators of perinatal cardiomyocyte endowment. *J Endocrinol*; 228(1):R1-18. doi:10.1530/JOE-15-0309.
62. Sedmera D (2005). Form follows function: developmental and physiological view on ventricular myocardial architecture. *Eur J Cardiothorac Surg*; 28(4):526-528. doi:10.1016/j.ejcts.2005.07.001.
63. Finnemore A et al (2015). Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*; 44:1-7.

64. Simcha Yagel et al (2009). Fetal Cardiology. Second edition. Chapter: Circulation in the normal fetus and cardiovascular adaptations, p.140.
65. Kiserud T (2005). Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*; 10:493-503.
66. Sedmera D (2011). Function and form in the developing cardiovascular system. *Cardiovascular research*; 91:252-9.
67. Crispi FV-A, B et al (2013). Ultrasound assessment of fetal cardiac function. *Australian Journal of Ultrasound in Medicine*; 16:158-167.
68. Hernandez-Andrade E et al (2004). Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther*, in press.
69. Chan LY et al (2012). Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. *Am Heart J*; 150:750-5.
70. Falkensammer P et al (2003). Ultrasound Technology Update: 4D fetal echocardiography; Spatio-temporal image correlation. GE Medical Systems. *Kretz Ultrasound*; <http://www.gemedicalsystems.com>.
71. Fatima Crispi et al (2012). Fetal Cardiac Function: Technical Considerations and Potential Research and Clinical Applications. *Fetal Diagn Ther*; 32:47-64.
72. Tutschek et al (2012). Sonographic Assessment of Fetal Cardiac Function: Introduction and Direct Measurement of Cardiac Function. *Ultraschall in Med*; 33: 236 - 244.
73. Makikallio K et al (2008). Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 31: 48-54.
74. Van Mieghem T et al (2009). Methods for prenatal assessment of fetal cardiac function. *Prenat Diagn*; 29:1193-1203.
75. Gardiner HM et al (2006). Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *Int J Cardiol*; 113:39-47.

76. Koga T et al (2001). The fetal cardiac isovolumetric contraction time in normal pregnancy and in pregnancy with placental vascular disease: The first clinical report using a new ultrasound technique. *Br J Obstet Gynecol*; 108:179-85.
77. Tsutsumi T et al (1999). Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int*; 41: 722-727.
78. Eidem BW et al (2001). Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography*; 18: 9–13.
79. Reisner SA et al (2004). Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*; 17:630-3.
80. Kocabay G et al (2014). Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Rev Esp Cardiol*; 67:651-8.
81. Guo WY et al (2006). Dynamic motion analysis of fetuses with central nervous system disorders by cine magnetic resonance imaging using fast imaging employing steady state acquisition and parallel imaging. *J Neurosurg*; 105:94-100.
82. Yagel S et al (2009). *Fetal Cardiology: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Diseases*, ed 2. New York, Informa Healthcare USA.
83. Maron BJ et al (1978). Disproportionate ventricular septal thickening in the developing normal human heart. *Circulation*; 57:520-6.
84. Gutgesell HP et al (1976). Transient hypertrophic subaortic stenosis in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*; 89(1):120-125.
85. Leslie J et al (1982). Hypertrophic cardiomyopathy in a midtrimester fetus born to a diabetic mother. *J Pediatr*; 100 (4):631-632.
86. CHU Chen et al (2012). The Impacts of Maternal Gestational Diabetes Mellitus (GDM) on Fetal Hearts. *Biomed Environ Sci*; 25(1): 15-22.
87. Anna B. Gonzalez, et al (2014). Elevated neonatal insulin-like growth factor I is associated with fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; S0002-9378(14)00448-7

88. Denedy, M.C et al (2012). ATLANTIC-DIP: raised maternal body mass index (BMI) adversely affects maternal and fetal outcomes in glucose-tolerant women according to International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria. *J Clin Endocrinol Metab*; 97(4): p. E608-12.
89. Lê Kim Tuyền (2014). Vai trò của siêu âm tim thai trong chẩn đoán bệnh tim bẩm sinh trước sinh. *Luận án tiến sĩ y học*: Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh
90. Phạm Nguyễn Vinh, Phạm Việt Thanh, Lê Kim Tuyền & cs (2010). Khảo sát tần suất dị tật tim thai nhi ở các bà mẹ tuổi thai từ 16-28 tuần thời gian từ 5/2007-5/2010. *Đề tài nghiên cứu cấp bộ đã nghiệm thu*: Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, TP Hồ Chí Minh.
91. Phạm Nguyễn Vinh, Lê Kim Tuyền (2008). Nghiên cứu chỉ số siêu âm tim thai bình thường ở 3 tháng giữa thai kỳ tại Viện Tim thành phố Hồ Chí Minh. *Thời sự tim mạch học*; 129, Tr. 31-33.
92. Kiserud T et al (2017). The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med*; 14(1): e1002220. doi:10.1371/journal.pmed.1002220.
93. Spong CY (2013). Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA*; 309:2445-6.
94. WHO Statistical Information Systems (WHOSIS). 2011.<http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html>.
95. Ullmo S et al (2007). Pathologic ventricular hypertrophy in the off-spring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J*; 28:1319-1325.
96. Lee KW et al (2018). Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*; 18(1):494.
97. *World Health Organization*. Global database on body mass index: BMI classification 2006 Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp/introPage=intro_3.html
98. Weight gain in pregnancy and application of the 2009 IOM guidelines: toward a uniform approach. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 March; 23(3): 507-511. doi:10.1002/oby.20951.

99. Nguyễn Hải Thủy, Thái Hồng Quang, Trần Hữu Dàng và cs (2019). Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân Đái tháo đường. <http://www.vade.org.vn>. truy cập ngày 24/03/2020.
100. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>.
101. Bộ, Y. T (2015). Hồi sức sơ sinh ngạt in Hướng Dẫn Chẩn Đoán Và Điều Trị Các Bệnh Sản Phụ Khoa, *NXB Y Học*.
102. Bộ, Y.T (2017). Thai chết lưu, Sảy thai, Đẻ non, Thai già tháng, Đa ối, in *Hướng dẫn Quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản*.
103. Meigham, V (2009). Validation of the fetal myocardial performance index in the second and third trimesters of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 58-63.
104. Inkster, M.E, et al (2006). Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC pregnancy and childbirth*; 6(1): p. 30.
105. Hiramatsu Y et al (2012). Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr J*; 59: 145-151 [PMID: 22166921 DOI: 10.1507/endocrj. K10E-410.
106. Barrett HL et al (2014). Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: is it time to target lipids. *Diabetes Care*; 37:1484-93.
107. Chu SY et al (2007). Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 30:2070-2076.
108. Scifres, C.M, et al (2014). Effect of excess gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Obstetrics & Gynecology*; 123 (6): p. 1295-1302.

109. Chico, A et al. (2016). Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes according to the type of basal insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 206: p. 84-91.
110. Altman, D. G., Chitty, L. S. (1994). Design and analysis of studies to derive charts of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol*;3(6), pp. 378-384.
111. Jonker SS et al (2010). Cardiomyocyte enlargement, proliferation and maturation during chronic fetal anaemia in sheep. *Exp Physiol*; 95:131-9.
112. Feng X et al (2013). Cortisol stimulates proliferation and apoptosis in the late gestation fetal heart: differential effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 305: R343-50.
113. Veille JC et al (1996). M-mode echocardiographic evaluation of fetal and infant hearts: Longitudinal follow-up study from intrauterine life to year one. *Am J Obstet Gynecol*; 175: 922-8.
114. Lawan Patchakapat MD (2006). Interventricular Septal Thickness of Thai Fetuses: at 32 to 35 Weeks' Gestation. *J Med Assoc Thai*; 89 (6): 748-54.
115. Maria Amé'lia et al (2008). Assessment of diastolic ventricular function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol Young*; 18: 297-302.
116. Sevket Balli et al (2013). Assessment of Cardiac Functions in Fetuses of Gestational Diabetic Mothers, *Pediatr Cardiol*; DOI 10.1007/s00246-013-0734-0.
117. Allen HD et al (2013). Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. *Lippincott Williams & Wilkins*.
118. Nagueh SF et al (1997). Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*; 30:1527-33.
119. Eidem BW et al (2004). Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study on healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*; 17:212-21.

120. Arduini D et al (1995). Fetal cardiac output measurements in normal and pathologic states. In: Copel JA, Reed KL, editors. Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology. *New York Raven Press*; p. 271-90.
121. Noirin E. Russell, MRCPI (2008). Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol*; 199: 312.e1-312.e7.
122. Anupama Nair et al (2016). Normal values for fetal left ventricular myocardial performance index Defining normal values for Indian population and a review of literature. *Ann Pediatr Card*; 9:132-6.
123. Chen Q et al (2006). Assessment of myocardial performance in fetuses by using Tei index. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*; 41:387-90.
124. Eidem BJ et al (2004). Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*; 17:212-21.
125. Kiserud T, Acharya G (2004). The fetal circulation. *Prenat Diagn*; 24(13):1049-1059. doi:10.1002/pd.1062.
126. Hatem, M.A et al (2008). Assessment of diastolic ventricular function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol Young*; 18(3): p. 297-302.
127. El-Ganzoury, M.M et al (2012). Infants of diabetic mothers: echocardiographic measurements and cord blood IGF-I and IGFBP-1. *Pediatr Diabetes*; 13(2): p. 189-96.
128. Usama M. Fouda et al (2013). Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*; 26(6): 571-575.
129. Garg S et al (2014). Use of fetal echocardiography for characterization of fetal cardiac structure in women with normal pregnancies and gestational diabetes mellitus. *J Ultrasound Med*; 33(08):1365-1369.
130. Gutgesell H et al (1980). Characterisation of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation*; 61:441-50.

131. Sardesai MG et al (2001). Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. *Obstet Gynecol*; 98:925-7.
132. Rizzo G et al (1992). Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type I diabetic mothers. *Obstet Gynecol*; 80:369-376.
133. Lisowski LA et al (2003). Altered fetal circulation in type-1 diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 21:365-9.
134. H M Gardiner et al (2006). Increased periconceptual maternal glycated haemoglobin in diabetic mothers reduces fetal long axis cardiac function. *Heart*; 92:1125-1130. doi: 10.1136/hrt.2005.076885.
135. Macklon NS et al (1998). Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *BJOG*; 105:661-6.
136. Wong ML et al (2007). Fetal myocardial performance in pregnancies complicated by gestational impaired glucose tolerance. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 29:395-400.
137. D. Friedman et al (2003). Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei index). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; vol. 21, no. 1, pp. 33-36.
138. Russell NE et al (2008). Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol*; 199:312.
139. Miyake T (2001). Doppler echocardiographic studies of diastolic cardiac function in the human fetal heart. *Kurume Med J*; 48(1): 59-64.
140. Eslamian L et al (2013). Association between fetal overgrowth and metabolic parameters in cord blood of newborns of women with GDM. *Minerva Med*; 104(3):317-24.
141. Johansson S et al (2014). Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: A population based cohort study in Sweden. *BMJ*; 349: g6572.
142. Penfold NC et al (2015). Developmental programming by maternal obesity in 2015: Outcomes, mechanisms, and potential interventions. *Horm Behav*; 76:143-52. Epub 2015/07/07. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.015> PMID: 26145566.

143. Siri Ann Nyren et al (2017). Cardiac function in newborns of obese women and the effect of exercise during pregnancy. *A randomized controlled trial*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197334>.
144. Huang Y et al (2010). Maternal obesity induces fibrosis in fetal myocardium of sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 299: E968 - 975.
145. Egan, A.M et al (2014). ATLANTIC-DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*; 99(1): p. 212-9.
146. Ehab H et al (2010). Uncontrolled Diabetes Mellitus and Fetal Heart. *Researcher*; 2(5):45-55; ISSN: 1553-9865.
147. Babovi C et al (2017). Maternal glycoregulation in pregnancies complicated by diabetes mellitus in the prediction of fetal echography findings and perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol; Res*. doi:10.1111/jog.13537.
148. Shields LE et al (1993). The prognostic value of hemoglobin A1C in predicting fetal heart disease in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*; 81: 954 -957.
149. Caroline A et al (2005). Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*; 352;24 www.nejm.org June 16.
150. Russell NE et al (2008). Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol*; 199(3):312. e1-7. doi:10.1016/j.ajog.07.016.
151. (NICE). Diabetes in pregnancy (update). NICE guideline. draft for consultation 2014 31 January 2015; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwaver107/documents/diabetes-in-pregnancy-update-draft-nice-guidance2>.
152. Wahabi, H et al (2017). Prevalence and Complications of Pregestational and Gestational Diabetes in Saudi Women: Analysis from Riyadh Mother and Baby Cohort Study (RAHMA). *BioMed research international*; 46(2):p: 118-5.
153. Chico, A et al (2016). Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes according to the type of basal insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 206: p. 84-91.

154. Group, H.S.C.R et al (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*; 358(19): p. 1991-2002.
155. Neiger R (1992). Fetal macrosomia in the diabetic patient. *Clin Obstet Gynecol*; 35:138-50.
156. Rashmi Pilia et al (2016). Fetal Cardiodynamics in Insulin Dependent Maternal Diabetes and Pregnancy Outcome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*; Vol-10(7): QC01-QC04. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17993.8079]
157. Holman, N et al (2011). Development and evaluation of a standardized registry for diabetes in pregnancy using data from the Northern, North West and East Anglia regional audits. *Diabet Med*; 28(7): p. 797-804
158. Clausen TD et al (2005). Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 28(2):323-8
159. Boulot P et al (2003). French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes care*; 26:2990-3.

PHỤ LỤC 1

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu cần phải bí mật danh tính)

Tôi:.....

Xác nhận rằng

- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu lâm sàng ‘ *Nghiên cứu tình trạng phì đại cơ tim bằng siêu âm tim thai ở thai nhi có mẹ bị đái tháo đường thai kỳ*’, tại BV Bạch Mai, ngày/...../.....), và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội được cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này. Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

Có

Không

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này

Ký tên của người tham gia	Ngày / tháng / năm
Nếu cần,	
* Ghi rõ họ tên và chữ ký của người làm chứng	Ngày / tháng / năm
* Ghi rõ họ tên và chữ ký của người hướng dẫn	Ngày / tháng / năm

PHỤ LỤC 2
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã số nghiên cứu:.....

Mã hồ sơ lưu:

Họ và tên bệnh nhân:..... Tuổi:

Địa chỉ:

Số điện thoại liên hệ:

Các thời điểm theo dõi:

Thời điểm theo dõi	Thời gian theo dõi
Bắt đầu nghiên cứu/...../.....
Sau điều trị/...../.....
Ngay sau sinh/...../.....

THÔNG TIN CỦA THAI PHỤ

STT	Thông tin	Kết quả	Ghi chú
I Lâm sàng			
1	Tuổi (năm)		< 25 tuổi: 0 ; ≥ 25 tuổi: 1
2	BMI trước mang thai		
3	Số cân tăng tính đến thời điểm nghiên cứu		
II Tiền sử sản khoa			
4	Nguy cơ bị ĐTDĐ thai kỳ		Không: 0; Có: 1 (1khi có ≥ 1 yếu tố sau)
	Sảy thai/thai lưu		Không: 0; Có: 1
	Đẻ non		Không: 0; Có: 1
	Sinh con to > 4000gr		Không: 0; Có: 1
	Rối loạn dung nạp glucose		Không: 0; Có: 1
	Gia đình bị ĐTDĐ		Không: 0; Có: 1
5	Bản thân ĐTDĐ		Không: 0; ĐTDĐTK: 1; ĐTDĐ mang thai: 2;
III Cận lâm sàng			
1	Nghiệm pháp tăng glucose máu đường uống		Âm tính: 0; ĐTDĐ thai kỳ : 1; ĐTDĐ mang thai: 2
2	Hemoglobin (g/L)		Bình thường: 0; Giảm: 1
3	Cholesterol(mmol/L)		Bình thường: 0; Tăng: 1
4	Triglycerid(mmol/L)		Bình thường: 0; Tăng: 1
IV Điều trị			
			Chỉnh CD ăn: 1, Tiêm insulin: 2

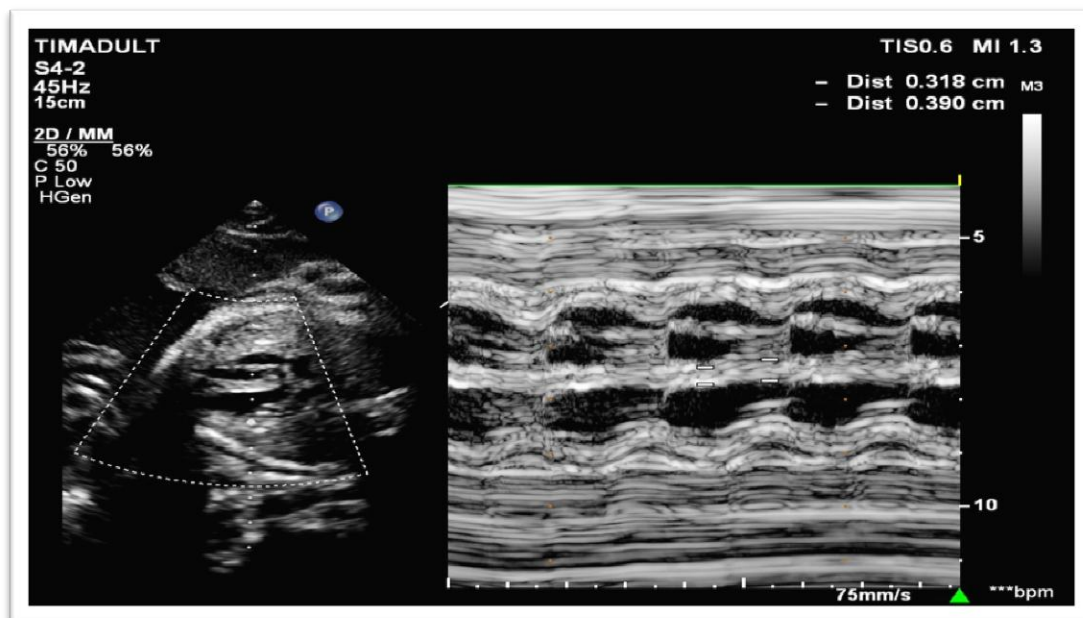
THÔNG TIN CỦA THAI NHI

STT	Thông tin	Kết quả	Ghi chú
I. Lâm sàng trước sinh			
1	Tuần thai		
2	Trọng lượng thai		
	Phân loại trọng lượng thai		Bình thường: 0; nhẹ cân: 1, thai to: 2 (hiệu chỉnh theo tuần thai)
II. Lâm sàng sau sinh			
1	Tuần sinh		Non tháng: 0; Đủ tháng: 1; Già tháng: 2
2	Phương pháp sinh		Mổ đẻ do suy thai: 1 Đẻ thường hoặc mổ đẻ do nguyên nhân khác: 0
3	Cân nặng lúc sinh		Nhẹ cân: 1; Bình thường: 2; Thai to: 3
4	Apgar phút thứ 1		≤ 7 điểm: 0, >7 điểm: 1
5	Tử vong chu sinh		Không: 0; Có: 1
III. Thông số siêu âm tim thai		Bắt đầu nghiên cứu (lần 1)	Sau điều trị (lần 2)
Nhịp tim (lần/phút)			
Bề dày Tâm trương (mm)	VLT (mm)		
	TBTP(mm)		
	TSTT(mm)		

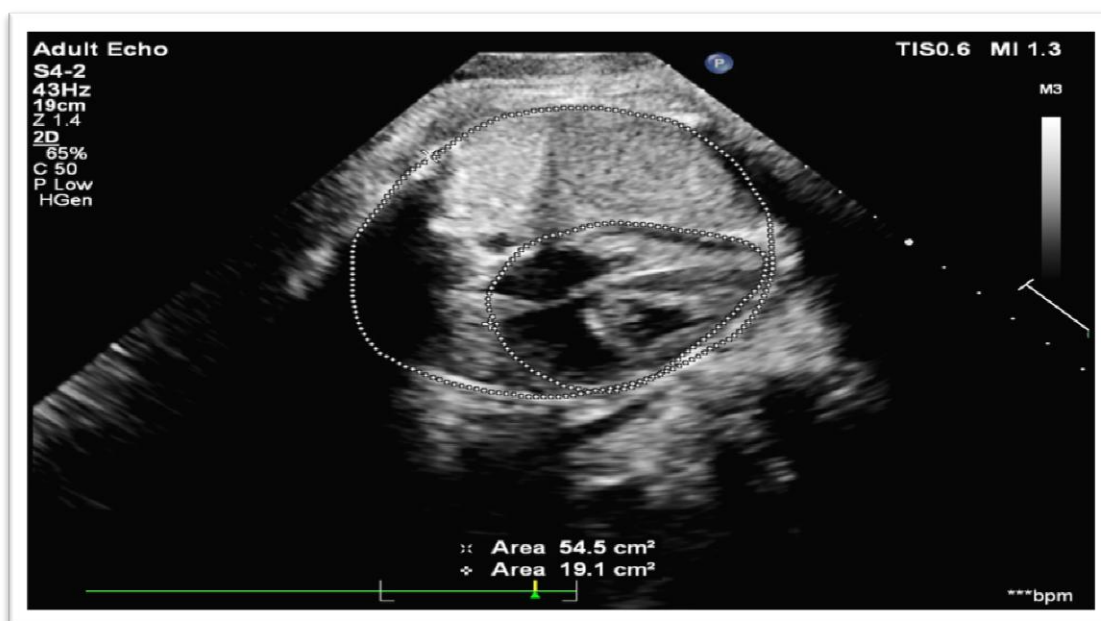
Bề dày Tâm thu (mm)	VLT (mm)		
	TBTP(mm)		
	TSTT(mm)		
Van hai lá	E/A		
	E'/A'		
Thất trái	FS(%)		
	Sm(cm/s)		
	IVCT(ms)		
	IVRT(ms)		
	MPI		
Van ba lá	E/A		
	E'/A'		
Thất phải	Sm(cm/s)		
	IVCT(ms)		
	IVRT(ms)		
	MPI		
VTI	ĐMC (cm)		
	ĐMP (cm)		

PHỤ LỤC 4

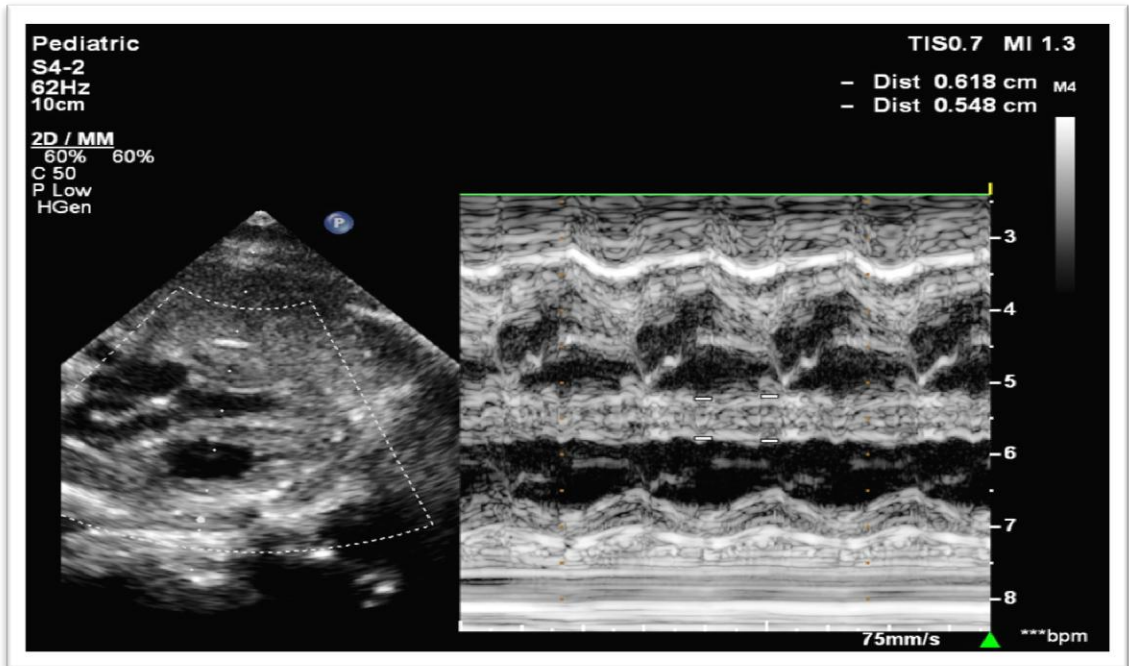
HÌNH ẢNH SIÊU ÂM TIM THAI CỦA MỘT TRƯỜNG HỢP MINH HỌA



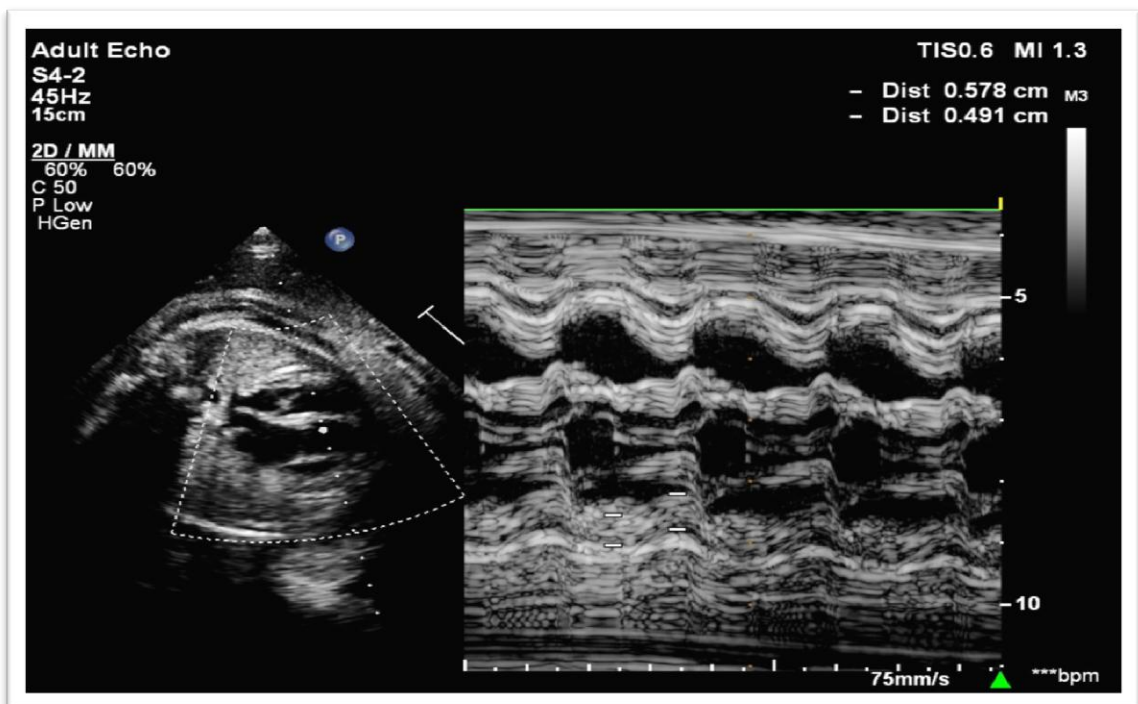
Hình 1. Bề dày thành tim trên siêu âm M mode của thai nhi bình thường tuần 32
(Thai nhi của thai phụ LÊ THỊ Y., 30 tuổi, MHS: O80/2266)



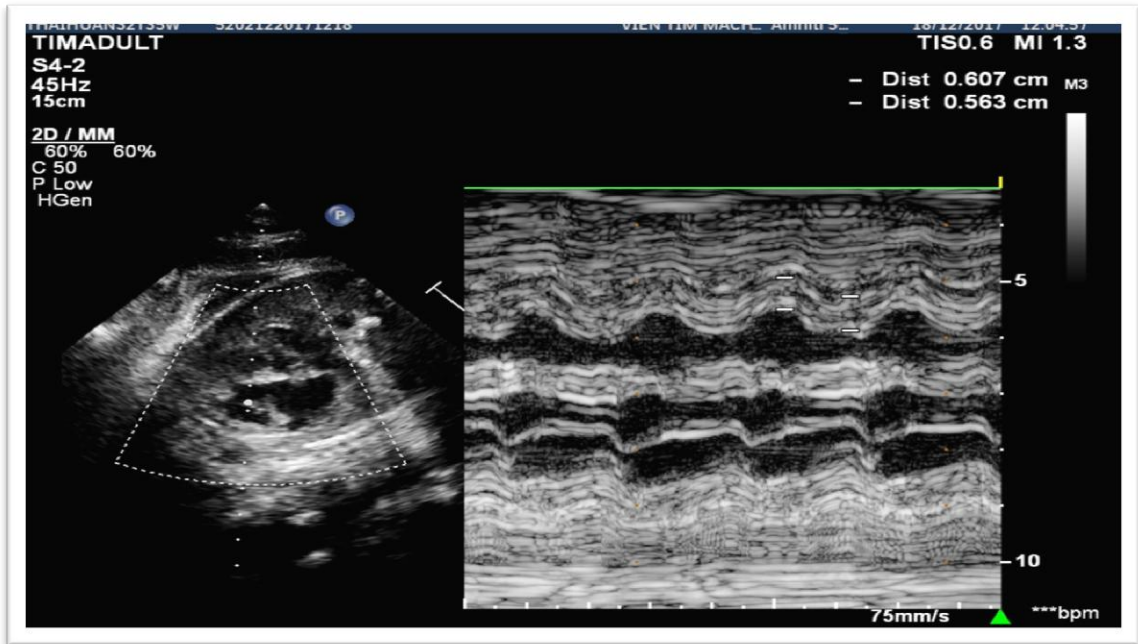
Hình 2. PDCT thất phải và VLT trên siêu âm 2D của thai nhi nhóm ĐTD
tuần 28. (Thai nhi của thai phụ TRẦN THỊ THU H., 36 tuổi, MHS: O82/1948)



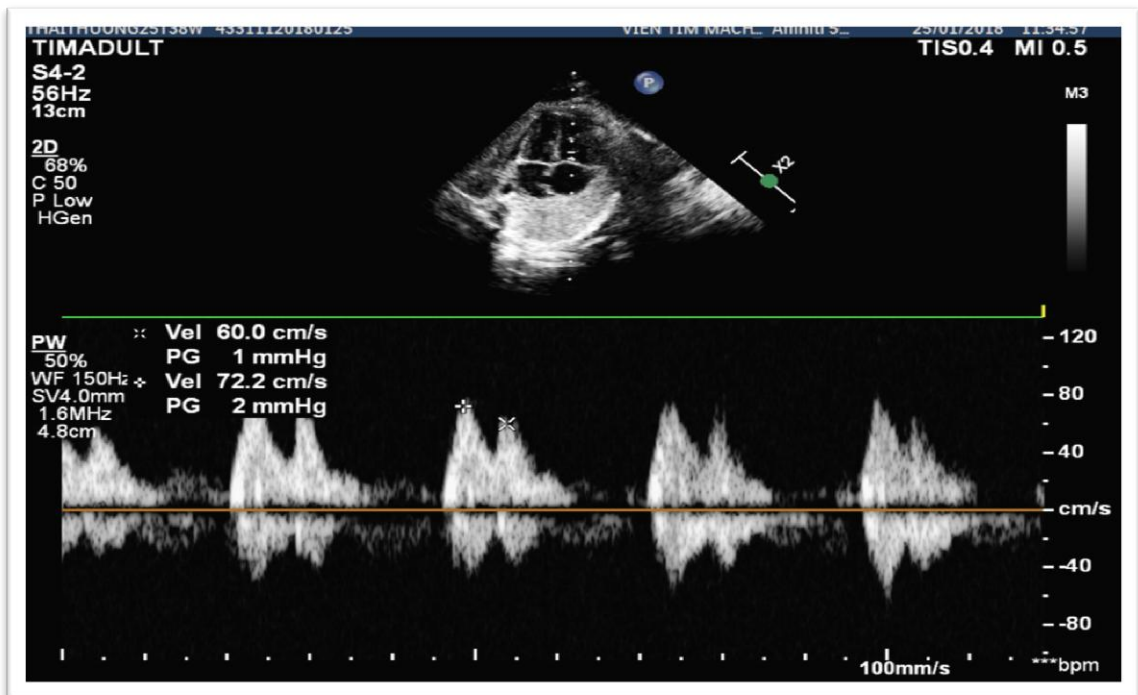
**Hình 3. Phì đại VLT trên siêu âm TM của thai nhi nhóm ĐTD tuần 33
(Thai nhi của thai phụ NGUYỄN THỊ VÂN A., 29 tuổi, MHS: 080/1320)**



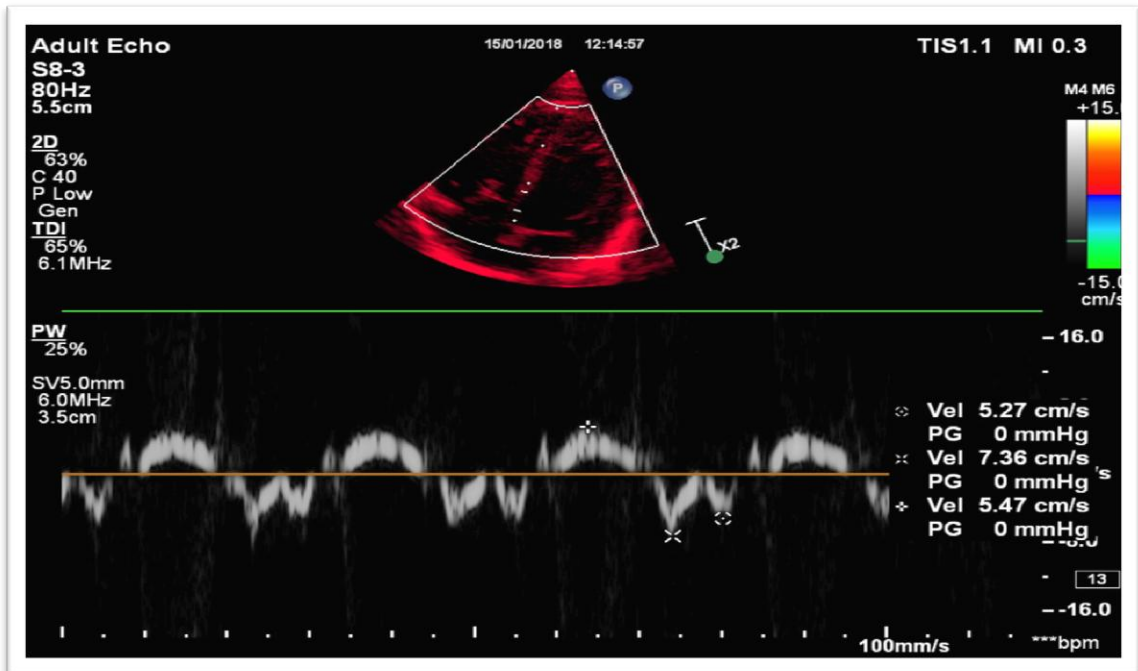
**Hình 4. Phì đại TBTP trên siêu âm TM của thai nhi nhóm ĐTD tuần 30
(Thai nhi của thai phụ NGUYỄN THỊ NG., 32 tuổi, MHS: 082/1007)**



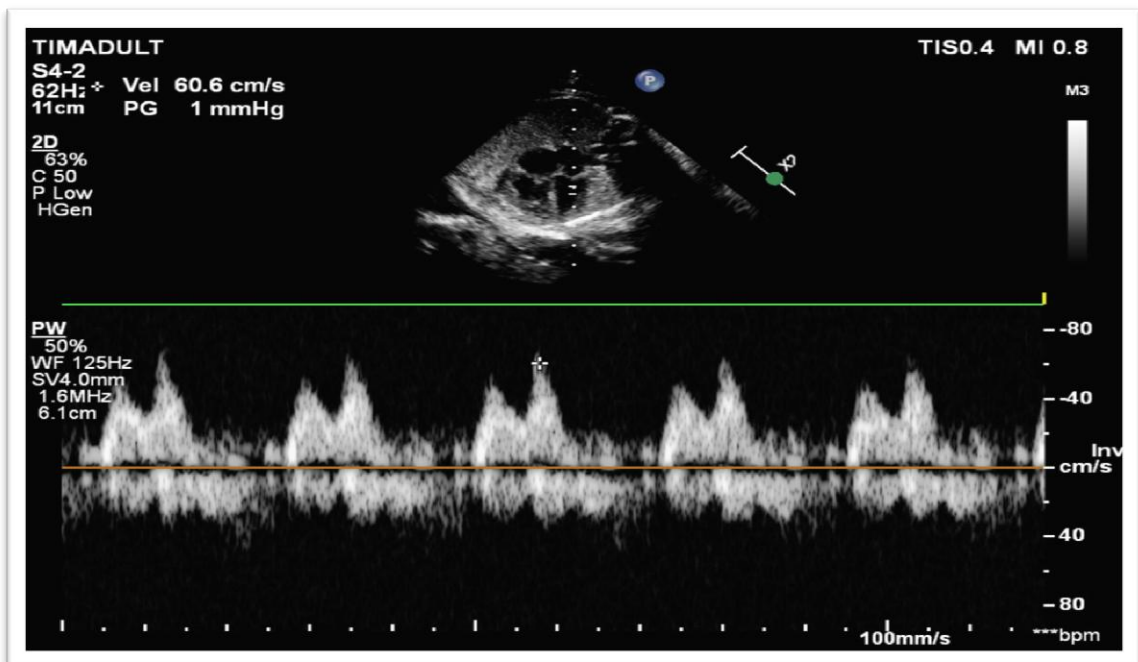
Hình 5. Phì đại cơ tim TSTT trên siêu âm TM của thai nhi nhóm ĐTD tuần 29. (Thai nhi của thai phụ NGUYỄN THI H., 26 tuổi, MHS: O82/1502)



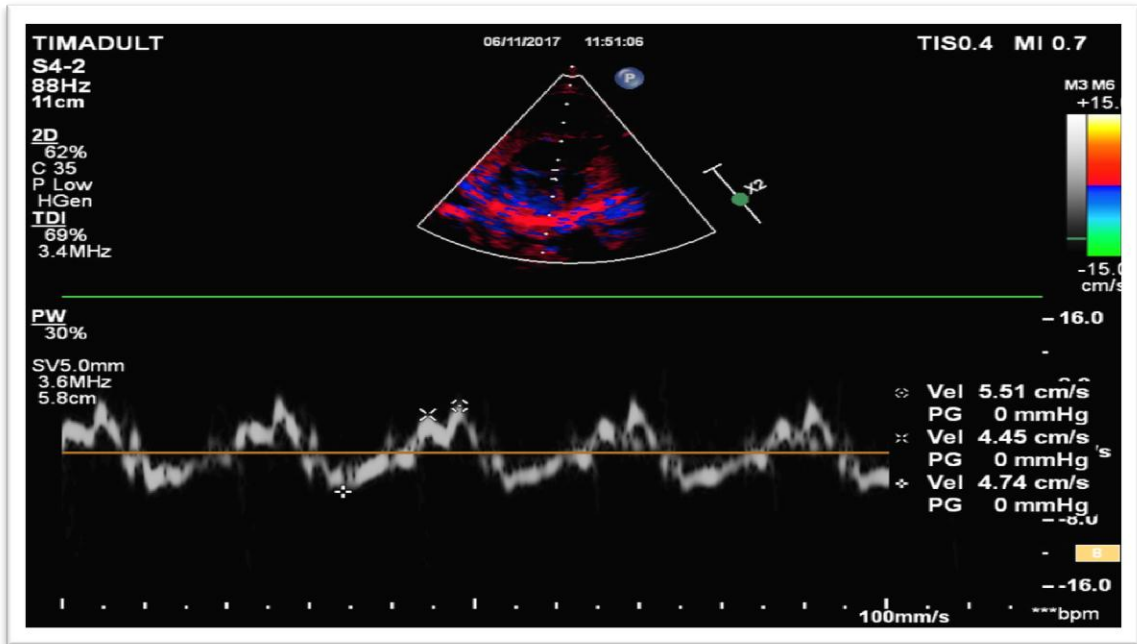
Hình 6. Tỷ lệ E/A - VBL > 1 trên siêu âm Doppler của thai nhi bình thường tuần 38. (Thai nhi của thai phụ NGUYỄN THỊ HỒNG N., 29 tuổi, MHS: O82/1811)



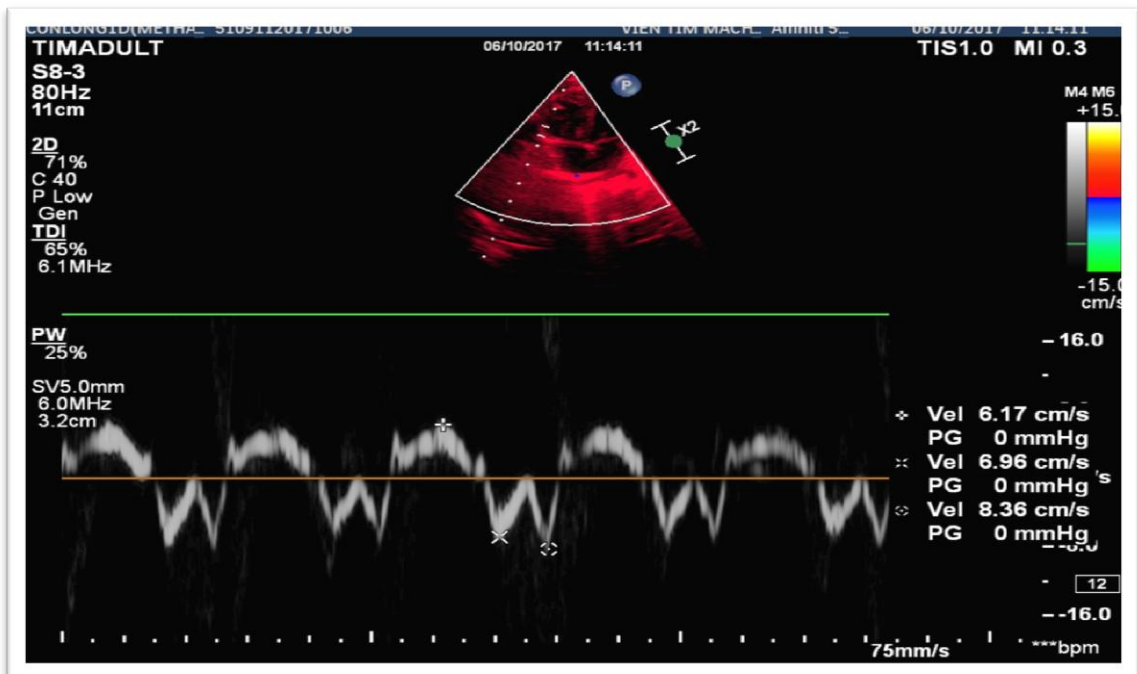
Hình 7. Tỷ lệ E'/A'- VVHL trên siêu âm Doppler mô của thai nhi bình thường tuần 38. (Thai nhi của thai phụ NGUYỄN THỊ H., 27 tuổi, MHS: O80/2914)



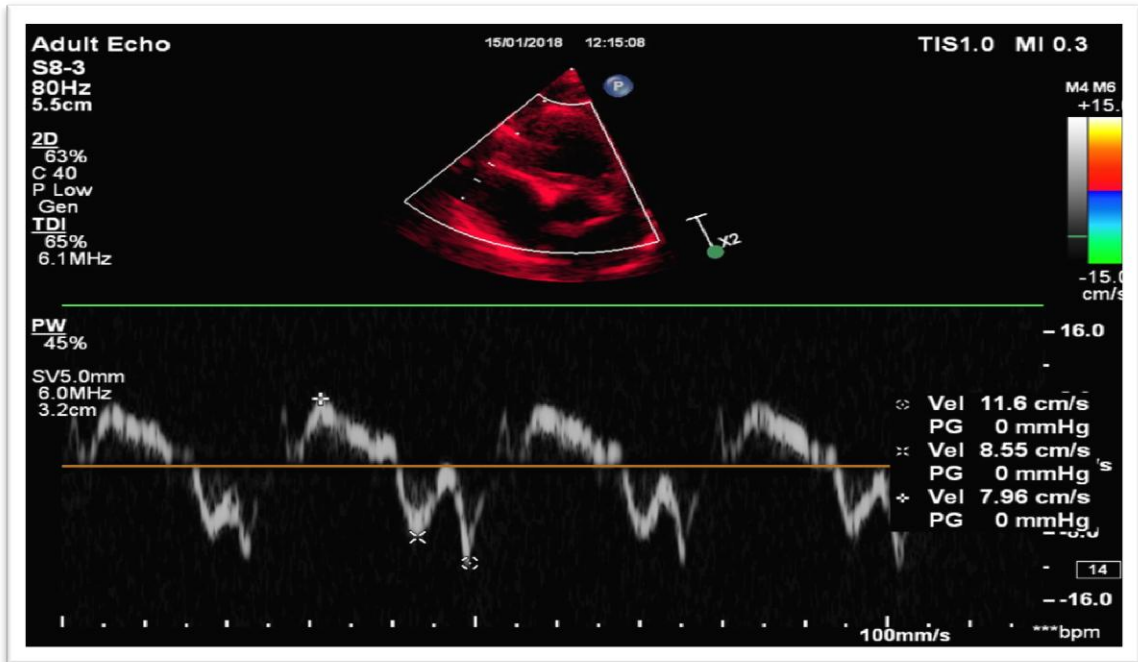
Hình 8. Tỷ lệ E/A - VHL <1 trên siêu âm Doppler của thai nhi nhóm ĐTD tuần 37. (Thai nhi của thai phụ NGUYỄN THU H., 31 tuổi, MHS: O80/1491)



Hình 9. Tỷ lệ E'/A'- VVHL <1 trên siêu âm Doppler mô của thai nhi nhóm ĐTD tuần 36. (Thai nhi của thai phụ ĐỖ THỊ T., 37 tuổi, MHS: 082/2915)



Hình 10. Tỷ lệ E'/A' - VVBL trên siêu âm Doppler mô ở thai nhi bình thường tuần 37. (Thai nhi của thai phụ ĐÀO THỊ H., 26 tuổi, MHS: 080/2582)



Hình 11. Tỷ lệ E'/A'-VVBL trên siêu âm Doppler mô của thai nhi nhóm ĐTD tuần 35. (Thai nhi của thai phụ BÙI THỊ H., 34 tuổi, MHS: 082/3722)