

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ PAPP-A VÀ SINH HÓA MÁU MẸ TẠI THỜI ĐIỂM 11 TUẦN ĐẾN 13 TUẦN 6 NGÀY TUỔI THAI VÀ GIÁ TRỊ DỰ BÁO TIỀN SẢN GIẬT

Cao Ngọc Thành, Võ Văn Đức, Nguyễn Vu Quốc Huy, Trương Quang Vinh, Nguyễn Việt Nhàn, Hà Thị Minh Thị, Nguyễn Trần Thảo Nguyễn, Trần Mạnh Linh

Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ PAPP-A và sinh hóa máu mẹ tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày và giá trị dự báo Tiền sản giật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 2.998 thai phụ tại thời điểm thai 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày đến khám và theo dõi thai nghén tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Đại học Y dược Huế từ 09/2011 đến 03/2015.

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ chiếm 3,74% so với toàn bộ thai nghén, trong đó Tiền sản giật chiếm tỷ lệ 2,84%. Không có sự khác biệt về giá trị β hCG tự do MoM giữa nhóm phát triển Tiền sản giật sớm, Tiền sản giật muộn và tăng huyết áp thai nghén so với nhóm bình thường. Giá trị của PAPP-A MoM trong nhóm thai phụ phát triển Tiền sản giật sớm (0,653 MoM) và nhóm phát triển Tiền sản giật muộn (0,744 MoM) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ không phát triển Tiền sản giật (1,039 MoM). Phối hợp với các yếu tố nguy cơ mẹ, diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm là 0,836. Tỷ lệ phát hiện Tiền sản giật sớm là 36,4% và 54,6%, lệ dương tính giả tương ứng là 5% và 10%, tỷ lệ phát hiện Tiền sản giật muộn là 14,0% và 24,6%, tỷ lệ dương tính giả tương ứng 5% và 10%.

Kết luận: Nồng độ thấp PAPP-A tại thời điểm 11 đến 13 tuần 6 ngày có giá trị sàng lọc bệnh lý Tiền sản giật, cần phối hợp thêm các yếu tố khác để tăng hiệu quả sàng lọc bệnh lý Tiền sản giật.

Abstract

MATERNAL SERUM PAPP-A LEVELS AT 11+0-13+6 WEEKS OF GESTATION IN THE PREDICTION OF HYPERTENSION DISORDER

Objectives: To detect maternal serum PAPP-A levels at 11-13 weeks 6 day of gestation in pregnancies who subsequently develop pre-eclampsia and to evaluating the role of these screening PAPP-A in the prediction of pre-eclampsia.

Materials and methods: Prospective screening study for preeclampsia in pregnant attending their first hospital visit at 11-13 weeks 6 of gestation. The performance of screening for PE by serum PAPP-A and free β hCG were determined.

Results: Of 2,998 patients with complete outcome data, there were 3.74% of hypertension disorder, and 2.84% cases of pre-eclampsia. free β hCG levels were no different significantly in pregnancy who developed pre-eclampsia compared to the control group. PAPP-A levels were significantly lower in pregnant who developed early pre-eclampsia (0.653 MoM) and late pre-eclampsia (0.744 MoM) compared to the control group (1.039 MoM). In screening for PE by combine maternal factors and PAPP-A, at false positive rate of 5%, the estimated detection rates were 36.4% and the detection rates were 54.6%, at at false positive rate of 10%.

Conclusion: Low PAPP-A levels are associated with the development of preeclampsia; however, it should be combined with other tests to increase effectiveness of hypertension disorder screening at the first trimester.

Key word: preeclampsia; gestational hypertension; screening; PAPP-A

1. Đặt vấn đề

Tiền sản giật – sản giật (TSG-SG) là bệnh lý thường gặp trong thai kỳ, theo tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ TSG thay đổi khoảng 2 – 10% trong tất cả các lần mang thai và có thể gặp đến 18% tại các nước đang phát triển [12]. Đây là bệnh lý có nhiều biến chứng cho cả thai

nhì và bà mẹ, đặc biệt là một trong năm tai biến sản khoa hàng đầu gây tử vong mẹ và trẻ sơ sinh. Không những vậy, hậu quả của TSG-SG còn kéo dài dai dẳng sau khi sinh, ở các lần sinh tiếp theo và là yếu tố nguy cơ liên quan đến các bệnh lý tim mạch. Hiện nay, TSG-SG vẫn là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong mẹ và

chu sinh trên thế giới. Ở một số nước đang phát triển thuộc châu Phi và châu Á, gần 1/10 các trường hợp tử vong mẹ có liên quan đến rối loạn huyết áp trong thai kỳ, ở châu Mỹ Latin, 1/4 trường hợp tử vong mẹ được xác định do TSG kết hợp với những biến chứng kèm theo. Đặc biệt, tử vong chu sinh tăng gấp 5 lần ở các thai phụ TSG do hậu quả của thai chậm phát triển trong tử cung và sinh non. Tuy nhiên, phần lớn tử vong do TSG-SG có thể tránh được thông qua việc phát hiện kịp thời và kiểm soát hiệu quả bệnh và các biến chứng. TỐI ƯU của công tác chăm sóc sức khỏe thai sản liên quan đến bệnh lý TSG-SG vẫn là sàng lọc và dự phòng được sự hình thành TSG qua đó ngăn chặn sự hình thành bệnh, ngăn chặn tiến triển nặng cũng như xuất hiện các biến chứng. Mặc dù nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của TSG-SG vẫn chưa được biết rõ nhưng các biện pháp dự báo và dự phòng vẫn được tiến hành nghiên cứu.

Sự thay đổi các chất chỉ điểm sinh hóa phản ánh các thay đổi trong bệnh sinh TSG giai đoạn sớm trong thai kỳ là nền tảng để nghiên cứu giá trị dự báo đối với sự xuất hiện TSG. Những chất sinh hóa chỉ điểm nói chung hay chuyên biệt riêng trong ba tháng đầu thai kỳ như các yếu tố tăng sinh hay ức chế tăng sinh mạch, các protein rau thai, hemoglobin tự do rau thai (free fetal hemoglobin - HbF), các chất chỉ điểm liên quan đến thận. Cụ thể, các chất chỉ điểm sinh hóa đặc biệt đã được đưa ra thảo luận gồm: PAPP-A, sFlt-1/PlGF, s-Endoglin, PP13, cystatin-C, HbF và a1-microglobulin. PAPP-A và HbF, đây là những chất chỉ điểm sinh hóa cho kết quả tiên đoán TSG trong 3 tháng đầu thai kỳ có độ nhạy đến 70% và độ đặc hiệu đến 95% [28]. Mặc dù các chất chỉ điểm sinh hóa thường không đặc hiệu cho TSG và cần được kết hợp với một số thăm dò khác tăng độ nhạy. Tuy nhiên, việc kết hợp với các thăm dò khác đã được thực hiện có thể giảm những biến chứng liên quan đến thai kỳ và các chi phí chăm sóc sức khỏe không cần thiết bằng cách phát hiện sớm ra các trường hợp có nguy cơ cao phát triển TSG trong thai kỳ.

Các công trình nghiên cứu về bệnh lý TSG ở Việt Nam nói chung và khu vực miền Trung nói riêng đã tập trung nhiều lĩnh vực dịch tễ học, các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị trên thai phụ đã phát triển bệnh lý TSG, các nghiên cứu dự báo TSG chỉ mới thực hiện ở một vài trung tâm. Với thực trạng bệnh lý TSG-SG còn nhiều bàn cãi về điều trị cũng như chưa có biện pháp dự báo dự phòng được áp dụng cụ thể thì khảo sát giá trị các chất chỉ điểm sinh hóa tại thời điểm tuổi thai 11 tuần đến 13 tuần 6

ngày là một trong những cơ sở để xây dựng các mô hình dự báo TSG hiệu quả. Đó là cơ sở chúng tôi thực hiện đề tài: Khảo sát nồng độ PAPP-A và sinh hóa máu mẹ tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày tuổi thai và giá trị dự báo tiền sản giật. Mục tiêu nhằm khảo sát giá trị PAPP-A tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày tuổi thai ở các thai phụ bị TSG. Và đánh giá vai trò PAPP-A trong sàng lọc sớm bệnh lý TSG tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả sản phụ mang đơn thai tại thời điểm thai 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày đến khám sàng lọc và quản lý thai tại Khoa Phụ Sản - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 09/2011 đến 03/2015. Các sản phụ được theo dõi các triệu chứng xuất hiện TSG từ 20 tuần cho đến hết thời kỳ hậu sản.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đa thai.
- Dị tật bẩm sinh được phát hiện qua sàng lọc quý I: thai vô sọ, vô não, hở thành bụng, bất thường cột sống.
- Sẩy thai, thai chết trong tử cung mà nguyên nhân không phải do bệnh lý hoặc các biến chứng của TSG - SG.
- Mất dấu trong quá trình theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên lâm sàng trên 2.998 trường hợp đơn thai ở tuổi thai từ 11 đến 13 tuần 6 ngày đến khám, sàng lọc quý I thai kỳ. Thời gian nghiên cứu 09/2012 đến 03/2015.

Các bước tiến hành:

- Thu thập thông tin tiền sử và bệnh sử: Số lần mang thai, phương pháp thụ thai, tiền sử sản khoa, tiếp xúc với thuốc lá trong quá trình mang thai. Tiền sử bệnh lý: tăng HA mãn tính, đái tháo đường, hội chứng kháng phospholipid, rối loạn đông máu, suy giảm miễn dịch, bệnh hồng cầu lưới liềm, tiền sử bệnh lý tim mạch, bệnh thận. Tiền sử gia đình mẹ, chị em gái mang thai TSG, gia đình có người tăng HA.

- Khám lâm sàng: xác định tuổi mẹ, dân tộc, tính tuổi thai. Khám các dấu hiệu thai nghén bất thường trong 3 tháng đầu. Tính ra chỉ số khối cơ thể (BMI), đo HA

- Siêu âm sàng lọc quý I thai kỳ: Đo chiều dài đầu - mông, đo khoảng mỡ da gáy, tìm các dị tật thai nhi.

- Xét nghiệm PAPP-A: sử dụng kit PAPP-A (A098-201) và hệ thống DELFIA XPRESS analyzer (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Mustionkatu 6, Turku, Finland). Xét nghiệm β hCG tự do: phương pháp ELISA định lượng, sử dụng bộ Kit test β hCG trên hệ thống COBAS e411.

Thai phụ được theo dõi từ thời điểm 20 tuần tuổi thai cho đến hết thời gian hậu sản (6 tuần sau sinh). TSG được định nghĩa xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán ACOG 2013 [4].

- Huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg tại 2 thời điểm đo cách nhau 4 giờ và;

- Protein niệu ≥ 300 mg/24giờ hoặc có 2 lần dương tính (++) trên thử nghiệm dipstick nước tiểu giữa dòng hoặc lấy qua ống thông tiểu hoặc xuất hiện các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng liên quan đến TSG.

Thai phụ hình thành TSG được chia thành 3 nhóm TSG sớm (trước 34 tuần), TSG trung bình (từ 34 đến 37 tuần) và TSG muộn (sau 37 tuần, chuyển dạ và hậu sản). Mức độ bệnh lý được phân chia TSG và TSG nặng.

2.2. Xử lý số liệu

Sự xuất hiện TSG là biến số phụ thuộc của nghiên cứu và cũng là tiêu chuẩn đánh giá cho việc xác định các giá trị các biến số trong vai trò dự báo TSG và các biến chứng. So sánh giữa các nhóm TSG sớm, TSG trung gian và TSG muộn với nhóm không phát triển TSG để đánh giá vai trò yếu tố tiền sử và xét nghiệm PAPP-A, β HCG tự do trong dự báo TSG – SG.

Giá trị PAPP-A được biểu diễn theo bội số của trung vị MoM. Hiệu chỉnh giá trị bội số trung vị MoM của PAPP-A huyết thanh máu mẹ theo chủng tộc và cân nặng, chuyển đổi giá trị của người da Trắng cho người Nam Á theo Spencer và cộng sự. Median log PAPP-A (IU/L) theo tuổi thai = $-0,0226 \times (\text{tuổi thai theo tuần})^2 + 0,7362 \times (\text{tuổi thai theo tuần}) - 5,163$. Log (PAPP-A MoM) điều chỉnh theo cân nặng = $0,4416 - 0,0066 \times \text{Trọng lượng (kg)}$. Tính tương tự cho giá trị β HCG tự do. So sánh tìm sự khác biệt các giá trị giữa các nhóm TSG sớm, TSG muộn, tăng HA thai kỳ và nhóm không bị TSG [17], [31], [32].

Sàng lọc TSG dựa vào PAPP-A được tính theo phối hợp nguy cơ mẹ và PAPP-A MoM đã hiệu chỉnh, nguy cơ được theo công thức $\text{Odds}/(1 + \text{odds})$; $\text{Odds} = e^Y$. Giá trị Y dựa trên phân tích hồi quy đa biến các đặc điểm mẹ, yếu tố tiền sử, bệnh lý áp dụng theo công thức. TSG sớm: $Y = 0,066 + 2,490 \times \log(\text{Nguy cơ mẹ cho TSG sớm}) - 3,438 \times \log(\text{PAPP-A MoM})$. ($R^2 = 0,194$, $p < 0,0001$). TSG muộn: $Y = 0,273 + 2,469 \times \log(\text{Nguy cơ mẹ cho TSG muộn}) - 0,964 \times \log(\text{PAPP-A MoM})$. ($R^2 = 0,135$, $p < 0,0001$) [26], [27].

Xử lý số liệu theo phần mềm Medcalc 13.3.3.0.

3. Kết quả nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, 3.317 trường hợp đã được tiến hành sàng lọc bệnh lý TSG tại thời điểm 11

tuần đến 13 tuần 6 ngày cùng với thời điểm sàng lọc quý I thai kỳ. Có 2.998 trường hợp (90,38%) đã được theo dõi đến kết thúc thai kỳ. chúng tôi loại bỏ khỏi đối tượng nghiên cứu 319 trường hợp (9,62%) mất dấu trong quá trình nghiên cứu gồm: 259 trường hợp (7,81%) mất liên lạc, 13 trường hợp (0,39%) thai dị dạng phát hiện muộn, có chỉ định chấm dứt thai kỳ, Có 34 trường hợp (1,03%) thai chết lưu trước 22 tuần, 13 trường hợp (0,39%) thai chết lưu muộn sau 22 tuần không liên quan đến bệnh lý TSG-SG.

3.1. Các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ.

Bảng 1. Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ

Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Không có rối loạn HA trong thai kỳ	2.886	96,26
Rối loạn tăng HA trong thai kỳ:	112	3,74
- Tăng HA thai nghén	15	0,50
- TSG	85	2,84
- Tăng HA mãn	5	0,17
- TSG chồng chất	7	0,23
Tổng	2.998	100,00

Có 112 trường hợp xuất hiện các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, chiếm tỷ lệ 3,74%. Trong đó, có 85 trường hợp phát triển TSG, chiếm tỷ lệ 2,84%, tỷ lệ tăng HA thai nghén 0,5%.

3.2. Các yếu tố nguy cơ mẹ liên quan đến bệnh lý Tiền sản giật.

Bảng 2. Các yếu tố nguy cơ mẹ liên quan đến bệnh lý TSG

Yếu tố nguy cơ	OR	Độ lệch chuẩn	KTC 95%	p
Tuổi	1,17	0,028	1,11-1,24	<0,0001
BMI	1,23	0,205	1,12-1,35	<0,0001
Mẹ, chị em gái mang thai bị TSG	10,90	0,3672	5,31-22,38	<0,0001
Mang thai con so	4,44	0,333	2,31-8,52	<0,0001
Tiền sử mang thai TSG	29,80	0,496	11,28-78,73	<0,0001

Phân tích hồi logistic loại bỏ từng bước được sử dụng để xác định những yếu tố trong số các đặc điểm mẹ, tiền sử cá nhân, gia đình là yếu tố có liên quan đến bệnh lý TSG. Các yếu tố được đưa vào đánh giá gồm BMI, tuổi mẹ, mang thai con so, con rạ có tiền sử bị TSG, tiền sử mẹ, chị em gái mang thai bị TSG, sử dụng thuốc kích thích rụng trứng, tiếp xúc thuốc lá trong thai kỳ, tiền sử sinh non, thai dị dạng, thai chậm phát triển trong thai kỳ. Các biến được loại bỏ khi giá trị $p > 0,05$.

Những thai phụ có tiền sử mang thai bị TSG tăng nguy cơ bị TSG ở những lần mang thai tiếp theo lên 29 lần so với nhóm không có tiền sử mang thai bị TSG, (OR 29,80; 11,28 – 78,73, $p < 0,0001$). Những thai phụ gia đình có mẹ, chị em gái có tiền sử mang thai bị TSG tăng nguy cơ bị TSG lên gần 11 lần so với nhóm không có, (OR, 10,90; 5,31 – 22,38, $p < 0,0001$). Mang thai con so, BMI cũng được phát hiện có liên quan

đến nguy cơ phát triển TSG. Ngược lại, các yếu tố như sử dụng thuốc kích thích rụng trứng, tiếp xúc thuốc lá trong thai kỳ cho thấy không liên quan đến TSG.

3.3. Kết quả β HCG tự do theo kết quả thai kỳ.

Bảng 3. Giá trị của β HCG tự do theo kết quả thai kỳ.

	Free- β HCG tự do	
	Nồng độ (IU/l)	MoM
TSG sớm	67,90 (53,23-72,42)	1,002 (0,865-1,324)
TSG muộn	53,10 (41,80-103,10)	1,069 (0,763-1,759)
Tăng HA thai nghén	59,90 (52,07-80,87)	1,002 (0,815-1,186)
Không phát triển TSG	55,50 (34,10-91,30)	1,054 (0,681-1,637)

Không có sự khác biệt giá trị của β HCG tự do MoM giữa nhóm phát triển TSG sớm, muộn và tăng HA thai nghén so với nhóm thai phụ có kết quả thai kỳ không phát triển các rối loạn tăng HA.

3.4. Đặc điểm PAPP-A theo kết quả thai kỳ.

Bảng 4. Giá trị của PAPP-A theo kết quả thai kỳ

	PAPP-A		
	Nồng độ (IU/l)	MoM	p
TSG sớm	2,95 (1,87-3,84)	0,653 (0,519-0,832)	0,0098
TSG muộn	2,31 (1,72-4,40)	0,744 (0,509-1,184)	<0,0001
Tăng HA thai nghén	3,72 (1,37-4,05)	1,049 (0,761-1,241)	-
Không phát triển TSG	3,96 (2,81-5,52)	1,039 (0,778-1,389)	-

Giá trị của PAPP-A MoM trong nhóm thai phụ phát triển TSG sớm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ không phát triển TSG (0,653 MoM so với 1,039 MoM; p = 0,0098), giá trị của PAPP-A MoM cũng thấp hơn ở nhóm phát triển TSG muộn so với nhóm có thai kỳ không phát triển TSG (0,744 MoM so với 1,039 MoM); p < 0,0001. Không có sự khác biệt giá trị PAPP-A MoM giữa nhóm phát triển tăng HA thai nghén so với nhóm thai kỳ bình thường.

3.5. Giá trị PAPP-A trong dự báo Tiền sản giật.

3.5.1. Giá trị của PAPP-A trong dự báo Tiền sản giật.

Bảng 5. Diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG dựa vào PAPP-A.

	ROC	PAPP-A MoM (KTC 95%)				
		Điểm cắt	SE	SP	+LR	-LR
TSG sớm	0,760 (0,743-0,776)	\leq 0,7130	72,73	79,32	3,52	0,34
TSG muộn	0,643 (0,625-0,661)	\leq 0,7982	51,47	73,21	1,92	0,66

Tại điểm cắt PAPP-A \leq 0,713 MoM, dự báo TSG sớm cho độ đặc hiệu 72,32%, độ nhạy 79,32%. Tại điểm cắt PAPP-A \leq 0,7982 MoM, dự báo TSG muộn cho độ đặc hiệu 51,47%, độ nhạy 73,21%.

Bảng 6. Phối hợp PAPP-A và yếu tố nguy cơ mẹ trong dự báo TSG.

	Diện tích dưới đường cong ROC (KTC 95%)			
	TSG sớm		TSG muộn	
PAPP-A (MoM)	0,760 (0,743-0,776)		0,643 (0,625-0,661)	
Nguy cơ mẹ, PAPP-A	0,836 (0,822-0,850)		0,686 (0,668-0,703)	
Tỷ lệ phát hiện (%) với tỷ lệ dương tính giả (KTC 95%)				
	5%	10%	5%	10%
	36,4 (11,2-69,1)	54,6 (23,5-83,1)	14,0 (6,3-25,8)	24,6 (14,1-37,8)

3.5.2. Sàng lọc Tiền sản giật bằng phối hợp PAPP-A với yếu tố nguy cơ mẹ.

Diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm, TSG muộn của PAPP-A (MoM) tương ứng là 0,760 (0,743 – 0,776) và 0,640 (0,625 – 0,661). Tuy nhiên, PAPP-A không có giá trị trong dự báo tăng HA thai nghén. Phối hợp với yếu tố nguy cơ mẹ và PAPP-A, tỷ lệ phát hiện TSG sớm là 36,4% và 54,6%, lệ dương tính giả tương ứng là 5% và 10%. Đối với TSG muộn, sàng lọc bằng PAPP-A cho tỷ lệ phát hiện chỉ 14,0%; tỷ lệ dương tính giả 5% và 24,6% với tỷ lệ dương tính giả 10%.

4. Bàn luận

4.1. Tỷ lệ Tiền sản giật

Trong nghiên cứu, 112 trường hợp xuất hiện các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, chiếm tỷ lệ 3,74%. Trong đó, có 85 trường hợp phát triển TSG, chiếm tỷ lệ 2,84%, tỷ lệ tăng HA thai nghén là 0,5%, tăng HA mãn tính 0,17% và TSG chống chất trên nền tăng HA mãn tính là 0,23%. Nhìn chung tỷ lệ TSG trong nghiên cứu tương đương với tỷ lệ chung của bệnh lý TSG, khoảng 2-10%. Một số nghiên cứu trong nước đã công bố tỷ lệ TSG như: tác giả Bạch Ngõ (1994); 8,35% [23], Ngõ Văn Tài (2001); 4% [34], Lê Thị Mai (2004); 3,96% [19], Nguyễn Thành Vinh (2013); 5,5% [36]. Nhìn chung tỷ lệ TSG trong các nghiên cứu này hầu hết dựa trên các nghiên cứu về lâm sàng và cận lâm sàng, được thực hiện tại bệnh viện, và không phải là những nghiên cứu có cỡ mẫu lớn. Đối với các nghiên cứu nước ngoài, chúng tôi lựa chọn các nghiên cứu trên mẫu rất lớn, thì tỷ lệ TSG cũng cho kết quả tương tự như: khoảng 2,0% theo tác giả Yu và cộng sự (2005), cỡ mẫu 32.157 trường hợp [39], 2,2% theo tác giả Ranjit Akolekar và cộng sự (2011), cỡ mẫu 33.602 trường hợp [1], 2,4% theo tác giả Leona Poon và cộng sự (2012) cỡ mẫu 22.900 trường hợp [26].

4.2. Các yếu tố nguy cơ Tiền sản giật

Trong nghiên cứu chúng tôi, kết quả cho thấy, những thai phụ có tiền sử mang thai bị TSG tăng nguy cơ bị TSG ở những lần mang thai tiếp theo lên 29 lần so với nhóm không có tiền sử mang thai bị TSG, (OR 29,80; 11,28-78,73, p <0,0001). Tương tự, những thai phụ gia đình có mẹ, chị em gái có tiền sử mang thai bị TSG tăng nguy cơ bị TSG lên gần 11 lần so với nhóm không có, (OR, 10,90; 5,31-22,38, p <0,0001). Trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ mới dừng lại đánh giá nguy cơ TSG chung cho mọi thời điểm mà chưa đánh giá cụ thể cho từng nhóm TSG sớm, TSG muộn hay tăng HA thai nghén. Mặc dù những yếu tố này

được NICE (2010), ACOG (2013) khuyến cáo là yếu tố nguy cơ cao TSG [3], [22]. Tuy nhiên, những yếu tố tiền sử cá nhân, gia đình không chỉ làm tăng nguy cơ TSG và còn ảnh hưởng khác nhau đối với từng nhóm TSG. Cụ thể, nghiên cứu cộng đồng kết quả tương tự, tác giả Leona Poon và các cộng sự (2010) cho thấy tiền sử mang thai TSG có tỷ lệ 3,5% trong nhóm có thai kỳ bình thường và tăng lên từ 21,6% trong nhóm TSG sớm, 15,6% trong nhóm TSG muộn và 9,35% trong nhóm tăng HA thai nghén, yếu tố này làm tăng nguy cơ phát triển TSG sớm ở những lần mang thai sau lên gấp 4 lần (OR 4,02; KTC 95%; 1,58-10,24, $p = 0,004$), tăng gấp 2 lần đối với TSG muộn (OR, 2,18; KTC 95%, 1,24-3,83, $p = 0,007$) tuy nhiên không làm tăng nguy cơ đối với nhóm tăng HA thai nghén [26]. Theo tác giả Akolekar và cộng sự (2011) tiền sử mang thai TSG làm tăng nguy cơ TSG sớm lên 2 lần ở lần mang thai tiếp theo (OR 2,235, KTC 95% 1,259-3,966, $p = 0,006$), và tăng 2 lần đối với TSG muộn (OR 2,411; KTC 95%, 1,521-3,823, $p < 0,0001$) và tăng 1,8 lần đối với tăng HA thai nghén (OR 1,815; KTC 95% 1,325-2,485, $p < 0,0001$). Đối với tiền sử gia đình bị TSG, tăng nguy cơ phát triển TSG sớm lên 1,9 lần (OR 1,910; KTC 95% 1,031-3,538, $p = 0,040$), tuy nhiên lại không làm tăng nguy cơ TSG muộn và tăng HA thai nghén [1].

Mang thai con so, BMI, tuổi mẹ cũng được phát hiện có liên quan đến nguy cơ phát triển TSG. Mang thai khi quá trẻ hoặc khi lớn tuổi cũng là một trong những yếu tố nguy cơ phát triển TSG, theo ACOG, nguy cơ TSG ở những thai phụ trên 40 tuổi [24], tương tự khuyến cáo của NICE [22] và JOGC [15].

Trong các yếu tố dự báo TSG, dự vào phân tích hồi quy trong nhóm thai phụ không phát triển TSG, tuổi mẹ đã chứng minh có liên quan đến một số yếu tố như chỉ số PI, HA động mạch, do đó các yếu tố này cần được hiệu chỉnh và biểu diễn dưới dạng bội số trung vị cho các đánh giá. Theo một số nghiên cứu trong nước, về mặt dịch tễ, tỷ lệ mang thai con so thường cao hơn trong nhóm thai phụ TSG, tác giả Nguyễn Thị Thanh Loan (2012) là 50,9% [18], tác giả Nguyễn Thành Vinh (2013) là 56,3% [36]. Tương tự, trong nghiên cứu của tác giả Yu và cộng sự tỷ lệ con so trong nhóm TSG là 66,6%, nhóm tăng HA thai kỳ là 52,5% [39], trong nghiên cứu của Akolekar là 58,0% trong nhóm TSG sớm, 55,6% trong nhóm TSG trung gian và 64,2% trong nhóm TSG muộn [1]. Về liên quan yếu tố mang thai lần đầu và TSG, tác giả Bdoлах và cộng sự cho rằng có thể giải thích thông qua sự thay đổi nồng độ sFlt-1 trong tuần hoàn. Tác giả kiểm tra giả thuyết cho rằng nguy cơ TSG ở phụ nữ con so có

thể liên quan đến yếu tố ức chế tăng sinh mạch. Khi so sánh nồng độ sFlt-1 và tỷ lệ sFlt-1/PIGF giữa những người mang thai con so và con rạ, kết quả cho thấy nồng độ sFlt-1 và tỷ lệ sFlt-1/PIGF cao hơn những người con so [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cùng với một số tác giả khác như Poon và các cộng sự [26], Parra Cordero và cộng sự, Spencer và cộng sự [30], [33] đều cho thấy thai phụ trong nhóm TSG và tăng HA thai nghén có chỉ số khối cơ thể BMI cao hơn so với nhóm thai phụ không bị TSG. Trong khuyến cáo của JOGC, nguy cơ TSG khi BMI ≥ 35 kg/m².

Chỉ số khối cơ thể BMI là một trong những yếu tố quan trọng trong phân loại nguy cơ đối với các thai phụ trong dự báo các rối loạn tăng HA trong thai kỳ. Nguy cơ TSG tăng lên cùng với tăng chỉ số BMI, so sánh với những trường hợp BMI bằng 21 kg/m², nguy cơ TSG tăng gấp đôi với khi BMI 26 kg/m² (OR 2,1; KTC 95%, 1,4-3,4), và tăng gần gấp 3 khi BMI 30 kg/m² (OR 2,9; KTC 95%, 1,6-5,3). Ngược lại, so với mức BMI 21 kg/m², khi BMI 17 kg/m² giảm 57% nguy cơ TSG, (OR, 0,43; KTC 95%, 0,25-0,76), và giảm 33% nguy cơ TSG khi BMI 19 kg/m² (OR, 0,66; KTC 95%, 0,50-0,87) [7].

Ngược lại, các yếu tố như sử dụng thuốc kích thích rụng trứng, tiếp xúc thuốc lá trong thai kỳ đã được chứng minh có liên quan đến nguy cơ phát triển TSG. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với tác giả khác về tỷ lệ sử dụng thuốc kích thích rụng trứng đều cao hơn ở nhóm xuất hiện TSG về sau. Mặc dù có sự khác biệt nhưng trong phân tích hồi quy logistic chúng tôi chưa thấy liên quan đến nguy cơ đến bệnh lý này.

4.3. Kết quả xét nghiệm sinh hóa máu mẹ tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày thai kỳ và giá trị dự báo Tiền sản giật.

4.3.1. Đặc điểm PAPP-A, β hCG tự do trong nhóm thai phụ phát triển Tiền sản giật.

Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của hai xét nghiệm này trong dự báo TSG [28]. Nồng độ PAPP-A và β -hCG tự do trong huyết thanh mẹ kết hợp với độ dày khoảng mờ da gáy của thai nhi đã được ứng dụng rộng rãi vào chương trình sàng lọc trước sinh để phát hiện các trường hợp thai nhi mắc các bất thường số lượng nhiễm sắc thể 21, 18, 13 ngay từ quý I của thai kỳ [32], đó là lý do chúng tôi loại bỏ khỏi đối tượng nghiên cứu tất cả các trường hợp nghi ngờ dị tật bẩm sinh.

4.3.1.1. Đặc điểm β hCG tự do tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày khai kỳ.

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy, không có sự khác biệt giá trị của β hCG tự do MoM giữa nhóm phát triển

TSG sớm (1,002; 0,865-1,324), TSG muộn (1,069; 0,763-1,759) và tăng HA thai nghén (1,002; 0,815-1,186) so với nhóm thai phụ có kết quả thai kỳ không phát triển các rối loạn tăng HA trong thai kỳ (1,054; 0,681-1,637). Về giá trị của β hCG tự do trong nhóm phát triển TSG về sau một số nghiên cứu cho thấy nồng độ β hCG tự do thấp hơn trong nhóm phát triển TSG, nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Thị Bích Vân và cộng sự (2012), giá trị β hCG tự do hiệu chỉnh trong nhóm TSG (0,7 MoM) thấp hơn so với nhóm bình thường (1,11 MoM), $p=0,049$ [35]. Nghiên cứu khác của Ozkan Ozdamar và cộng sự trên mẫu 6.822 trường hợp cũng cho kết quả tương tự, trung vị β hCG trong nhóm TSG là 0,980 (0,195-3,275) so với nhóm chứng 1,018 (0,260-11,121), nhưng sự khác biệt không đáng kể, $p=0,88$ [24]. Một số nghiên cứu lại cho thấy β hCG tự do tăng trong nhóm thai phụ phát triển TSG về sau ở các quý I lẫn quý II thai kỳ, tuy nhiên không có ý nghĩa dự TSG ở cả hai thời điểm này. Trong một số trường hợp, TSG quan sát có liên quan đến bệnh lý tế bào nuôi, đa thai do phơi nhiễm quá mức rau thai [12]. Nhóm thai kỳ này liên quan đến tăng nồng độ β hCG tự do trong huyết thanh, tuy nhiên, trong nghiên cứu chúng tôi loại trừ nhóm thai nghén này.

Đánh giá về vai trò của β hCG tự do trong dự báo TSG, hầu hết các nghiên cứu có kết quả tương đồng nhau. Tương tự nghiên cứu chúng tôi, trong một nghiên cứu rất lớn trên 34.271 trường hợp của Dugoff và cộng sự (2004) cho thấy nồng độ thấp β hCG tự do có liên quan đến nguy cơ thai ngừng phát triển nhưng không tìm thấy liên qua đến bệnh lý TSG [10]. Tại đại học Washington, Goetzinger và cộng sự khảo sát trên 4.020 thai phụ, 293 trường hợp phát triển TSG, kết quả tương tự, không tìm thấy liên quan giữa nồng độ β hCG tự do và các nhóm TSG. Một tổng quan trên 15 nghiên cứu, dữ liệu được tổng hợp từ Medline, EMBASE và thư viện Cochrane trong thời gian 1970-2010, đánh giá các chất chỉ điểm sinh hóa máu mẹ dự báo TSG, thai chậm phát triển và thai chết lưu, kết quả cho thấy β hCG tự do phối hợp với AFP không có ý nghĩa dự báo TSG [28]. Chúng tôi tìm thấy rất ít nghiên cứu cho thấy liên quan giữa β hCG tự do và TSG, duy nhất một nghiên cứu tiến cứu của Di Lorenzo và cộng sự (2013) trên 2.118 thai phụ tại Viện Sức khỏe Bà mẹ và Trẻ em – IRCCS, Italia, với mục đích xây dựng mô hình dự báo TSG, kết quả nghiên cứu cho thấy β hCG tự do liên quan chặt chẽ với phát triển TSG sớm, phân tích hồi quy đa biến logistic cho mô hình dự báo TSG sớm cho thấy OR = 19,67, $p=0,006$ [8].

Nhìn chung, trong các chất chỉ điểm sinh hóa đã được nghiên cứu, ở các thai phụ bình thường, giá trị

của β -hCG tự do huyết thanh mẹ tại thời điểm thai 11 – 13 tuần 6 ngày hầu như không được xem là ứng viên trong các chất chỉ điểm sinh hóa máu dự báo TSG [57], [84].

4.3.1.2. Đặc điểm PAPP-A tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày khai kỳ.

Nồng độ PAPP-A huyết thanh mẹ thấp tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày trong thai kỳ bình thường về nhiễm sắc thể đã được chứng minh có liên quan đến nguy cơ hình thành TSG, thai kém phát triển trong tử cung, thai nhỏ hơn so với tuổi thai. Trong nghiên cứu chúng tôi, PAPP-A sau khi được hiệu chỉnh theo tuổi thai, cân nặng, hiệu chỉnh khác biệt giữa người da Trắng và người Nam A, kết quả một lần nữa khẳng định PAPP-A thấp tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày ở những thai phụ phát triển TSG về sau, giá trị của PAPP-A MoM trong nhóm thai phụ phát triển TSG sớm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ không phát triển TSG (0,653 MoM so với 1,039 MoM; $p=0,0098$), giá trị của PAPP-A MoM cũng thấp hơn ở nhóm phát triển TSG muộn so với nhóm có thai kỳ không phát triển TSG (0,744 MoM so với 1,039 MoM); $p<0,0001$. Nghiên cứu chúng tôi tương tự các tác giả khác, như Nguyễn Thị Bích Vân (2012) nồng độ PAPP-A trong nhóm TSG trung bình là 0,57 MoM, trong khi nhóm bình thường là 1,16 MoM ($p=0,004$) [35]. Trong nghiên cứu của Kang JH, Farina A, Park JH, (2008) kết luận ở các thai nghén TSG, nồng độ PAPP-A thấp có ý nghĩa trong quý đầu thai kỳ [16]. Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự, đây chính là cơ sở để sử dụng PAPP-A trong sàng lọc bệnh lý TSG ở giai đoạn sớm thai kỳ. Tuy nhiên, các nghiên cứu này đánh giá TSG chung cho tất cả mọi thời điểm. Khi phân tích riêng cho từng nhóm TSG theo thời điểm xuất hiện, Leona Poon (2010) nghiên cứu giá trị dự báo TSG bằng yếu tố nguy cơ mẹ, PAPP-A, HATB và PI trên 8.061 trường hợp, giá trị PAPP-A là 1,01 MoM trong nhóm bình thường, thấp hơn ở nhóm nhóm xuất hiện TSG sớm 0,58 MoM trong ($p=0,001$), trong nhóm TSG muộn là 0,90 MoM, và trong nhóm tăng HA thai nghén là 0,94 MoM [27]. Một nghiên cứu khác của Ranjit Akolekar (2011) trên 32.850 thai phụ, giá trị PAPP-A MoM giảm có ý nghĩa trong nhóm TSG sớm (0,63; 0,40-1,14), nhóm TSG trung gian (0,79; 0,53-1,11) và nhóm TSG muộn (0,90; 0,62-1,29) so với nhóm chứng (1,02; 0,70-1,45), $p<0,0001$. Tuy nhiên giá trị β hCG tự do không có sự khác biệt giữa các nhóm, TSG sớm (0,99; 0,66-1,69), TSG trung gian (0,92; 0,64-1,40) và nhóm TSG muộn (0,99; 0,66-1,51) so với nhóm chứng (0,97; 0,66-1,47) [1].

Như vậy, ngoài hằng định giá trị PAPP-A thấp trong nhóm phát triển TSG tại thời điểm 11 đến 13 tuần 6 ngày, chúng tôi cũng cho thấy sự tương đồng khi giá trị PAPP-A có sự khác biệt rõ ràng ở nhóm TSG sớm, đến nhóm TSG muộn và hoàn toàn không khác biệt ở nhóm tăng HA thai nghén, điều này giải thích kết quả dự báo khác nhau cho từng nhóm TSG.

4.3.2. Dự báo Tiền sản giật dựa vào PAPP-A.

Mặc dù PAPP-A đã được chứng minh cho thấy nồng độ thấp PAPP-A trong quý I thai kỳ liên quan đến tăng nguy cơ phát triển TSG về sau. Tuy nhiên, đánh giá nồng độ PAPP-A không phải là phương pháp hiệu quả trong sàng lọc TSG vì chỉ có 8-23% trường hợp có nồng độ dưới đường bách phân vị thứ 5, khoảng dưới 0,4 MoM. Tại bách phân vị thứ 5, PAPP-A có tỷ suất chênh OR cho TSG khoảng 1,5-4,6 [72]. Theo Kevin Spencer và cộng sự, nghiên cứu nồng độ PAPP-A trong quý I thai kỳ và nguy cơ TSG trên mẫu rất lớn, 47.770 trường hợp đơn thai (224 trường hợp phát triển TSG) kết quả trung vị PAPP-A MoM giảm có ý nghĩa (0,772 MoM, $p < 0,0001$) trong nhóm thai phụ sau này phát triển thành TSG tuy nhiên giá trị trung vị β -hCG tự do MoM khác nhau không có ý nghĩa ở nhóm phát triển TSG và nhóm chứng (0,981 MoM, $p = 0,26$). Giảm nồng độ PAPP-A liên quan đến tăng tỷ lệ TSG, ở đường bách phân vị 5 (giá trị PAPP-A MoM bằng 0,415) OR tăng 4 lần và tại điểm cắt này 15% xuất hiện TSG [30]. Tham khảo một số nghiên cứu về vai trò PAPP-A đơn độc trong dự báo TSG chúng tôi nhận thấy hầu như giá trị dự báo của PAPP-A không cao, theo tác giả Nguyễn Thị Bích Vân (2012) ở điểm cắt PAPP-A hiệu chỉnh 0,5 MoM cho độ nhạy và độ đặc hiệu tương tự chỉ 46,7% và 92,7% [35].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi không đánh giá vai trò dự báo chung cho TSG ở mọi thời điểm mà khảo sát giá trị PAPP-A riêng cho nhóm TSG sớm (TSG trước 34 tuần, TSG muộn từ 34 tuần về sau và nhóm tăng HA thai nghén). Tại điểm cắt PAPP-A $\leq 0,713$ MoM, dự báo TSG sớm cho độ đặc hiệu 72,32%, độ nhạy 79,32%. Tại điểm cắt PAPP-A $\leq 0,7982$ MoM, dự báo TSG muộn cho độ đặc hiệu 51,47%, độ nhạy 73,21%. Chúng tôi nhận thấy, diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm (0,760; 0,743-0,776) tốt hơn so với dự báo TSG muộn (0,643; 0,625-0,661) và PAPP-A không có giá trị trong dự báo tăng HA thai nghén. Khi phối hợp với yếu tố nguy cơ mẹ, PAPP-A cho tỷ lệ phát hiện TSG sớm là 36,4% và 54,6%, tương ứng tỷ lệ dương tính giả là 5% và 10%. Đối với TSG muộn, sàng lọc bằng PAPP-A cho tỷ lệ phát hiện chỉ là 14,0%; tỷ lệ dương tính giả 5% và 24,6% với tỷ lệ dương tính giả 10%.

Theo nghiên cứu của Poon và cộng sự (2010), xét nghiệm nồng độ PAPP-A có thể giúp cải thiện độ chính xác của dự báo TSG sớm, khi phối hợp với các yếu tố nguy cơ mẹ cải thiện tỷ lệ phát hiện TSG sớm từ 37,0% lên 45,9% và 47,0% lên 59,5%, tương ứng tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%. Đối với dự báo TSG muộn, tỷ lệ phát hiện 31,7% và 45,2% tương ứng tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%, tuy nhiên, PAPP-A không có giá trị trong dự báo tăng HA thai nghén [27]. Kết quả một số nghiên cứu khác cũng tương tự, nghiên cứu của Ranjit Akolekar cung cho kết quả tương tự, tỷ lệ dự báo TSG sớm khi phối hợp PAPP-A và yếu tố nguy cơ mẹ là 47,0% và 58,3%, tương ứng lệ dương tính giả 5% và 10%, và đối với TSG muộn, tỷ lệ phát hiện 27,8% và 37,4% tương ứng lệ dương tính giả 5% và 10% [1]. Nghiên cứu của Felicity J Park, phối hợp PAPP-A và yếu tố nguy cơ mẹ cho diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG sớm (0,741; 0,725-0,758) tốt hơn dự báo TSG muộn (0,695; 0,678- 0,711), tỷ lệ phát hiện TSG sớm là 33,3% và 50,0% với tỷ lệ dương tính giả tương ứng 5% và 10%, tỷ lệ phát hiện TSG muộn chỉ 8,5% và 25,4% với tỷ lệ dương tính giả 5% và 10% [11].

Nhìn chung, nghiên cứu chúng tôi cho kết quả phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy PAPP-A khi phối hợp với các yếu tố dự báo khác làm cải thiện khả năng dự báo TSG và kết quả dự báo TSG sớm cho kết quả khả quan hơn trong khi có nhiều hạn chế trong dự báo TSG muộn.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu trên 2.998 trường hợp đánh giá PAPP-A và β hCG tự do tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày, chúng tôi có một số kết luận sau:

- Không có sự khác biệt giá trị của β hCG tự do MoM giữa nhóm phát triển TSG sớm, muộn và tăng HA thai nghén so với nhóm thai phụ có kết quả thai kỳ không phát triển các rối loạn tăng HA.

- Giá trị của PAPP-A MoM trong nhóm thai phụ phát triển TSG sớm (0,653 MoM) và nhóm thai phụ TSG muộn (0,744 MoM) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ không phát triển TSG (1,039 MoM).

- Diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm, TSG muộn của PAPP-A (MoM) tương ứng là 0,760 và 0,640. Phối hợp với yếu tố nguy cơ mẹ cải thiện diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm 0,836.

- Phối hợp với yếu tố nguy cơ mẹ và PAPP-A, tỷ lệ phát hiện TSG sớm là 36,4% và 54,6%, lệ dương tính giả tương ứng là 5% và 10%. Đối với TSG muộn, sàng lọc bằng PAPP-A cho tỷ lệ phát hiện chỉ 14,0%; tỷ lệ dương tính giả 5% và 24,6% với tỷ lệ dương tính giả 10%.

Tài liệu tham khảo

- Akolekar Ranjit, Argyro Syngelaki, Rita Sarquis, Mona Zvanca, Kypros H. Nicolaides (2011), "Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks", *Prenat Diagn* 2011, 31: p. 66-74.
- Akolekar Ranjit, Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. (2013), "Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers". *Fetal Diagn Ther* 2013, 33(1): p. 8-15.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), "Chapter 3: Prediction of Preeclampsia", *Hypertension in Pregnancy*, p. 21-27. 70.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), "Chapter 1: Classification of Hypertensive Disorders", *Hypertension in Pregnancy*, p. 13-17.
- Anna Yliniemi, Kaarin Makikallio, Teemu Korpimäki, Heikki Kouru, Jaana Marttala, Markku Ryyänen (2015), "Combination of PAPP_A, fhCG_β, AFP, PIGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia". *Clin Med Insights Reprod Health* 2015, 9: p. 13-20.
- Bdolah Y., Elchalal U., Natanson Yaron S., Yechiam H., Bdolah Abram T., Greenfield C., Goldman Wohl D., Milwidsky A., Rana S., Karumanchi S.A., Yagel S., Hochner Celnikier D. (2014), "Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1", *Hypertens Pregnancy* 2014 May, 33(2): p. 250-259.
- Bodnar L.M., Ness R.B., Markovic N., Roberts J.M. (2005), "The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index", *Ann Epidemiol*, 15(7): p. 475-482.
- Di Lorenzo G., Ceccarello M., Cecotti V., Ronfani L., Monasta L., Vecchi Brumatti L., Monticob M., D'Ottavio G. (2012), "First trimester maternal serum PIGF, freeβ-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia". *Placenta* 33 (2012): p. 495-501.
- Dini Hui, Nan Okun, Kellie Murphy, John Kingdom, Elizabeth Uleryk, Prakesh S. Shah (2012), "Combinations of Maternal Serum Markers to Predict Preeclampsia, Small for Gestational Age, and Stillbirth: A Systematic Review", *J Obstet Gynaecol Can*;34 (2): p. 142-153. 46.
- Duggoff L., Hobbins J.C., Malone F.D., Porter T.F., Luthy D., Comstock C.H., Hankins G., Berkowitz R.L., Merkatz I., Craigo S.D., Timor Tritsch I.E., Carr S.R., Wolfe H.M., Vidaver J., D'Alton M.E. (2004), "First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population – based screening study (the FASTER Trial)". *Am J Obstet Gynecol* 2004 Oct, 191(4): p. 1446-1251.
- Felicity J. Park, Constance H.Y. Leung, Leona C.Y. Poon, Paul F. Williams, Samantha J. Rothwell, Jon A. Hyett (2013), "Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy", *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. DOI: 10.1111/ajo.12126.
- Gary Cunningham F., Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Catherine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Jeanne S. Sheffield (2014), "Hypertensive Disorders" *Williams Obstetrics* 24th. P. 1507-1612.
- Gifford R.W., August P., Chesley L.C. (1990), "National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy", *Am. J. Obstet and Gynecol*, 163: p. 1689-1712.
- International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (2014), "The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP". *An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 4: p. 97-104.
- Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (2008), "Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy", *JOGC Clinical practice guideline*, March JOGC Mars 2008.
- Kang J.H., Farina A., Park J.H., Kim S.H., Kim J.Y., Rizzo N., Elmakky A., Jun H.S., Hahn W.B., Cha D.H. (2008), "Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity". *Prenat Diagn* 2008 Aug, 28(8): p. 704-709.
- Lê Tuấn Linh, Nguyễn Việt Nhân, Hà Thị Minh Thi, Đoàn Hữu Nhật Bình, Đoàn Thị Duyên Anh, Lê Thanh Nhã Uyên, Lê Phan Tường Quỳnh (2013), "Nghiên cứu hiệu chỉnh bởi số trung vị PAPP-A và β-hCG tu do trong huyết thanh thai phụ sàng lọc trước sinh quý I tại bệnh viện đại học y dược Huế", *Tạp chí Y Dược Học Số 13*, tr. 20-28.
- Nguyễn Thị Thanh Loan (2012), "Nghiên cứu hiệu quả điều trị tiền sản giật nặng bằng phương pháp chăm sóc thai kỳ hoặc điều trị duy trì, Luận án thạc sĩ", Đại học Y Dược Huế.
- Lê Thị Mai (2004), "Nghiên cứu tình hình sản phụ bị nhiễm độc thai nghén tại BV PSTW trong năm 2003", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Mihaela Daniela Oancea, Nicolae Costin, Daria Maria Pop, Razv An Ciortea, Dan Miha (2013), "Evaluation of serum β-hCG and PAPP-A levels in pregnant women at risk of developing preeclampsia". *Clujul Medical* 2013, 86 (4). p. 347-351.
- National Heart Foundation of Australia (2008), "Guide to management of hypertension 2008", <http://www.heartfoundation.org.au>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2010), "Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy", *NICE clinical guideline 107*. www.nice.org.uk/guidance/CG107.
- Bach Ngô (2001), "Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị tiền sản giật – sản giật tại Khoa Sản Bệnh viện Trung ương Huế", Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế
- Ozkan Ozdamar, Ismet Gun, Ugur Keskin, Necmettin Kocak, Ercument Mungen (2014), "The role of maternal serum beta-HCG and PAPP-A levels at gestational weeks 10 to 14 in the prediction of preeclampsia". *Pak J Med Sci* 2014 May-Jun, 30(3): p. 568-573.
- Poon L.C.Y., Kypros H. Nicolaides. (2014), "Early Prediction of Preeclampsia", *Obstetrics and Gynecology International*, Volume 2014, Article ID 297397.
- Poon L.C.Y., Kametas N.A., Chelemen T., Leal A., Nicolaides K.H. (2010), "Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a covariate approach". *J Hum Hypertens* 2010 Feb, 24 (2): p. 104-110.
- Poon L.C.Y., Kypros H. Nicolaides (2014), "First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia". *Prenatal Diagnosis* 2014, 34: p. 618-627.
- Simon Grill, Corinne Rusterholz, Rosanna Zanetti-Dällenbach, Sevgi Tercanli, Wolfgang Holzgreve, Sinu33he Hahn, Olav Lapaire (2009), "Potential markers of preeclampsia – a review". *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7: p. 70.
- Sohlberg S., Stephansson O., Cnattingius S., Wikström A.K. (2012), "Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia", *Am J Hypertens*, 25(1): p. 120-125.
- Spencer K., Cowans Nicholas J., Kypros H. Nicolaides (2008), "Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and risk of preeclampsia", *Prenat Diabn*, 28: p. 7-10.
- Spencer K., Heath V., El Sheikhahn A., Ong C.T.Y., Nicolaides K.H. (2005), "Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations", *Prenatal Diagnosis*, 25: p. 365-369.
- Spencer K., Ong C.T.Y., Liao A.W.J., Nicolaides K.H. (2000), "The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities", *Prenatal Diagnosis*, 20: p. 491-494.
- Spencer K., Cowans N.J., Chefetz I., Tal J., Meiri H. (2007), "First trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia", *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 Feb, 29(2): p. 128-134.
- Ngô Văn Tài (2006), "Tiền sản giật và sản giật", Nhà xuất bản Y học.
- Nguyễn Thị Bích Vân, Trần Danh Cường, Nguyễn Đức Hình (2012), "Giá trị của xét nghiệm huyết thanh sàng lọc quý I trong dự báo Tiền sản giật", *Y học thực hành*, 822, số 5/2012, p. 35-38.
- Nguyễn Thành Vinh (2013), "Nghiên cứu giá trị một số đặc điểm lâm sàng và Doppler dòng mạch tử cung tại thời điểm tuổi thai 11 tuần – 14 tuần trong dự báo tiền sản giật", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Huế.
- Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. (2012), "A competing risks model in early screening for preeclampsia". *Fetal Diagn Ther* 2012, 32(3): p. 171-178.
- Youssef A., Righetti F., Morano D., Rizzo N., Farina A. (2011), "Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of late (> 34 weeks) pre-eclampsia", *Prenat Diagn*, 31(12): p. 1141-1146.
- Yu C.K.H., Smith G.C., Papageorgiou A.T., Cacho A.M., Nicolaides K.H. (2005), "An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women", *Am J Obstet Gynecol* 2005 Aug;193(2): p. 429-436.