

CONCENTRATION OF ANTI – ANGIOGENIC FACTOR IN PREGNANT WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY MANAGEMENT OF TEMPLE AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Le Thi Huong Lan^{1*}, Le Thi Minh Hien², Nong Thi Duong¹

¹Thai Nguyen National Hospital, ²TNU - University of Medicine and Pharmacy

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 18/10/2022	To determine the concentration of PLGF and sFlt-1 in pregnant women in the first trimester of pregnancy in Thai Nguyen, the study was carried out on 201 pregnant women at high risk of preeclampsia, and 200 normal pregnant women with gestational age from 11 weeks up to 13 weeks and 6 days, using cross-sectional descriptive research method. PLGF and sFlt-1 concentrations were measured by chemiluminescence electrochemical method using Roche dianostig reagent. The result showed that: the concentration of PIGF, sFlt-1, the ratio sFlt-1/PIGF in normal pregnant women with gestational age from 11-13 weeks and 6 days are: 70.3 pg/dl; 1371.5 pg/dl and 18.4. The concentration of PIGF, sFlt-1, the ratio sFlt-1/PIGF in normal pregnant women in our study are different from the reference values recommended by Roche for normal pregnant women at 10-14 weeks gestation. In which, the concentration of PIGF, sFlt-1 was higher, whereas the ratio sFlt-1/PIGF was lower than the reference value of Roche ($p < 0.05$). Pregnant women at risk of pre-eclampsia at the same gestational age: the PLGF level was 52.5 pg/dl; sFlt1: 1678, 9 pg/dl; the sFlt-1/PIGF ratio is 28.9. The concentration of PIGF decreased, the concentration of sFlt-1 and especially the ratio sFlt-1/PIGF increased compared to the concentration and ratio of these factors in normal pregnant women with corresponding gestational age ($p < 0.001$).
Revised: 20/12/2022	
Published: 27/12/2022	
KEYWORDS	
Preeclampsia	
PLGF	
sFlt-1 levels	
Screening	
First trimester of pregnancy	

NỒNG ĐỘ YẾU TỐ KHÁNG TÂN TẠO MẠCH MÁU Ở THAI PHỤ QUÝ 1 THAI KỲ QUẢN LÝ THAI NGHÉN TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Lê Thị Hương Lan^{1*}, Lê Thị Minh Hiền², Nông Thị Dương¹

¹Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, ²Trường Đại học Y Dược – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 18/10/2022	Nghiên cứu nhằm xác định nồng độ PLGF và sFlt-1 ở thai phụ trong quý 1 thai kỳ tại Thái Nguyên, thực hiện trên 201 thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật và 200 thai phụ bình thường có tuổi thai từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày, sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. Nồng độ PLGF và sFlt-1 định lượng bằng phương pháp điện hóa phát quang, hóa chất của Roche dianostigs. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng, nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ bình thường có tuổi thai từ 11-13 tuần 6 ngày lần lượt là: 70,3 pg/dl; 1371,5 pg/dl và 18,4. Nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi khác giá trị tham chiếu do hãng Roche khuyến cáo áp dụng cho thai phụ bình thường tuần thai 10 -14. Trong đó, nồng độ PIGF, sFlt-1 cao hơn, trái lại tỷ số sFlt-1/PIGF thấp hơn giá trị tham chiếu của hãng Roche ($p < 0,05$). Trong nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật quý 1 xác định ở cùng tuổi thai, nồng độ PLGF là 52,5 pg/dl; sFlt1: 1678,9 pg/dl; tỷ số sFlt-1/PIGF là 28,9. Nồng độ PIGF giảm, nồng độ sFlt-1 và đặc biệt tỷ số sFlt-1/PIGF tăng so với nồng độ và tỷ số những yếu tố này ở thai phụ bình thường có tuổi thai tương ứng ($p < 0,001$).
Ngày hoàn thiện: 20/12/2022	
Ngày đăng: 27/12/2022	
TỪ KHÓA	
Tiền sản giật	
Nồng độ PLGF	
sFlt-1	
Sàng lọc	
Quý 1 thai kỳ	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6718>

*Corresponding author. Email: Lanhuong.bvtutn@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Tiền sản giật gây ra nhiều biến chứng cho thai phụ và thai nhi. Những biến chứng nguy hiểm mà tiền sản giật gây ra cho thai phụ là chảy máu, rau bong non, suy gan, suy thận, sản giật, phù phổi cấp... gây ảnh hưởng đến tính mạng của cả mẹ và con. Cho đến nay, bệnh này vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho mẹ. Tiền sản giật cũng gây ra rất nhiều biến chứng cho con: thai chết lưu, đẻ non, nhẹ cân suy dinh dưỡng, trẻ em chậm phát triển về thể chất lẫn tinh thần [1]. Mặc dù tiền sản giật đã được biết đến từ nhiều thế kỷ trước nhưng để chẩn đoán bệnh, cho tới nay chủ yếu vẫn dựa vào những triệu chứng cổ điển như tăng huyết áp, protein niệu dương tính và phù. Tuy nhiên, phương pháp chẩn đoán này bộc lộ một số khuyết điểm như: chỉ chẩn đoán được tiền sản giật sớm nhất ở tuần 20 của thai kỳ khi đã xuất hiện triệu chứng lâm sàng, dễ nhầm lẫn trong trường hợp tiền sản giật có triệu chứng không đầy đủ hoặc tiền sản giật xảy ra trên thai phụ có bệnh nội khoa mắc trước khi có thai có triệu chứng tương tự tiền sản giật. Nghiên cứu cho thấy yếu tố phát triển rau thai (PIGF – Placental Growth Factor) có sự thay đổi nồng độ trong máu thai phụ mắc tiền sản giật, trong đó PIGF giảm nồng độ. Đặc biệt, sự thay đổi nồng độ này diễn ra khá sớm vào khoảng tuần 12 của thai kỳ, do vậy có thể sử dụng chỉ số này để chẩn đoán sớm tiền sản giật từ trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng [2], [3] và có giá trị chẩn đoán phân biệt tiền sản giật trong những trường hợp dễ nhầm lẫn kể trên. Bên cạnh việc làm xét nghiệm PIGF đơn độc, cũng đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra việc phối hợp 2 xét nghiệm PAPP-A và PIGF, SFLt giúp tăng độ nhạy, độ đặc hiệu trong phát hiện sớm tiền sản giật quý 1 [3]-[6]. Đây là loại xét nghiệm không xâm lấn và hoàn toàn không gây ảnh hưởng đến mẹ và thai nhi. Xuất phát từ thực tiễn đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định nồng độ yếu tố kháng tân tạo mạch máu ở thai phụ quý 1 thai kỳ tại Thái Nguyên.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm nguy cơ tiền sản giật: 201 thai phụ có nguy cơ tiền sản giật đến khám và quản lý thai nghén tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và bệnh viện A Thái Nguyên.

Nhóm chứng: 200 thai phụ không có nguy cơ đến khám và quản lý thai nghén tại Bệnh viện trung ương Thái Nguyên.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

Đối tượng nghiên cứu là những thai phụ có 1 thai sống từ 10 -13 tuần tuổi (tương ứng chiều dài đầu mông thai nhi từ 45 – 84 mm), được khám và quản lý thai tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

* Tiêu chuẩn chọn mẫu

Nhóm thai phụ bình thường được chọn theo những tiêu chuẩn sau: Thai phụ khỏe mạnh không có các biểu hiện nghén nặng, không phù, không tăng huyết áp, protein niệu âm tính và không có tiền sử tiền sản giật (TSG) cũng như yếu tố nguy cơ tiền sản giật.

Nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật: Nhóm này bao gồm những thai phụ có tuổi thai 10 - 13 tuần 6 ngày và có một trong các yếu tố nguy cơ tiền sản giật như:

- Có thai khi đã lớn tuổi (> 35 tuổi).
- Hỗ trợ sinh sản
- Tăng huyết áp tối đa ≥ 140 mmHg; tối thiểu ≥ 90 mmHg
- Có thai lần đầu/ nghén nặng
- BMI ≥ 30
- Có tiền sử tiền sản giật hay sản giật.
- Tiền sử rau bong non.
- Tiền sử thai chết lưu, thai kém phát triển trong tử cung.
- Tiền sử bệnh thận
- Tiền sử bệnh gan

- Tiền sử bệnh tuyến giáp
- Mắc một số bệnh nội khoa như lupus ban đỏ hệ thống, đái tháo đường và bệnh lý tự miễn khác.
- Thai IVF.

*** Tiêu chuẩn loại trừ:**

Những thai phụ có tình trạng bệnh lý sau không được chọn làm đối tượng nghiên cứu: Bệnh tim mạch; bệnh ung thư; thai phụ không đồng ý tham gia nghiên cứu; đa thai; thai phụ không được làm đủ các xét nghiệm trong quá trình nghiên cứu.

2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu cho nhóm thai phụ bình thường

Với nhóm thai phụ bình thường, chúng tôi sử dụng cỡ mẫu tối thiểu, tức 195 thai phụ, nhóm nghiên cứu chọn được 200 thai phụ đủ tiêu chuẩn.

Cỡ mẫu cho nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật

- Chúng tôi sử dụng công thức sau để tính cỡ mẫu:

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

Trong đó: n: Cỡ mẫu nghiên cứu

$Z_{1-\alpha/2}^2$: hệ số tin cậy, chọn $Z= 1,96$ tương ứng độ tin cậy 95%

p: Xác suất mắc tiền sản giật của nhóm thai phụ có yếu tố nguy cơ. Theo nghiên cứu của Akolekar và cộng sự, $p = 0,18$ [7]

$d = p.\varepsilon$ (ε : khoảng sai lệch mong muốn chọn ε : 30%)

Thay vào công thức, ta có: $n= 195,52$

Lấy thêm trường hợp dự trữ, ta chọn $n = 200$, thai phụ có nguy cơ tiền sản giật.

2.4. Chất liệu và kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

Chất liệu nghiên cứu là 3ml máu tĩnh mạch được cho vào ống không có chứa chất chống đông để tiến hành phân tích, mẫu máu được tách huyết thanh ngay trong vòng một giờ, phân tích ngay hoặc được bảo quản ở nhiệt độ -20°C cho đến khi phân tích tối đa không quá 6 tháng. Định lượng PLGF, sFlt-1, sử dụng hóa chất chính hãng Roche dianostig, phương pháp điện hóa phát quang trên máy Miễn dịch COBAS. Với các thai phụ đến khám và quản lý thai nghén xác định có yếu tố nguy cơ sẽ được lựa chọn hướng dẫn điền vào phiếu thu thập số liệu để có được đầy đủ các thông tin. Sau đó, phụ sẽ được khám sản khoa, tình trạng toàn thân, xét nghiệm và siêu âm.

2.5. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.6. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Khoa Sản Bệnh viện A, Trung tâm sản khoa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2020 -9/2022.

2.7. Chỉ tiêu nghiên cứu: Lâm sàng: tuổi mẹ, tuổi thai, tình trạng toàn thân, huyết áp trung bình, tiền sử bệnh tật, tiền sử thai nghén, số lần có thai, định lượng sFlt-1, PLGF, PAPP-A... siêu âm..

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu có sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên theo quyết định số 534 ngày 12/4/2021.

2.9. Phân tích và xử lý số liệu: Phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0. Dùng phép kiểm χ^2 để so sánh 2 hoặc nhiều tỷ lệ, khoảng tin cậy 95% và giá trị của p. Mức khác biệt có ý nghĩa thống kê là $p < 0,05$.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm chứng và nhóm nguy cơ tiền sản giật được trình bày tại bảng 1.

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm chứng và nhóm nguy cơ TSG

Đặc điểm	Nhóm thai phụ	Nhóm chứng (n=200)	Nhóm nguy cơ TSG (n=201)	Nhóm nguy cơ TSG (n=201)
Tuổi mẹ (năm) ($\bar{X} \pm SD$)		29,37 \pm 5,25	27,39 \pm 5,31	p> 0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg)		113,06 \pm 3,89	118,8 \pm 7,1	p< 0,01
Huyết áp tâm trương (mmHg)		65,25 \pm 6,63	75,51 \pm 6,16	p<0,01

Số liệu tại bảng 1 cho thấy, lứa tuổi của các thai phụ trong nhóm chứng cũng như các chỉ số về huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương đều trong giới hạn không có tăng huyết áp.

Đối với nhóm nguy cơ, lứa tuổi của các thai phụ trong nhóm nguy cơ tiền sản giật là 27,39 \pm 5,31 cũng như các chỉ số về huyết áp tâm thu trung bình là 118,8 \pm 7,1, huyết áp tâm trương 75,51 \pm 6,16, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

Bảng 2 trình bày các nguy cơ của thai phụ trong nghiên cứu.

Bảng 2. Các yếu tố nguy cơ của thai phụ trong nghiên cứu

TT	Yếu tố nguy cơ	Số thai phụ mắc	Tỷ lệ %
1	Có thai khi lớn tuổi (>35 tuổi)	15	7,5
2	Thai lưu	19	9,45
3	Tiền sử tiền sản giật	3	1,49
4	Lupus ban đỏ	5	2,48
5	Basedow – Suy giáp - Bướu cổ	36	17,9
6	Suy thận – viêm cầu thận - Sỏi thận	15	7,46
7	Tăng huyết áp	16	7,96
8	Viêm gan B, C	19	9,45
9	Thai IVF (thụ tinh trong ống nghiệm)	27	13,43
10	Thai xét nghiệm Double test nguy cơ cao	11	5,60
11	Tuổi mẹ > 35	8	3,98
12	Nghén quá mức (nôn nhiều)	27	13,43
	Tổng	201	100

Qua bảng 2 cho thấy, thai phụ mắc bệnh tuyến giáp có tỷ lệ cao nhất trong nhóm thai phụ có bệnh kèm theo của người mẹ có nguy cơ tiền sản giật (chiếm 17,9%), thai thụ tinh trong ống nghiệm (13,43%) và thai phụ có tăng huyết áp chiếm 7,96%. Bên cạnh đó, thai phụ có tình trạng nghén nặng, nôn nhiều phải có chăm sóc y tế cũng chiếm tỷ lệ 13,43%.

3.2. Nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF nhóm nguy cơ so với nhóm chứng

Các kết quả nghiên cứu và so sánh về nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF giữa các nhóm đối tượng nghiên cứu được trình bày lần lượt tại bảng 3 và bảng 4.

Bảng 3. So sánh nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF nhóm thai thường của tác giả với giá trị tham chiếu của hãng Roche

Chỉ số	Nghiên cứu của tác giả		Stefan V và cộng sự		p
	Nồng độ (pg/mL)	n	Nồng độ (pg/mL)	n	
PIGF	70,3	200	135	44	<0,05
sFlt-1	1371,5	200	1459	44	>0,05
sFlt-1/PIGF	18,4	200	12,6	44	<0,05

Kết quả tại bảng 3 chỉ ra rằng, nồng độ PIGF, sFlt-1 ở thai phụ bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với hãng Roche khuyến cáo áp dụng cho thai phụ bình thường. Tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với hãng Roche (lấy nghiên cứu của V. Stefan và cộng sự làm giá trị tham chiếu) [4].

Bảng 4. So sánh nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF

giữa nhóm thai phụ bình thường và có nguy cơ tiền sản giật

Chỉ số	So sánh	Nhóm chứng (n=200) Trung vị (5% - 95%)	Nhóm nguy cơ (n=201) Trung vị (5% - 95%)	P
PIGF (pg/ml)		70,3 (41,3 – 168,8)	52,5 (20,9 – 90,9)	<0,001
sFlt-1 (pg/ml)		1371,5 (798,4 – 2511)	1678,9 (781,7 – 2630,5)	<0,001
sFlt-1/PIGF		18,4 (9,9 – 44,8)	28,9 (14,5 – 93,4)	<0,001

Số liệu ở bảng 4 cho thấy, nồng độ PIGF nhóm thai phụ nguy cơ thấp hơn nhóm chứng, nồng độ sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF cao hơn nhóm chứng. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$.

4. Bàn luận

ĐỐI VỚI NHÓM THAI PHỤ CÓ NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT, ĐỘ TUỔI TRUNG BÌNH LÀ $27,39 \pm 5,31$ so với nhóm chứng thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi giữa hai nhóm. Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương ở nhóm có nguy cơ tiền sản giật cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (bảng 1). Điều này là hoàn toàn phù hợp bởi huyết áp cao cũng là yếu tố nguy cơ của tiền sản giật. Kết quả nghiên cứu này có 16 trường hợp huyết áp tăng, chiếm 7,9% (bảng 2).

Kết quả tại bảng 2 cho thấy, trong nhóm thai phụ nguy cơ tiền sản giật được khảo sát, các thai phụ thường có ít nhất 1 nguy cơ cao. Thai phụ mắc bệnh tuyến giáp có tỷ lệ cao nhất trong nhóm bệnh kèm theo của người mẹ có nguy cơ tiền sản giật (chiếm 17,9%), tiếp theo viêm gan B, C, có thai > 35 tuổi, tăng huyết áp, có tiền sử tiền sản giật, thai lưu, thai IVF... là những nguy cơ cao với TSG [1].

XÉT VỀ NỒNG ĐỘ PIGF VÀ sFlt-1 Ở NHÓM THAI PHỤ BÌNH THƯỜNG XÁC ĐỊNH TRONG QUÝ 1 THAI KỲ, KẾT QUẢ TRONG NGHIÊN CỨU CỦA CHÚNG TÔI PHÂN BỐ KHÔNG CHUẨN, DO VẬY CHÚNG TÔI LẤY GIÁ TRỊ TRUNG VỊ, KHOẢNG GIÁ TRỊ THAM CHIẾU 5 - 95%. GIÁ TRỊ THAM CHIẾU DO HÃNG ROCHE LÀ HÃNG CUNG CẤP THUỐC THỬ VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG KHUYẾN CÁO CŨNG LẤY KHOẢNG GIÁ TRỊ GIỮA 5% VÀ 95%, TRUNG VỊ LÀ 50% [5], DO VẬY CHÚNG TÔI CŨNG XÁC ĐỊNH KHOẢNG GIÁ TRỊ THAM CHIẾU CHO NHÓM THAI PHỤ BÌNH THƯỜNG LÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU NẰM TRONG KHOẢNG 5% - 50% - 95%. NHỮNG NGHIÊN CỨU VỀ SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CỦA PIGF VÀ sFlt-1 TRONG THAI KỲ CHO THẤY, CHÚNG THAY ĐỔI THEO TUỔI THAI VÀ Ở MỖI NHÓM ĐỐI TƯỢNG KHÁC NHAU THÌ SỰ THAY ĐỔI NÀY CÓ NHỮNG ĐẶC TRƯNG KHÁC NHAU. Ở THAI PHỤ BÌNH THƯỜNG, PIGF TĂNG DẦN VÀ ĐẠT ĐỈNH VÀO KHOẢNG 3 THÁNG GIỮA THAI KỲ RỒI GIẢM DẦN CHO ĐẾN LÚC SINH, sFlt-1 KHẢ ỔN ĐỊNH CHO ĐẾN 3 THÁNG GIỮA THAI KỲ, SONG LẠI TĂNG DẦN Ở BA THÁNG CUỐI THAI KỲ CHO ĐẾN LÚC SINH. SO VỚI THAI PHỤ BÌNH THƯỜNG CÓ TUỔI THAI TƯƠNG ỨNG, THAI PHỤ MẮC TIỀN SẢN GIẬT CÓ NỒNG ĐỘ sFlt-1 TRONG MÁU TĂNG, TRÁI LẠI NỒNG ĐỘ PIGF LẠI GIẢM [3]-[5], [8]. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA CHÚNG TÔI TRÊN NHỮNG THAI PHỤ BÌNH THƯỜNG CÓ TUỔI THAI TỪ 11- 13 TUẦN 6 NGÀY CÓ NỒNG ĐỘ PIGF LÀ 70,3 pg/mL (41,3 – 168,8); sFlt-1 (pg/ml) LÀ 1371,5 (798,4 – 2511); TỶ SỐ sFlt-1/PIGF LÀ 18,4 (9,9 – 44,8).

Thông thường, khi triển khai một xét nghiệm mới thì giá trị tham chiếu là vấn đề rất được quan tâm. Nếu xét nghiệm đó chưa có giá trị tham chiếu riêng của phòng xét nghiệm thì giá trị tham chiếu thường sử dụng là giá trị do hãng cung cấp thuốc thử khuyến cáo, chúng tôi so sánh kết quả định lượng nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF của chúng tôi với giá trị tham chiếu do hãng Roche khuyến cáo khi cung cấp phương pháp định lượng. Kết quả này cho thấy giá trị nồng độ PIGF của chúng tôi thấp hơn giá trị tham chiếu do hãng Roche khuyến cáo. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nồng độ sFlt-1 ở thai phụ bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với hãng Roche khuyến cáo áp dụng cho thai phụ bình thường ($p > 0,05$), và tỷ số sFlt-1/PIGF lại cao hơn giá trị tham chiếu do hãng Roche khuyến cáo và sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Như trên đã trình bày, xét về xu hướng thay đổi nồng độ PIGF, sFlt-1 của nhóm thai phụ bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi giống với xu hướng thay đổi nồng độ PIGF và sFlt-1 của tác giả nước ngoài [4]. Hãng Roche đưa ra giá trị tham chiếu cho xét nghiệm PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF là dựa trên nghiên cứu của Stefan V. và cộng sự [4]. Do vậy, khi so sánh nồng độ

PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF của chúng tôi thu được trên thai phụ Việt Nam bình thường với giá trị tham chiếu của hãng Roche, đồng nghĩa với việc so sánh với kết quả của các tác giả nước ngoài như Stefan V. và cộng sự [4]. Giá trị tham chiếu của chỉ số hóa sinh phụ thuộc vào một số yếu tố như: phương pháp định lượng; chủng loại máy sử dụng để định lượng; tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu; sự khác nhau về vùng địa lý, tập quán sinh hoạt hay ăn uống của quần thể dân cư; sự biến thiên về nồng độ chất liên quan đến chủng tộc...

Do vậy, sự sai khác về nồng độ PIGF, sFlt-1 của thai phụ Việt Nam bình thường với giá trị tham chiếu của hãng Roche không phải do yếu tố kỹ thuật. Trong các điều kiện có thể ảnh hưởng tới các chỉ số hóa sinh ở người bình thường thì yếu tố chủng tộc là yếu tố tác động lớn nhất gây ra sự khác biệt. Giá trị tham chiếu về nồng độ PIGF và sFlt-1 do hãng Roche khuyến cáo là dựa trên những nghiên cứu với đối tượng thai phụ bình thường thuộc các nước Âu – Mỹ [4], chính vì vậy sự khác biệt về nồng độ PIGF, sFlt-1 giữa nhóm thai phụ bình thường người Việt Nam với người nước ngoài có lẽ chủ yếu là do sự khác biệt về chủng tộc. Ngoài ra, có thể có một số yếu tố khác gây ra sự khác biệt này như: tuổi của đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khác với tuổi trong nghiên cứu của tác giả khác, hoặc cỡ mẫu của chúng tôi khác. Từ kết quả nghiên cứu này, cho thấy nồng độ tham chiếu của PIGF, sFlt-1 nói riêng và các chỉ số sinh học nói chung cho người Việt Nam các phòng xét nghiệm nên xây dựng chỉ số tham chiếu cho phòng xét nghiệm của mình. Nghiên cứu này cũng đặt ra một vấn đề là cần tiếp tục nghiên cứu nồng độ PIGF, sFlt-1 ở thai phụ Việt Nam ở các quý của thai kỳ với qui mô lớn hơn theo các vùng địa lý khác nhau trên cả nước nhằm xây dựng giá trị tham chiếu phù hợp với người Việt Nam. Đây là điều kiện tiên quyết cho việc triển khai xét nghiệm này trên thực tế lâm sàng ở nước ta. Để đảm bảo độ tin cậy của xét nghiệm, chúng tôi đã thực hiện đúng yêu cầu kỹ thuật của qui trình định lượng. Các bước chuẩn bị trên được tiến hành nghiêm túc đảm bảo các yêu cầu đối với xét nghiệm do hang cung cấp thuốc thử đưa ra.

Đặc điểm nồng độ PIGF và sFlt-1 ở nhóm thai phụ có nguy cơ xác định trong quý 1 thai kỳ như sau: Quá trình tân tạo mạch máu đòi hỏi sự tương tác phức tạp giữa các yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) và yếu tố phát triển rau thai (PIGF) với các thụ thể VEGFR -1, hay còn gọi là solubefmn like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) và VEGFR-2 [5]. Rau thai là một nguồn phong phú của các yếu tố tạo mạch này [6]. Ngoài việc điều hòa cân bằng nội môi mạch máu, VEGF, PIGF và các thụ thể Flt-1 đã được chứng minh là thành phần quan trọng trong việc điều chỉnh sự sống sót và chức năng tế bào lá nuôi phôi [8]. Có bằng chứng rõ ràng về sự tăng nồng độ của sFlt-1 gây giảm nồng độ và hoạt tính sinh học PIGF và VEGF ở những thai phụ tiền sản giật [8], [9]. Điều này gợi ý rằng, một phần dư thừa sFlt-1 trong máu có thể có nguồn gốc từ rau thai. Mức tăng nồng độ sFlt-1 trong máu thai phụ tương quan với mức độ nặng của tiền sản giật. Trong khi VEGF và PIGF có nồng độ và hoạt tính giảm nhiều ở bệnh nhân có triệu chứng tiền sản giật nặng so với thai phụ bình thường hoặc thai phụ có triệu chứng tiền sản giật nhẹ. Chaemsaitong P. và cộng sự đã đưa ra bằng chứng về vai trò của mô hình sàng lọc TSG từ quý 1 thai kỳ thông qua yếu tố kháng tân tạo mạch máu [9].

Số liệu tại bảng 4 cho thấy, nồng độ PIGF có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ PIGF giữa nhóm chứng và nhóm nguy cơ. Ở nhóm nguy cơ, nồng độ PIGF giảm đáng kể so với nhóm chứng (52,5 pg/mL ở nhóm nguy cơ so với 70,3pg/mL ở nhóm chứng), sự sai khác này là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ngược lại, nồng độ sFlt-1 lại tăng cao so với nhóm chứng (1678,9 pg/mL ở nhóm nguy cơ so với 1371,5 pg/mL ở nhóm chứng), sự sai khác này cũng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả nghiên cứu: J. H. Lim và cộng sự [10] nghiên cứu trên 40 thai phụ sau này tiến triển thành tiền sản giật, nhóm chứng 100, thời điểm lấy máu từ 14-21 tuần thu được kết quả nồng độ PIGF ở nhóm chứng và nhóm bệnh là 179 pg/mL so với 100 pg/mL và nồng độ sFlt-1 ở nhóm chứng và nhóm bệnh là 2788 pg/mL so với 4945 pg/mL. Các tác giả khác như: Poon và cộng sự [2], De Vivo và cộng sự [3]... cũng thu được kết quả tương tự.

Nồng độ PIGF huyết thanh của thai phụ giảm, thực chất không phải do rau thai giảm tiết chất này mà sự giảm nồng độ của PIGF là do tương quan ràng buộc giữa PIGF và sFlt-1. Khi xảy ra

tình trạng thiếu oxy, rau thai sẽ tăng tiết sFlt-1, sFlt-1 với vai trò là chất kháng tân tạo mạch máu sẽ kết hợp với PlGF làm PlGF thiếu hụt trong máu mẹ. PlGF thiếu hụt sẽ không còn đủ để kết hợp với sFlt-1 tạo lớp lót trong nội mạc mạch máu. Khi lớp lót này bị giảm hay mất sẽ làm cho những tế bào nội mạc mạch máu yếu dần và chết đi gây tổn thương các mạch máu, làm xuất hiện các triệu chứng lâm sàng của tiền sản giật [11].

Kết quả nghiên cứu về số sFlt-1/PlGF ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật: Lá nuôi phôi yêu cầu một quá trình tân tạo mạch máu để thiết lập một mạng lưới mạch rau thai, cuối cùng là tu sửa và hoàn thành của các động mạch xoắn ốc để lưu thông với tử cung. Quá trình phát triển và tu sửa của động mạch xoắn ốc có một ý nghĩa hết sức quan trọng cho một thai kỳ bình thường [11]. Khi quá trình này bị lỗi, tiền sản giật có thể xảy ra. Trong quá trình này, một tập hợp các tế bào lá nuôi phôi biến đổi kiểu hình nội mô. Thất bại của sự chuyển đổi này rất có thể là kết quả của quá trình không cung cấp đầy đủ máu cho rau thai đang phát triển. Tình trạng thiếu oxy dẫn đến thay đổi trong quá trình tiết các yếu tố rau thai và làm mất cân bằng giữa các yếu tố này. Tiền sản giật gần đây được mô tả như là một sự mất cân bằng giữa yếu tố phát triển rau thai (PlGF) và thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mạc hòa tan (sFlt-1) [5], [11].

Sự mất cân đối giữa yếu tố phát triển rau thai (PlGF) và thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạc hòa tan (sFlt-1) được thể hiện qua tỷ số nồng độ giữa hai yếu tố này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm nguy cơ tăng cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Tỷ số này tăng ở nhóm nguy cơ là tất yếu bởi nồng độ sFlt-1 trong máu ở nhóm này tăng trong khi nồng độ PlGF lại giảm. Một số tác giả cho rằng tỷ số giữa nồng độ sFlt-1 với nồng độ PlGF có giá trị khá tốt trong dự báo tiền sản giật [10] và thậm chí là xem xét tỷ số sFlt-1/PlGF còn quan trọng hơn việc xem xét giá trị của từng yếu tố. Điều này theo chúng tôi là hoàn toàn hợp lý bởi chúng ta biết sự thay đổi nồng độ PlGF và sFlt-1 ở những thai phụ sau này tiến triển thành tiền sản giật có đặc điểm: PlGF thay đổi nồng độ khá sớm vào khoảng tuần 12 của thai kỳ, trong khi đó sFlt-1 lại thay đổi nồng độ muộn hơn. Sự thay đổi nồng độ sFlt-1 chỉ thực sự rõ trước khi khởi phát tiền sản giật từ 5-8 tuần, trong khi đó tiền sản giật thường xuất hiện triệu chứng sớm nhất ở tuần 20 thai kỳ và đa phần là xuất hiện vào khoảng >30 tuần thai kỳ. Do vậy, khi đánh giá kết quả xét nghiệm ở những thai phụ, đặc biệt là ở độ tuổi thai thấp nếu xét riêng nồng độ từng yếu tố sẽ thấy PlGF đã có sự thay đổi nồng độ còn nồng độ sFlt-1 có thể chưa thay đổi hoặc thay đổi không rõ ràng. Lúc này, nếu xét riêng nồng độ của từng yếu tố PlGF hay sFlt-1 sẽ gặp những khó khăn và có thể nhầm lẫn hay bỏ sót những trường hợp thực sự sẽ tiến triển thành tiền sản giật về sau. Song nếu xét tỷ số sFlt-1/PlGF đã thấy tỷ số này có sự thay đổi có ý nghĩa và việc xem xét đánh giá, đưa ra chẩn đoán sẽ dễ dàng và chính xác hơn [7]-[10].

Thực chất việc xem xét tỷ số sFlt-1/PlGF chính là xem xét kết hợp giữa hai yếu tố đó và đương nhiên việc làm này cho chúng ta những thông tin chính xác và tin cậy hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thu được tỷ số sFlt-1/PlGF giữa nhóm chứng với nhóm nguy cơ là 18,4 và 28,9. Kết quả này phù hợp với một số tác giả nước ngoài như: J. H. Lim và cộng sự [10] nghiên cứu trên 40 thai phụ sau này tiến triển thành tiền sản giật, nhóm chứng 100, thời điểm lấy máu từ 14 -21 tuần thu được tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm chứng và nhóm bệnh là 19,4 so với 75,5. Rất nhiều tác giả khác như: A. De Vivo và cộng sự [3],... cũng thu được kết quả tương tự.

5. Kết luận

Nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ bình thường có tuổi thai từ 11- 13 tuần 6 ngày lần lượt là: 70,3 pg/dl; 1371,5 pg/dl và 18,4. Nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi khác giá trị tham chiếu do hãng Roche khuyến cáo áp dụng cho thai phụ bình thường tuần thai 10-14. Trong đó, PlGF, sFlt-1 cao hơn, trái lại tỷ số sFlt-1/PlGF thấp hơn giá trị tham chiếu của hãng Roche ($p < 0,05$).

Trong nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật ở quý 1 thai kỳ, nồng độ PlGF là 52,5 pg/dl; sFlt-1: 1678, 9 pg/dl; tỷ số sFlt-1/PlGF là 28,9. Nồng độ PlGF giảm, nồng độ sFlt-1 và đặc biệt tỷ

sFlt-1/PlGF tăng so với nồng độ và tỷ số những yếu tố này ở thai phụ bình thường có tuổi thai tương ứng ($p < 0,001$).

6. Khuyến nghị

Phòng xét nghiệm nên xác định giá trị tham chiếu cho các giai đoạn của thai kỳ; ở tuần thai 11 – 13 tuần 6 ngày nên xét nghiệm PLGF, sFlt-1 kết hợp thêm các thăm dò khác như siêu âm động mạch tử cung để phát hiện sớm nguy cơ tiền sản giật ở thai phụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] V. B. Nguyen and D. C. Tran, *Review on the treatment of pregnancy toxicity on 83 patients at the obstetrics department I of the Institute for the Protection of Mothers and Newborns*, Scientific research work, Institute for the Protection of Mothers and Newborns, pp. 52-57, 1998.
- [2] L. C. Poon *et al.*, “The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention,” *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 55, pp. 5-12, 2020.
- [3] A. De Vivo, G. Baviera, and D. Giordano, “Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia,” *Acta Obstet Gynecol*, vol. 87, pp. 837-842, 2008.
- [4] V. Stefan, G. Alberto, S. Dietmar, Z. Harald, H. Ignacio, G. Manfred, P. Juliane, W. Joachim, D. Barbara, and S. Holger, “An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia,” *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 202, no. 2, pp. 161.e1-161.e11, 2010.
- [5] J. Schiettecatte, H. Russcher, E. Anckaert, M. Mees, B. Leeser, A. S. Tirelli, G. M. Fiedler, H. Luthe, B. Denk, and J. Smits, “Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia,” *Clinical Biochemistry*, vol. 43, pp. 768-770, 2010.
- [6] M. Tjwa, A. Luttun, M. Autiero, and P. Carmeliet, “VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis,” *Cell Tissue Res*, vol. 314, pp. 5-14, 2003.
- [7] R. Akolekar, A. Syngelaki, R. Sarquis, M. Zvanca, and K. H. Nicolaides, “Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks,” *PrenatDiagn.*, vol. 31, no. 1, pp. 66-74, 2011.
- [8] B. K. Ambati, M. Nozaki, N. Singh, A. Takeda, P. D. Jani, T. Suthar, R. J. Albuquerque, E. Richter, E. Sakurai, M. T. Newcomb, M. E. Kleinman, R. B. Caldwell, Q. Lin, Y. Ogura, A. Orecchia, D. A. Samuelson, D. W. Agnew, and J. St. Leger, “Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1,” *Nature*, vol. 443, pp. 993-997, 2006.
- [9] S. Verlohren, S. P. Brennecke *et al.*, “Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 226, no. 2S, pp. S1071-S1097.e2, 2022.
- [10] J. H. Lim, S. Y. Kim, S. Y. Park, J. H. Yang, M. Y. Kim, and H. M. Ryu, “Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors,” *Obstet Gynecol*, vol. 111, no. 6, pp. 1403-1409, 2008.
- [11] S. Hahn, A. K. Gupta, C. Troeger, C. Rusterholz, and W. Holzgreve, “Disturbances in placental immunology: ready for therapeutic interventions?” *Springer Semin Immunopathol*, vol. 27, pp. 477-493, 2006.