

**TIỀN ĐOÁN TIỀN SẢN GIẬT Ở TUỔI THAI 12-14 TUẦN
BẰNG CHỈ SỐ PLGF VÀ SÀNG LỌC YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA THAI PHỤ**
TRƯƠNG MINH PHƯƠNG, NGUYỄN DUY ÁNH
Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội

TÓM TẮT

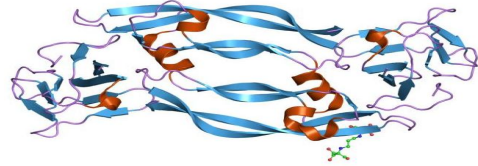
114 thai phụ thuộc nhóm nguy cơ cao mắc tiền sản giật (TSG) có tuổi thai 12-14 tuần được xét nghiệm định lượng PIGF (Placental Growth Factor) và theo dõi đến khi đẻ. Có 36 trường hợp mắc TSG (31,6%). Kết quả xét nghiệm PIGF thu được trong nghiên cứu có giá trị từ 29,79-174,2pg/ml. Giá trị trung bình của nồng độ PIGF trong nghiên cứu là $74,81 \pm 11,12$ (pg/ml). Nồng độ PIGF trung bình của nhóm mắc TSG là $64,75 \pm 6,45$ pg/ml; thấp hơn nồng độ PIGF trung bình của nhóm không mắc TSG ($79,45 \pm 4,62$ pg/ml). Xác suất gặp bệnh nhân bị TSG ở nhóm có nồng độ PIGF dưới 55pg/ml là 53,3%; Xác suất gặp bệnh nhân bị TSG ở nhóm có nồng độ PIGF trong khoảng 55-65pg/ml là 36%; Xác suất gặp bệnh nhân bị TSG ở nhóm có nồng độ PIGF trên 65pg/ml là 19,4%. Kết luận: Xét nghiệm định lượng PIGF cho thai phụ có yếu tố nguy cơ TSG ở tuổi thai 12-14 tuần có giá trị trong việc tiên đoán TSG.

SUMMARY

114 pregnancies at 12-14 weeks gestation who had high risk of preeclampsia (PE) were quantitatively tested PIGF (Placental Growth Factor) and were followed up until delivery. There were 36 cases of preeclampsia (31.6%). The PIGF test result showed that PIGF concentration was from 29.79-174.2pg/ml. The average value of PIGF concentrate on 74.81 ± 11.12 (pg/ml). The average PIGF concentration with TSG group was 64.75 ± 6.45 pg/ml, lower than average PIGF concentration of control group (79.45 ± 4.62 pg / ml) with 95% reliability. Identification of patients with the percentage of patients with PE who had PIGF below 55pg/ml was 53,3%; PIGF from 55-65pg/ml was 36%; above 65pg/ml was 19,4%. Conclusion: PIGF qualitative test for pregnancies having high risk of PE at 12 – 14 weeks of gestation is useful in PE diagnosis. It should be combined with other tests to increase effectiveness of PE prognosis at 12 -14 weeks.

ĐẶT VẤN ĐỀ

PIGF là protein tiền tạo mạch, được mã hóa bởi gen PGF, thuộc họ VEGF (Yếu tố phát triển nội mô mạch máu). PIGF chiếm khoảng 53% các yếu tố trong nhóm VEGF. Bằng cách chèn vào mã hóa gen sao chép ngược để thay đổi trình tự của chuỗi sao chép ngược RNA, 2 loại PIGF được tạo ra: PIGF₁₃₁ (PIGF - 1) và PIGF₁₅₂ (PIGF - 2), được cấu thành bởi 149 amino acid.



Định lượng nồng độ PIGF trong huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch sandwich công nghệ điện hóa phát quang thông qua việc định lượng kháng thể chống PIGF trên mẫu môi trong huyết thanh pha loãng 1:100, trình tự gen sao chép ngược của chuỗi protein mồi là 5'ACGTGGAGCTGACGTTCTCT3' và 5'CAGCAGGAGTCACTGAAGAG3'.

Trong thai nghén bình thường, sự xâm lấn của nguyên bào nuôi vào nội mô mạch máu dẫn đến sự phát triển của các động mạch xoắn. Động mạch xoắn giãn ra, tháo xoắn dần (chủ yếu tại chỗ ở tử cung – bánh rau), điều hòa mạch máu chung và lưu lượng tuần hoàn tử cung-rau, đảm bảo bánh rau và thai nhi phát triển bình thường.

Để duy trì giãn mạch máu, cần có yếu tố giãn mô nội mạc (EDRF – Endothelium derived relaxing factor - VEGF) và PGI₂ (Prostacyclin). Pha đầu của thai kỳ (giữa tuần 10 đến tuần 16), EDRF hướng vào phía cơ tử cung và nội mạc động mạch xoắn. Ở pha thứ 2 (tuần 16 đến tuần 22), EDRF hướng vào một phần động mạch xoắn ở cơ tử cung. Kết quả là động mạch xoắn phát triển tương ứng với sự phát triển của thai mà không co thắt lại được.

Trong tiền sản giật, không có hiện tượng xâm lấn của nguyên bào nuôi dẫn đến sự co thắt mạch khu trú và sự truyền máu vào bánh rau ít hơn, dẫn có tăng áp lực mạch máu; hay nói cách khác, bệnh lý tiền sản giật xảy ra là khi có sự mất cân bằng của những yếu tố tạo mạch (PIGF). Giá trị PIGF phản ánh sự phát triển bình thường hay không bình thường của nội mô mạch máu, có giá trị tiên đoán tiền sản giật ở tuổi thai sớm.

Mục tiêu nghiên cứu: 1) Xác định nồng độ PIGF của thai phụ có nguy cơ tiền sản giật ở tuổi thai 12-14 tuần. 2) So sánh nồng độ PIGF ở những thai phụ bị tiền sản giật và không bị tiền sản giật.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu mô tả tiến cứu theo dõi dọc

Đối tượng nghiên cứu:

Là những thai phụ có nguy cơ cao mắc TSG khám và theo dõi thai tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ 4/2012 - 12/2012.

Tại thời điểm thai 12-14 tuần, các thai phụ có nguy cơ TSG được lấy máu làm xét nghiệm PIGF. Quá trình theo dõi theo quy trình theo dõi thai tại bệnh viện đến khi đẻ. Phân tích nồng độ PIGF ở nhóm thai phụ mắc TSG và không mắc TSG.

Kỹ thuật lấy mẫu nghiên cứu

Thai phụ có tuổi thai 12-14 tuần, có nguy cơ cao mắc TSG

Số đo khoảng sáng sau gáy bình thường

Lấy huyết thanh toàn phần định lượng PIGF

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:

Thu thập được 114 thai phụ vào nghiên cứu.

Độ tuổi: 20-38 tuổi, trong đó 20-25 tuổi (29,8%); 25-30 tuổi (35,1%); 30-35 tuổi (23,7%); trên 35 tuổi (12,3%)

Số lần mang thai: Con đẻ (56,1%); Con so (43,9%)

Chỉ số BMI: 18-24,9 (22,8%); 25-29,9 (66,7%); trên 30 (11,4%)

2. Tỷ lệ mắc TSG trong nghiên cứu

Bảng 1. Tỷ lệ mắc TSG

| TSG | Không TSG | Tổng |
|------------|------------|------|
| 36 (31,6%) | 78 (68,4%) | 114 |

Ghi nhận trong nghiên cứu, số thai phụ mắc TSG là 36 thai phụ, chiếm tỷ lệ 31,6%. Số thai phụ không mắc TSG là 78 thai phụ, chiếm 68,4%.

3. Số sinh và số mắc TSG

Bảng 2. Số sinh và số mắc TSG

| | Con so | Con đẻ | Tổng |
|-----------|--------|--------|------|
| TSG | 15 | 21 | 36 |
| Không TSG | 35 | 43 | 78 |
| Tổng số | 50 | 64 | 114 |

$\chi^2 = 0,104$; $p(1;0,05) = 3,841$

Nhận xét:

Nghiên cứu gặp 15 trường hợp con so mắc TSG và 35 trường hợp con so không mắc TSG. Có 21 trường hợp con đẻ mắc TSG và 43 trường hợp con đẻ không mắc TSG. Tỷ lệ mắc TSG ở con so và con đẻ khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

4. Triệu chứng phù và TSG

Bảng 3. Triệu chứng phù và TSG

| | Phù | Không phù | Tổng |
|-----------|-----|-----------|------|
| TSG | 24 | 12 | 36 |
| Không TSG | 20 | 58 | 68 |
| Tổng | 44 | 70 | 114 |

$T = 4,15$; $t(112;0,05/2) = 1,96$

Nhận xét:

Trong số 44 trường hợp có phù: Có 24 trường hợp mắc TSG, chiếm tỷ lệ 54,54%. 20 trường hợp không mắc TSG, chiếm 45,46%.

Trong số 70 trường hợp không có phù: Có 12 trường hợp mắc TSG, chiếm tỷ lệ 17,14%. 58 trường hợp không mắc TSG, chiếm 82,86%.

Tỷ lệ mắc TSG ở những trường hợp có phù cao hơn những trường hợp không phù (CI: 95%).

5. Nồng độ PIGF trung bình của 2 nhóm TSG và không TSG

Bảng 4. Bảng 4. Nồng độ PIGF trong bình của 2 nhóm TSG và không TSG

| TSG $\bar{x} \pm SD$ | Không TSG $\bar{x} \pm SD$ | [PIGF] TB trong nghiên cứu $\bar{x} \pm SD$ |
|-------------------------|-------------------------------|--|
| 64,75 ± 6,45 | 79,45 ± 4,62 | 74,81 ± 28,12 |

Nhận xét:

Kết quả xét nghiệm PIGF thu được trong nghiên cứu có giá trị thấp nhất là 29,79pg/ml và cao nhất là 174,2pg/ml. Độ tập trung của nồng độ PIGF trong khoảng từ 45 đến 75pg/ml. Giá trị trung bình của nồng độ PIGF là 74,81 ± 28,12 (pg/ml).

Giá trị trung bình của nồng độ PIGF nhóm TSG là 64,75 ± 6,45pg/ml. Giá trị trung bình của nồng độ PIGF nhóm không TSG là 79,45 ± 4,62pg/ml. Giá trị trung bình của nồng độ PIGF nhóm mắc TSG nhỏ hơn giá trị trung bình của nồng độ PIGF nhóm không mắc TSG ($p < 0,05$; $T = 12,29$; $t = 1,96$).

Trong nhóm mắc TSG, nồng độ PIGF tập trung chủ yếu trong khoảng 45-65pg/ml, thấp nhất là 29,79pg/ml, cao nhất là 131,7pg/ml. Trong nhóm không mắc TSG, nồng độ PIGF trong khoảng 55-85pg/ml, giá trị nồng độ PIGF thấp nhất là 43,7pg/ml và giá trị cao nhất là 174,2pg/ml. Kết quả đề tài ghi nhận có sự giao nhau của nồng độ PIGF giữa nhóm mắc TSG và nhóm không mắc TSG ở khoảng 55-65pg/ml.

6. Mối tương quan của 3 nhóm nồng độ PIGF với TSG

Bảng 5. Mối tương quan của 3 nhóm nồng độ PIGF với TSG

| Nồng độ PIGF | TSG | Không TSG | Tổng |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| ≤ 55 pg/ml | 18 (56,2%) | 14 (43,8%) | 32 (100%) |
| 55-65pg/ml | 6 (30%) | 14 (70%) | 20 (100%) |
| >65pg/ml | 12 (19,4%) | 50 (80,6%) | 62 (100%) |
| Tổng | 36 (31,6%) | 78 (68,4%) | 114 (100%) |

$\chi^2 = 6,63$; $p = 0,036$

Nhận xét:

Nếu chia 3 nhóm theo nồng độ PIGF:

Nhóm 1 ≤ 55 pg/ml / Nhóm 2: 55-65Pg/ml / Nhóm 3 > 65 pg/ml

Xác suất gặp bệnh nhân bị TSG ở 3 nhóm lần lượt là 53,3%; 36% và 19,4%. Bảng trên cho thấy có sự chênh lệch khá lớn giữa tỷ lệ thai phụ mắc TSG giữa các nhóm.

Có 31,6% thai phụ trong nhóm nghiên cứu mắc TSG. Có đủ bằng chứng cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ PIGF với tỷ lệ mắc TSG. Sự khác biệt giữa tỷ lệ mắc TSG của 3 nhóm dựa theo sự phân chia nồng độ PIGF là có ý nghĩa thống kê ($\chi^2 = 6,63$; $p = 0,036$).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm của phương pháp nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu là mô tả theo dõi dọc. Thời gian thu thập mẫu là 36 ngày, thu thập được 117 thai phụ vào nghiên cứu. Quá trình theo dõi gặp nhiều khó khăn do sản phụ không đến khám theo hẹn, hoặc không đẻ tại bệnh viện. Có 1 trường hợp thai lưu ở tuổi thai 18 tuần, 2 trường hợp phá thai ở tuổi thai 16 và 17 tuần. Số thai phụ được theo dõi đến cuối nghiên cứu là 114.

Các thai phụ trong nhóm nghiên cứu hầu hết đều trong độ tuổi sinh đẻ (từ 20-35 tuổi). Có 14 trường hợp, chiếm 12,3% thai phụ trên 35 tuổi. Tỷ lệ mắc TSG tăng lên ở những thai phụ có độ tuổi lớn hơn 35, không liên quan đến lần thứ mấy. Đề tài này ghi nhận 3 thai phụ trong số 15 thai phụ có tuổi trên 35 mắc TSG, chiếm 20%. Tuy nhiên, độ tuổi của thai phụ trong đề tài bị ảnh hưởng bởi thiết kế nghiên cứu. Do đó, tỷ lệ này không đại diện tỷ lệ mắc TSG ở những thai phụ trên 35 tuổi trong quần thể.

Triệu chứng phù có thể xuất hiện trên những thai phụ bình thường. Sự giữ nước sinh lý ở người có thai bình thường và phù do bệnh lý TSG không thể phân biệt được bằng lâm sàng, do đó, dấu hiệu phù không phải là triệu chứng để chẩn đoán TSG, nhưng nó là dấu hiệu gợi ý quan trọng để dự đoán khả năng phát sinh những rối loạn tăng huyết áp thai sản. Những thai phụ có phù mắc TSG cao hơn những thai phụ không có phù.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng theo dõi khi thai phụ được chẩn đoán TSG. Do đó, mức độ TSG dựa vào trị số huyết áp không thể hiện trong nghiên cứu. Nhưng khi hồi cứu lại những thai phụ trong nhóm TSG, chỉ có 01 bệnh nhân tiến triển nặng lên, thành TSG nặng, và được đình chỉ thai nghén ở tuổi thai 34 tuần bằng mổ đẻ, còn các trường hợp khác đều theo dõi được đến khi thai nhi đủ tháng.

Lượng protein niệu được chia làm 3 mức trong nghiên cứu: Dưới 1g/l, từ 1-3g/l, trên 3g/l, tương ứng với có protein niệu ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng. Có 72,2% thai phụ mắc TSG có protein niệu mức độ nhẹ và 27,78% thai phụ mắc TSG có protein niệu mức độ vừa. Không có trường hợp nào có protein niệu mức độ nặng. Tuy nhiên, lượng protein niệu không phản ánh mức độ nặng – nhẹ của TSG, do bị ảnh hưởng bởi thiết kế nghiên cứu.

Tỷ lệ mắc TSG trong nghiên cứu là 31,6%. Điều này cho thấy, chỉ dựa vào việc sàng lọc các yếu tố nguy cơ của thai phụ đã tiên đoán đúng được khoảng 1/3 số trường hợp sẽ mắc TSG.

2. Kết quả xét nghiệm PIGF

Kết quả xét nghiệm PIGF thu được trong nghiên cứu có giá trị từ 29,79-174,2pg/ml. Giá trị trung bình của nồng độ PIGF trong nghiên cứu là $74,81 \pm 11,12$ (pg/ml). Độ tập trung của nồng độ PIGF trong khoảng từ 45-75pg/ml. Kết quả này là phù hợp với các nghiên cứu trước đây của Akolekar và cộng sự (2011), hay Foidart và cộng sự (2010).

Có 36 trường hợp mắc TSG trong nghiên cứu, chiếm 31,6%. Trị số trung bình của nồng độ PIGF của các trường hợp mắc TSG là $64,75 \pm 6,45$ pg/ml. Trị số trung bình của các trường hợp không mắc TSG là $79,45 \pm 4,62$ pg/ml. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong nhóm thai phụ mắc TSG, giá trị trung bình của nồng độ PIGF là thấp hơn nhóm thai phụ không mắc TSG. Do đó, có thể dùng giá trị nồng độ PIGF để dự đoán liệu một thai phụ có hay không mắc TSG.

Quá trình phân tích số liệu nhận thấy nồng độ PIGF của nhóm mắc TSG tập trung trong khoảng dưới 65pg/ml (24/36 trường hợp) và nhóm không mắc TSG tập trung trong khoảng trên 55pg/ml (64/78 trường hợp). Ở đây có sự xen kẽ nhau ở 2 mức nồng độ: 55-65pg/ml.

Chúng tôi chia giá trị của nồng độ PIGF thành 3 nhóm: Nhóm 1: [PIGF] \leq 55pg/ml; Nhóm 2: 55pg/ml $<$ [PIGF] \leq 65pg/ml; Nhóm 3: [PIGF] $>$ 65 pg/ml. Xác suất gặp TSG ở 3 nhóm lần lượt là 53,3%; 36%; 19,4%. Có sự chênh lệch lớn giữa tỷ lệ bị TSG giữa 2 nhóm: Nhóm 1 và nhóm 3, tương ứng 53,3% bị TSG ở nhóm 1 và 19,4% mắc TSG ở nhóm 3. Ở nhóm 3, xác suất không bị TSG là 80,6% cho thấy giá trị chẩn đoán âm tính của nồng độ PIGF ở nhóm này là cao. Sự khác biệt giữa tỷ lệ mắc TSG và không mắc TSG ở 3 nhóm đã phân chia là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Qua nghiên cứu này, nếu dùng nồng độ PIGF để tiên đoán TSG, sẽ xác định được từ 19,4% (với ngưỡng nồng độ PIGF trên 65pg/ml) đến 53,3% (với ngưỡng nồng độ PIGF nhỏ hơn 55pg/ml) các thai phụ sẽ mắc TSG trong tương lai (tỷ lệ dương tính giả 5%). Các nghiên cứu khác định lượng nồng độ PIGF ở các tuổi thai lớn hơn cho kết quả tiên đoán cao hơn.

Chưa có nghiên cứu nào trước đây ở Việt Nam sử dụng nồng độ PIGF để tiên đoán TSG ở tuổi thai 12-14 tuần, do đó, các kết quả thu được trong đề tài này không có sự so sánh với các nghiên cứu trước.

KẾT LUẬN

Nồng độ PIGF trung bình của thai phụ có nguy cơ TSG trong nghiên cứu là $74,81 \pm 28,12$ pg/ml.

Nồng độ PIGF trung bình của nhóm mắc TSG là $64,75 \pm 6,45$ pg/ml; thấp hơn nồng độ PIGF trung bình của nhóm không mắc TSG ($79,45 \pm 4,62$ pg/ml) với độ tin cậy 95%.

Xét nghiệm định lượng PIGF cho thai phụ có yếu tố nguy cơ TSG ở tuổi thai 12-14 tuần cho giá trị tiên đoán TSG từ 19,4-53,3%. Cần kết hợp với các xét nghiệm khác để làm tăng giá trị tiên đoán TSG ở tuổi thai 12-14 tuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akolekar et al. Prenat Diagn 2011; 31: 66-74
2. De Vivo A et al (2008): Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol;87:837-842
3. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002
4. Emmanuel Bujold et al: Prevention of PE and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. Obstetrics and Gynecology, Aug 2010

5. Foidart et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 680-7.

6. Krauss Thomas; Pauer Hans-Ulrich; Augustin Hellmut G (2004)
"Prospective analysis of placenta growth factor (PIGF) concentrations in the plasma of women with normal

pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia". *Hypertension in pregnancy: official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 2004;23(1):101-11.

7. Poon et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 23-33.