

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN CHÍNH NGHĨA

**NGHIÊN CỨU YẾU TỐ PHÁT TRIỂN RAU THAI (PLGF) VÀ  
THỤ THỂ YẾU TỐ PHÁT TRIỂN TẾ BÀO NỘI MẠC  
HÒA TAN ( $sFlt-1$ ) TRONG HUYẾT THANH Ở THAI PHỤ  
BÌNH THƯỜNG VÀ THAI PHỤ CÓ NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT**

Chuyên ngành: Hóa sinh Y học

Mã số : 62 72 01 12

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – NĂM 2013

Công trình được hoàn thành tại: TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI.

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phạm Thiện Ngọc
2. PGS.TS. Nguyễn Quốc Tuấn

Phản biện 1: .....

.....

Phản biện 2 .....

.....

Phản biện 3 .....

.....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường  
Họp tại: Hội trường bảo vệ luận án - Trường Đại học Y Hà Nội. Số 1,  
Tôn Thất Tùng – Đống Đa – Hà Nội.  
Vào hồi .....giờ ... ngày ... tháng... năm 2013.

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc Gia.
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội.
- Thư viện thông tin Y học trung ương.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU  
CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Nguyễn Chính Nghĩa, Phạm Thiện Ngọc, Nguyễn Quốc Tuấn** (2011) Nghiên cứu nồng độ yếu tố tân tạo mạch máu (PIGF) và yếu tố kháng tân tạo mạch máu (sFlt-1) trong huyết thanh thai phụ có nguy cơ tiền sản giật. (Y học Việt Nam tập 384 tháng 8/2011 trang 99-104).
  
2. **Nguyễn Chính Nghĩa, Phạm Thiện Ngọc, Nguyễn Quốc Tuấn** (2011) Nghiên cứu nồng độ yếu tố tân tạo mạch máu (PIGF) và yếu tố kháng tân tạo mạch máu (sFlt-1) trong huyết thanh thai phụ bình thường. (Y học thực hành số 12/2011 trang 16-19).

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

### Tiếng Việt

HCTH Hội chứng thận hư

TSG Tiền sản giật

### Tiếng Anh

AT1 Auto antibodies against the angiotensin II type 1  
(Tự kháng thể kháng thụ thể angiotensin II typ 1)

AST Aspartate aminotranferase

ALT Alanine aminotransferase

BMI Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)

CRP C-reactive protein (Protein phản ứng C)

ADMA Asymmetric Dimethylarginin  
(Dimethylarginin bất đối xứng)

ECLIA Electro Chemiluminescence Immunoassay  
(Điện hóa phát quang)

HELLP Hemolyse Elevated Liver enzyme Low Platelets  
(Tan máu – Tăng enzym gan – Giảm tiểu cầu)

IUGR Intrauterine Growth Restriction  
(Thai chậm phát triển trong tử cung)

LDH Lactate Dehydrogenase

PIGF Placental Growth Factor (Yếu tố phát triển rau thai)

PAPP-A Pregnancy-associated plasma protein A  
(Protein A trong huyết tương liên quan đến mang thai)

PP-13 Placental protein 13 (Protein nhau thai 13)

sFlt-1 Soluble fms like tyrosin kinase-1

SGA Small for Gestational Age (Thai nhỏ)

SLE Systemic Lupus Erythematosus (Lupus ban đỏ hệ thống)

TGF -  $\beta$  Transforming Growth Factor  $\beta$   
(Yếu tố tăng trưởng chuyển đổi  $\beta$ )

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor  
(Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu)

## MỞ ĐẦU

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

Tiền sản giật (TSG) là một chứng bệnh nghiêm trọng trong thời kỳ thai nghén, thường gặp ở ba tháng cuối thai kỳ, nguyên nhân của bệnh hiện vẫn chưa được biết rõ. Tăng huyết áp, protein niệu dương tính và phù là các triệu chứng chính của bệnh. Tiền sản giật là nguyên nhân của nhiều tai biến sản khoa như đẻ non, thai chết lưu, rau bong non... nhất là sản giật có thể gây tử vong cho cả thai phụ và thai nhi. Có thể nói, TSG chẳng những ảnh hưởng nặng nề đến thai phụ mà còn tác động rất xấu đến thai nhi (suy dinh dưỡng, thiếu oxy trường diễn...).

Tỷ lệ mắc TSG thay đổi theo từng vùng trên thế giới. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc TSG khoảng 5-10 % thai phụ. Ngay ở những nước phát triển như Mỹ tỷ lệ mắc bệnh cũng vào khoảng 5 – 6% tại Anh tỷ lệ TSG vào khoảng 5 - 8% ...Điều này cho thấy mặc dù đã được kiểm soát tốt và khống chế ở mức cao song TSG vẫn là mối nguy cơ cho các thai phụ và có thể xảy ra ở bất kỳ nước nào, dù là nước tiên tiến có đời sống cao hay nước nghèo, đang phát triển. 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 TSG sớm nhất ở tuần 20 của thai kỳ khi đã xuất hiện triệu chứng lâm sàng, dễ nhầm lẫn trong trường hợp TSG 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 TSG. Gần đây, nhiều nghiên cứu cho

thấy yếu tố tăng trưởng rau thai (PlGF – Placental Growth Factor) và thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu hòa tan (sFlt-1 - soluble Fms like tyrosine kinase-1) có sự thay đổi nồng độ trong máu thai phụ mắc TSG trong đó PlGF giảm nồng độ, trái lại sFlt-1 lại tăng nồng độ so với thai phụ bình thường có tuổi thai tương ứng. 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 để chẩn đoán sớm TSG từ trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán phân biệt tiền sản giật trong những trường hợp kể trên. Bên cạnh đó, PlGF và sFlt-1 còn được nghiên cứu và được cho là dấu ấn sinh học trong một số bệnh như ung thư, tim mạch. Ở nước ngoài đã có nhiều công trình nghiên cứu của các tác giả Mỹ, Nhật, Hàn Quốc ... chỉ ra rằng sự giảm nồng độ PlGF và sự tăng nồng độ của sFlt-1 dẫn tới sự tăng tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ có liên quan tới TSG. Những nghiên cứu này cho thấy có thể sử dụng sự thay đổi nồng độ của PlGF, sFlt-1 và đặc biệt là tỷ số sFlt-1/PlGF để chẩn đoán sớm TSG từ trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng với độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao. Theo nghiên cứu của Ohkuchi và cộng sự thì độ nhạy và độ đặc hiệu của tỷ số sFlt-1/PlGF trong chẩn đoán sớm TSG lần lượt là 97% và 95%. Ở Việt Nam, nghiên cứu về vấn đề này hầu như còn bỏ trống. Với mong muốn tìm hiểu rõ hơn về giá trị của xét nghiệm PlGF, sFlt-1 trong lĩnh vực sản khoa giúp thầy thuốc lâm sàng có thêm một phương pháp chẩn đoán sớm, theo dõi và tiên lượng TSG, nhằm giảm thiểu tối đa các trường hợp TSG cũng như những tác động xấu của nó cho thai phụ và thai nhi góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài:

**“Nghiên cứu yếu tố phát triển rau thai (PIGF) và thụ thể yếu tố phát triển tế bào nội mạc hòa tan (sFlt-1) trong huyết thanh ở thai phụ bình thường và thai phụ có nguy cơ tiền sản giật”**

Với những mục tiêu sau:

1. Xác định nồng độ PIGF, sFlt-1 trong huyết thanh và tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ bình thường theo các giai đoạn thai kỳ.
2. Khảo sát nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF trong huyết thanh thai phụ có nguy cơ tiền sản giật tuổi thai 15 – 19 tuần.
3. Đánh giá giá trị của nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF huyết thanh trong chẩn đoán sớm tiền sản giật.

## **2. Những đóng góp mới của đề tài**

Công trình đầu tiên trong nước nghiên cứu về nồng độ PIGF, sFlt-1 và đặc biệt là tỷ số sFlt-1/PIGF trên thai phụ bình thường và thai phụ có nguy cơ TSG và đã thu được một số kết quả nhất định.

Đây là công trình đầu tiên nghiên cứu sự thay đổi nồng độ PIGF, sFlt-1 cũng như tỷ số nồng độ sFlt-1/PIGF liên quan đến tiền sản giật. Trong nghiên cứu này, lần đầu tiên kỹ thuật định lượng PIGF, sFlt-1 bằng phương pháp miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ điện hóa phát quang được áp dụng. Kết quả thu được của nghiên cứu này giúp các thầy thuốc lâm sàng có thêm một phương pháp chẩn đoán sớm TSG giật hiện đại và đáng tin cậy. Phương pháp này có thể sẽ dần thay thế phương pháp chẩn đoán TSG hiện nay dựa trên các triệu chứng như tăng huyết áp, protein niệu dương tính,

phù là phương pháp chẩn đoán TSG tương đối muộn và dễ nhầm lẫn trong một số trường hợp.

### **3. Bố cục luận án:**

Luận án 106 trang gồm: Đặt vấn đề (3 trang), chương 1: Tổng quan (34 trang), chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (15 trang), chương 3: Kết quả nghiên cứu (24 trang), chương 4: Bàn luận (28 trang), và kết luận (1 trang). Kiến nghị (1 trang).

Trong luận án có: 22 bảng, 6 biểu đồ, 5 hình.

Luận án có 116 tài liệu tham khảo, trong đó 4 tiếng Việt, 112 tiếng Anh.

## **Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. Tổng quan về tiền sản giật**

*1.1.1. Tình hình mắc tiền sản giật trên thế giới và ở Việt nam*

*1.1.2. Định nghĩa:* Tiền sản giật là trạng thái bệnh lý do thai nghén gây ra, thường gặp trong ba tháng cuối của thai kỳ gồm ba triệu chứng chính: tăng huyết áp, protein niệu dương tính và phù.

*1.1.3. Nguyên nhân và sinh lý bệnh học*

*1.1.3.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh*

*1.1.3.2. Các yếu tố nguy cơ đối với tiền sản giật*

- + Tuổi của thai phụ: thai phụ  $\geq 40$  tuổi, nguy cơ TSG tăng lên 2 lần, nguy cơ TSG tăng 30% cho mỗi năm khi thai phụ sau độ tuổi 34.
- + Số lần sinh con của thai phụ: Thai phụ con so có nguy cơ TSG gấp 3 lần thai phụ con rạ.
- + Thai phụ có tiền sử bản thân mắc TSG: Thai phụ mắc TSG ở lần mang thai trước thì ở lần mang thai sau có nguy cơ TSG gấp 7 lần.



- + Thai phụ có tiền sử gia đình mắc TSG: nguy cơ mắc TSG của những thai phụ trong gia đình ấy cao gấp 3 lần bình thường.
- + Đa thai: thai phụ mang thai đôi, nguy cơ TSG tăng gấp 3 lần. Nếu mang thai ba, nguy cơ TSG gấp 3 lần so với mang thai đôi.
- + Mắc một số bệnh trước khi mang thai

- Bệnh đái tháo đường hay đái tháo đường thai kỳ: nguy cơ TSG tăng gấp 4 lần.

- Tăng huyết áp mạn tính và rối loạn tăng huyết áp thai kỳ.

Tăng huyết áp mạn tính: có tăng nguy cơ TSG song mức độ chưa được xác định rõ ràng. Thai phụ có huyết áp tâm trương trước tuần 20 của thai kỳ vào khoảng  $\geq 100$  mmHg dễ tiến triển thành TSG.

Nguy cơ TSG của thai phụ tăng huyết áp thai kỳ là 15 - 26%. Nếu tăng huyết áp xuất hiện vào tuần thứ 36 của thai kỳ về sau thì nguy cơ TSG chỉ còn 10%.

- Thai phụ mắc bệnh thận: Tỷ lệ mắc TSG cao hơn thai phụ không bị bệnh thận khoảng 2-3 lần.

- Thai phụ mắc bệnh tự miễn: nguy cơ TSG có thể tăng lên gấp vài lần bình thường.

- Hội chứng kháng phospholipid; Nguy cơ mắc TSG tăng khoảng 4 lần.

- + Khoảng cách giữa các lần mang thai: Nếu  $\geq 10$  năm thì nguy cơ TSG giống như con số. Nguy cơ TSG tăng 1,12 lần cho mỗi năm giữa hai lần mang thai.

- + Chỉ số khối cơ thể

BMI > 35 trước mang thai thì nguy cơ TSG gấp 4 lần so với thai phụ có BMI 19-27. Thai phụ có BMI >35 khi mang thai cũng gặp nguy cơ TSG tương tự. BMI  $\geq$  30 là ngưỡng nguy cơ với TSG.

*1.1.4. Triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm*

*1.1.5. Thở lâm sàng*

*1.1.7. Chẩn đoán*

*1.1.8. Điều trị*

*1.1.9. Biến chứng của tiền sản giật*

## **1.2. Hội chứng HELLP (Hemolyse Elevated Liver enzyme Low Platelets)**

*1.2.1. Định nghĩa:* Hội chứng HELLP là biến thể nặng của TSG bao gồm các triệu chứng tan huyết, suy giảm chức năng gan, giảm tiểu cầu.

Đây là tình trạng bệnh lý nguy hiểm đối với cả mẹ và thai nhi. Hội chứng HELLP chiếm khoảng 0,5- 0,9% các thai phụ và vào khoảng 10 -20 % những trường hợp mắc TSG nặng.

*1.2.2. Bệnh sinh*

*1.2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại*

*1.2.6. Tiên lượng*

*1.2.7. Điều trị*

## **1.3. Tổng quan về PIGF và sFlt-1**

PIGF là yếu tố tăng trưởng rau thai có vai trò quan trọng trong tân tạo mạch máu rau thai. sFlt-1 là thụ thể yếu tố phát triển tế bào nội mạc hòa tan, có vai trò kháng tân tạo mạch máu.

Ở thai phụ bình thường PIGF và sFlt-1 thay đổi nồng độ theo các giai đoạn của thai kỳ. Ở thai phụ TSG, nồng độ PIGF giảm, trái lại nồng độ sFlt-1 lại tăng so với thai phụ bình thường có tuổi thai

tương ứng. Đặc biệt sự thay đổi nồng độ này diễn ra khá sớm từ trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng của TSG. Do vậy, có thể xem xét sự thay đổi nồng độ của những chất này và đặc biệt là tỷ số sFlt-1/PlGF để chẩn đoán sớm TSG có thể từ 3 tháng giữa thai kỳ thay cho phương pháp chẩn đoán hiện nay chỉ có thể chẩn đoán được TSG sớm nhất ở 20 tuần tuổi thai.

Bên cạnh đó PlGF, sFlt-1 còn được nghiên cứu và được xem như dấu ấn sinh học trong một số lĩnh vực như tim mạch, ung thư...

*1.3.1. Cấu tạo, nguồn gốc và chức năng của PlGF và sFlt-1*

*1.3.2. Mối liên quan giữa PlGF, sFlt-1 với tiền sản giật*

*1.3.3. Thay đổi nồng độ của PlGF và sFlt-1 trong thai kỳ ở thai phụ bình thường và thai phụ mắc tiền sản giật*

*1.3.4. Vai trò của PlGF, sFlt-1 trong cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật*

## **Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Bao gồm 2 nhóm sau

1. Nhóm thai phụ bình thường.
2. Nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật.

*2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu*

*2.1.1.1. Nhóm thai phụ bình thường*

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 cũng như yếu tố nguy cơ tiền sản giật. Chia 6 nhóm tuổi thai : 15 - 19 tuần, 20 -23 tuần, 24 -28 tuần, 29 – 33 tuần, 34 – 37 tuần và trên 37 tuần cho đến khi sinh.

*2.1.1.2. Nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật*

Bao gồm những thai phụ có tuổi thai 15 -19 tuần và có một trong các yếu tố nguy cơ tiền sản giật như:

- Có thai khi đã lớn tuổi (> 35 tuổi), Đa thai, Có thai lần đầu.
- Có tiền sử ngộ độc thai nghén, tiền sản giật hay sản giật.
- Tiền sử rau bong non, Tiền sử thai chết lưu, thai kém phát triển trong tử cung.
- Mắc một số bệnh nội khoa như lupus ban đỏ hệ thống, đái tháo đường, suy thận, HCTH...

Nhóm thai phụ bình thường tuổi thai 15 – 19 tuần được chọn làm nhóm chứng.

#### *2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:*

Những thai phụ có tình trạng bệnh lý: Bệnh tim mạch, Bệnh ung thư hoặc thai phụ bỏ nghiên cứu.

### **2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Nhóm thai phụ bình thường: 194 thai phụ bình thường với 6 nhóm tuổi thai như trình bày ở trên.

Nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật: 144 thai phụ có nguy cơ tiền sản giật tuổi thai 15 – 19 tuần.

### **2.3. Phương pháp và kỹ thuật nghiên cứu**

#### *2.3.1. Thiết kế nghiên cứu*

Mô tả cắt ngang kết hợp với theo dõi bệnh nhân.

#### *2.3.3. Các chỉ số cần xác định trong nghiên cứu*

+ Các chỉ số lâm sàng: Tuổi của thai phụ và tuổi thai nhi. Chiều cao, cân nặng, huyết áp của thai phụ.

+ Các chỉ số hóa sinh: PIGF, sFlt-1,  $\beta$ -HCG, AST, ALT, Acid Uric, Creatinin, CRP, protein niệu.

2.3.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu: Điện hóa phát quang, miễn dịch đo độ đục, động học enzyme, đo phản quang.

#### 2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Hóa sinh Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 4/2010 đến 9/2012.

#### 2.6. Phương pháp phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được được xử lý theo các thuật toán thống kê Y học trên máy tính bằng chương trình phần mềm STATA 10.0. Các phép kiểm định, so sánh có ý nghĩa thống kê khi  $p \leq 0,05$ .

#### 2.7. Về khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. So sánh một số đặc điểm lâm sàng giữa nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật**

Đặc điểm	Nhóm chứng (n=44)	Nhóm nguy cơ (n=144)	p
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Tuổi (Năm)	27,95 ± 3,55	28,03 ± 5,14	>0,05
BMI	20,78 ± 1,92	22,01 ± 2,87	<0,01
Huyết áp tâm thu (mmHg)	102,39 ± 9,45	113,99 ± 14,06	<0,01
Huyết áp tâm trương (mmHg)	62,23 ± 6,03	68,87 ± 9,61	<0,01

- Giữa nhóm chứng và nhóm nguy cơ không có sự khác nhau về tuổi ( $p > 0,05$ ).
- BMI của nhóm nguy cơ cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).
- Huyết áp tâm thu của nhóm nguy cơ cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).
- Huyết áp tâm trương của nhóm nguy cơ cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).

### 3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.2. Tỷ lệ Protein niệu dương tính ở nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật**

<i>Protein niệu</i>	Nhóm chứng (n=44)		Nhóm nguy cơ (n=144)	
	n	%	n	%
Dương tính (>0)	0	0	35	24,3
Âm tính (=0)	44	100	109	75,7
p	<0,01			

Có sự khác biệt rõ ràng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ xuất hiện protein niệu giữa hai nhóm ( $p < 0,01$ ).

### 3.2. Kết quả định lượng nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ bình thường

**Bảng 3.3. Nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF của nhóm thai phụ bình thường**

Chỉ số Tuổi thai (tuần)	PIGF (pg/ml) Trung vị (5%-95%)	sFlt-1 (pg/ml) Trung vị (5%-95%)	sFlt-1/PIGF Trung vị (5%-95%)
<b>15-19</b> (n=44)	176,6 (73,6 – 304,3)	1315 (533,7 – 2615)	7,9 (3,6 – 18,1)

<b>20-23</b> (n=30)	350,7 (133,8 – 591,7)	1511 (660,7 – 2776)	4,4 (2,2 – 10,5)
<b>24-28</b> (n=30)	644,2 (184,9 – 1690)	1425 (576,6 – 3044)	2,5 (0,8 – 7,5)
<b>29-33</b> (n=30)	602,5 (106,7 – 1216)	2110 (627 – 5962)	3,0 (0,7 – 48,5)
<b>34-37</b> (n=30)	313,5 (100,6 – 944,8)	2296 (804,5 – 6648)	5,8 (1,1 – 60,6)
<b>&gt;37</b> (n=30)	245,9 (103 – 711)	2427 (1450 – 6987)	9,1 (2,6 – 53,3)
<b>p</b>	<0,01	<0,01	<0,01

- Nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF đều biến thiên theo tuổi thai. Giữa các giai đoạn tuổi thai nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF có sự khác biệt rõ rệt ( $p < 0,01$ ).

- Ở thai phụ bình thường nồng độ PIGF tăng dần, đạt đỉnh ở 24-28 tuần rồi giảm dần; nồng độ sFlt-1 tăng dần liên tục trong suốt quá trình mang thai từ 15 đến trên 37 tuần; tỷ số sFlt-1/PIGF biến thiên giảm dần, đạt giá trị thấp nhất ở 24-28 tuần, rồi tăng dần đến trước khi sinh.

**Bảng 3.4. So sánh nồng độ PIGF nhóm thai thường của tác giả với giá trị tham chiếu của hãng Roche**

Tuổi thai (tuần)	PIGF của tác giả		PIGF của Roche		p
	Nồng độ (pg/mL)	n	Nồng độ (pg/mL)	n	
15-19	176	44	135	44	<0,05
20-23	350	30	265	82	<0,05
24-28	644	30	412	98	<0,05

29-33	602	30	439	105	<0,05
34-36	313	30	232	78	<0,05
>37	245	30	161	77	<0,05

Nồng độ PIGF ở thai phụ bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nồng độ PIGF do hãng Roche khuyến cáo áp dụng cho thai phụ bình thường. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ .

**Bảng 3.5. So sánh nồng độ sFlt-1 nhóm thai thường của tác giả với giá trị tham chiếu của hãng Roche**

Tuổi thai (tuần)	sFlt-1 tác giả		sFlt-1 Roche		p
	Nồng độ (pg/mL)	n	Nồng độ (pg/mL)	n	
15-19	1315	44	1459	44	>0,05
20-23	1511	30	1578	82	>0,05
24-28	1425	30	1449	98	>0,05
29-33	2110	30	1934	105	>0,05
34-37	2427	30	2972	78	<0,05



>37	2296	30	4400	77	<0,05
-----	------	----	------	----	-------

Nồng độ sFlt-1 ở thai phụ bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nồng độ sFlt-1 do hãng Roche khuyến cáo áp dụng cho thai phụ bình thường, đặc biệt là ở cuối thai kỳ. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ .

**Bảng 3.6. So sánh tỷ số nồng độ sFlt-1/PIGF nhóm thai thường của tác giả với giá trị tham chiếu của hãng Roche**

Tuổi thai (tuần)	sFlt-1/PIGF tác giả		sFlt-1/PIGF của Roche		P
	sFlt-1/PIGF	n	sFlt-1/PIGF	n	
15-19	7,9	44	12,6	44	<0,05
20-23	4,4	30	6,09	82	<0,05
24-28	2,5	30	3,8	98	>0,05
29-33	3,0	30	4,03	105	>0,05
34-37	5,8	30	13,3	78	<0,05
>37	9,1	30	26,2	77	<0,05

Tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tỷ số sFlt-1/PIGF do hãng Roche khuyến cáo áp dụng cho thai phụ bình thường ở một số giai đoạn của thai kỳ. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ .

### **3.3. Kết quả định lượng nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF ở nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật**

**Bảng 3.7. 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**

So sánh Chỉ số	Nhóm chứng (n=44) Trung vị (5% - 95%)	Nhóm nguy cơ (n=144) Trung vị (5% - 95%)	p
PIGF (pg/ml)	176,6 (73,6 – 304,3)	125,9 (58,42 -425,33)	<0,05
sFlt-1 (pg/ml)	1315 (533,7 – 2615)	1626 (803,9 – 3931)	<0,01
sFlt-1/PIGF	7,9 (3,6 – 18,1)	12,8 (3,7 – 39,4)	<0,01

Giữa nhóm chứng và nhóm nguy cơ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF:

- Nồng độ PIGF ở nhóm có nguy cơ TSG giảm thấp hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

- Nồng độ sFlt-1 ở nhóm có nguy cơ TSG cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).

- Tỷ số giữa nồng độ sFlt-1/PIGF ở nhóm có nguy cơ TSG cũng tăng cao so với nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).

*3.3.1. So sánh nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF của nhóm chứng với nhóm sau này tiến triển thành tiền sản giật và nhóm không tiến triển tiền sản giật*

Trong 144 thai phụ thuộc nhóm có nguy cơ TSG, theo dõi đến cuối thai kỳ thấy có 26 thai phụ xuất hiện TSG (gọi là nhóm sau này tiến triển thành tiền sản giật). 118 thai phụ còn lại của nhóm nguy cơ cho đến cuối thai kỳ không xuất hiện TSG gọi là nhóm không tiến triển TSG.

**Bảng 3.8. So sánh nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF giữa nhóm chứng với nhóm sau này tiến triển thành tiền sản giật**

So sánh Chỉ số	Nhóm chứng (n=44) Trung vị (5% - 95%)	Nhóm sau này tiến triển tiền sản giật (n=26) Trung vị (5% - 95%)	P
PIGF (pg/ml)	176,6 (73,6 – 304,3)	75,5 (34,1 – 238,8)	<0,05
sFlt-1 (pg/ml)	1315 (533,7 – 2615)	2272 (937,7 – 6638)	<0,01
sFlt-1/PIGF	7,9 (3,6 – 18,1)	28,4 (13,8 – 164,9)	<0,01

+ Giữa nhóm chứng và nhóm sau này tiến triển thành TSG có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF:

- Nồng độ PIGF của nhóm sau này tiến triển thành TSG thấp hơn nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).

- Nồng độ sFlt-1 của nhóm sau này tiến triển thành TSG cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).

- Tỷ số sFlt-1/PIGF của nhóm sau này tiến triển thành TSG cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.9. So sánh nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF giữa nhóm chứng với nhóm không tiến triển tiền sản giật**

Chi số \ Nhóm	Nhóm chứng (n=44)	Nhóm không tiến triển tiền sản giật (n=118)	p
PIGF (pg/ml)	176,6 (73,5 – 304,3)	153,1 (70,1 – 465,4)	>0,05
sFlt-1 (pg/ml)	1315 (533,7 – 2615,3)	1488 (789,8 – 2695)	>0,05
sFlt-1/PIGF	7,9 (3,6 – 18,1)	9,9 (3,5 – 22,3)	>0,05

- Giữa nhóm chứng và nhóm không tiến triển TSG không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF ( $p > 0,05$ ).

### 3.4. Kết quả định lượng một số chỉ số hóa sinh ở nhóm chứng và nhóm có nguy cơ TSG

**Bảng 3.10. So sánh các chỉ số hóa sinh giữa nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật**

Chi số \ So sánh	Nhóm chứng (n=44)	Nhóm nguy cơ (n=144)	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	76,25 $\pm$ 14,42	88,45 $\pm$ 50,10	>0,05
AST (IU/L/37 <sup>0</sup> C)	17,70 $\pm$ 4,33	20,60 $\pm$ 5,40	<0,01
ALT (IU/L/37 <sup>0</sup> C)	15,98 $\pm$ 4,61	19,02 $\pm$ 5,305	<0,01
A. Uríc ( $\mu\text{mol/L}$ )	204,91 $\pm$ 40,10	215,49 $\pm$ 37,34	<0,05

CRP (mg/dL)	0,23±0,44	0,49±0,93	<0,01
β-HCG (mIU/mL)	29657,40±11877,84	31484,69±11148,95	>0,05

Giữa nhóm chứng và nhóm có nguy cơ TSG thấy:

- Hoạt độ AST, ALT ở nhóm có nguy cơ TSG vẫn nằm trong giới hạn bình thường nhưng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).

- Nồng độ CRP ở nhóm có nguy cơ TSG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,01$ ).

- Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ Creatinin và β-HCG giữa nhóm chứng và nhóm có nguy cơ TSG ( $p > 0,05$ ).

### 3.5. Mối tương quan giữa nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF với một số đặc điểm lâm sàng và chỉ số hóa sinh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật

3.5.1. Mối tương quan giữa nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF với một số đặc điểm lâm sàng ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật

**Bảng 3.11. Hệ số tương quan giữa độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF với một số đặc điểm lâm sàng của thai phụ có nguy cơ tiền sản giật**

Chỉ số \ Đặc điểm	HA tâm thu	HA tâm trương	BMI	Tuổi
<b>PIGF</b>	0,034	-0,046	-0,006	0,024
<b>sFlt-1</b>	-0,013	0,084	0,094	-0,011
<b>sFlt-1/PIGF</b>	-0,003	0,121	0,055	0,009

- Ở thai phụ có nguy cơ TSG, nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF ít liên quan với huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, BMI hay tuổi.

3.5.2. *Mối tương quan giữa nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF với một số chỉ số hóa sinh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật*

**Bảng 3.12. Hệ số tương quan giữa nồng độ PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF với một số chỉ số hóa sinh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật**

Chỉ số \ Chỉ số	Creatinin	AST	ALT	A.Uric	CRP	$\beta$ -HCG
<b>PIGF</b>	0,338	0,107	0,208	0,081	0,124	0,029
<b>sFlt-1</b>	0,096	0,196	0,093	0,124	-0,015	-0,193
<b>sFlt-1/PIGF</b>	-0,216	-0,015	-0,124	0,006	-0,071	-0,152

- Nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF ít có mối tương quan với nồng độ Creatinin, nồng độ CRP, nồng độ Acid Uric, nồng độ  $\beta$ -HCG, hoạt độ ALT, hoạt độ AST.

**3.6. Kết quả đánh giá giá trị nồng độ PIGF, sFlt-1 trong chẩn đoán sớm tiền sản giật**

**Bảng 3.13. Giá trị của PIGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF trong sàng lọc TSG**

Chỉ số \ Giá trị chẩn đoán	PIGF (pg/ml)	sFlt-1 (pg/ml)	sFlt-1/PIGF
<b>Độ nhạy (%)</b>	76,92	84,62	88,46

<b>Độ đặc hiệu (%)</b>	96,10	95,63	97,09
<b>Giá trị dự báo dương tính (%)</b>	71,43	70,97	79,31
<b>Giá trị dự báo âm tính (%)</b>	97,0	98,01	98,52
<b>Giá trị ngưỡng</b>	145	2100	15

Nhìn chung nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF có độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao trong sàng lọc TSG đáp ứng được cho xét nghiệm hóa sinh lâm sàng.

Nếu xét riêng từng chỉ số sẽ thấy PIGF có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp nhất tương ứng với 76,92% và 96,1%. sFlt-1 có độ nhạy cao hơn (84,62%), độ đặc hiệu tương đương PIGF (95,63%).

Khi xem xét tỷ số sFlt-1/PIGF tức là kết hợp giữa hai chỉ số sẽ thấy có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất (88,46% và 97,09%).

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Bàn về một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu**

Đối với nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật, độ tuổi trung bình là 28,03 so với nhóm chứng thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi giữa hai nhóm. Về tỷ lệ xuất hiện protein niệu ở nhóm nguy cơ cao hơn nhóm chứng là đương nhiên bởi khi lựa chọn đối tượng nghiên cứu có những thai phụ mắc một số bệnh nội khoa như HCTH, suy thận, SLE... mà protein niệu dương tính là triệu chứng thường gặp trong những bệnh này.

## **4.2 Bàn về nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF huyết thanh ở thai phụ bình thường**

### *4.2.1. Bàn về việc xác định nồng độ PIGF, sFlt-1 huyết thanh ở thai phụ bình thường theo các giai đoạn tuổi thai của thai kỳ*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ PIGF và sFlt-1 ở thai phụ Việt Nam bình thường tại khu vực Hà nội có xu hướng thay đổi theo tuổi thai tương tự với nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài như Stefan V và cộng sự, Schiettecatte J và cộng sự. Cụ thể nồng độ PIGF tăng dần và đạt đỉnh vào khoảng 3 tháng giữa thai kỳ rồi giảm dần cho đến lúc sinh, còn sFlt-1 khá ổn định cho đến ba tháng giữa thai kỳ song lại tăng dần ở ba tháng cuối thai kỳ cho đến trước khi sinh.

### *4.2.2. So sánh nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF chúng tôi thu được ở thai phụ bình thường với giá trị tham chiếu của hãng Roche.*

Giá trị nồng độ PIGF của chúng tôi cao hơn, trong khi đó nồng độ sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF lại thấp hơn giá trị tham chiếu do hãng Roche (hãng cung cấp thuốc thử và phương pháp định lượng) khuyến cáo. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Chính sự khác biệt này đòi hỏi chúng ta cần xây dựng giá trị tham chiếu về PIGF, sFlt-1 cho thai phụ Việt Nam bình thường qua các giai đoạn tuổi thai trong thai kỳ mà không sử dụng giá trị tham chiếu do hãng cung cấp thuốc thử khuyến cáo. Điều này rất có ý nghĩa trong việc đánh giá xét nghiệm nhằm đưa ra chẩn đoán TSG chính xác.

### *4.2.3. Bàn về độ tin cậy của việc xác định nồng độ PIGF và sFlt-1*



Kết quả định lượng PIGF và sFlt-1 của chúng tôi là đáng tin cậy do chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đánh giá phương pháp xét nghiệm cũng như đảm bảo nghiêm túc việc kiểm tra chất lượng xét nghiệm. Vì vậy, khi trong nước chưa có nghiên cứu nào của các tác giả khác về nồng độ PIGF và sFlt-1 ở thai phụ bình thường, chúng tôi đề nghị tạm thời sử dụng giá trị thu được của nghiên cứu làm giá trị tham chiếu cho thai phụ Việt Nam bình thường đồng thời làm cơ sở tiếp tục xây dựng giá trị tham chiếu chính thức cho thai phụ Việt Nam bình thường.

### **4.3 Bàn về nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF huyết thanh thai phụ có nguy cơ tiền sản giật**

#### *4.3.1. Bàn về nồng độ PIGF, sFlt-1 huyết thanh thai phụ có nguy cơ tiền sản giật*

Kết quả nghiên cứu nồng độ PIGF cho thấy 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 (125,9 pg/mL ở nhóm nguy cơ so với 176,6 pg/mL ở nhóm chứng), sự sai khác này là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ . Ngược lại nồng độ sFlt-1 lại tăng cao so với nhóm chứng (1626 pg/mL ở nhóm nguy cơ so với 1315 pg/mL ở nhóm chứng), sự sai khác này cũng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$ . Cũng những chỉ số nêu trên, nếu xem xét ở nhóm sau này tiến triển thành TSG thì sự thay đổi diễn ra theo chiều hướng tương tự nhưng ở mức độ sâu sắc hơn: Nồng độ PIGF ở nhóm sau này tiến triển thành TSG là 75,49 pg/mL so với 176,6 pg/ml ở

nhóm chứng, nồng độ sFlt-1 ở nhóm sau này tiến triển thành TSG là 2272 pg/mL so với 1315 pg/ml ở nhóm chứng, tỷ số sFlt-1/PIGF ở nhóm sau này tiến triển thành TSG là 28,4 so với 7,9 ở nhóm chứng.

#### 4.3.2. Bàn về tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật

Sự mất cân đối giữa yếu tố phát triển rau thai và thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mạc hòa tan 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/PIGF ở nhóm nguy cơ tăng cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. 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 PIGF lại giảm. Một số tác giả cho rằng tỷ số giữa nồng độ sFlt-1 với nồng độ PIGF có giá trị khá tốt trong dự báo tiền sản giật và thậm chí là xem xét tỷ số sFlt-1/PIGF 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 PIGF và sFlt-1 ở những thai phụ sau này tiến triển thành TSG có đặc điểm: PIGF 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 TSG từ 5-8 tuần, trong khi đó TSG 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 PIGF 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 PIGF hay sFlt-1 sẽ gặp những khó khăn và có thể nhầm lẫn hay bỏ sót những trường hợp

thực sự sẽ tiến triển tiền sản giật về sau. Song nếu xét tỷ số sFlt-1/PIGF 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.

Thực chất việc xem xét tỷ số sFlt-1/PIGF 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.

#### *4.3.3. Bàn về mối liên quan giữa nồng độ PIGF, sFlt-1 với một số đặc điểm lâm sàng và chỉ số hóa sinh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật*

Kết quả nghiên cứu của này chúng tôi cho thấy nồng độ PIGF, sFlt-1 ít liên quan với nồng độ  $\beta$ -HCG, Acid Uric, Creatinin... cũng như BMI, huyết áp hay tuổi ở nhóm thai phụ nguy cơ TSG.

#### **4.4. Bàn về giá trị của nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1 /PIGF trong bệnh lý tiền sản giật**

##### *4.4.1. Giá trị của việc định lượng nồng độ PIGF và sFlt-1 trong chẩn đoán sớm tiền sản giật*

Xem xét các giá trị thu được khi định lượng PIGF và sFlt-1 tại thời điểm 15 – 19 tuần tuổi thai của 26 thai phụ sau này tiến triển thành TSG. Tại thời điểm lấy máu ở 15 -19 tuần thai các thai phụ sau này tiến triển thành TSG đều có nồng độ PIGF thấp và sFlt-1 cũng như tỷ số sFlt-1/PIGF cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

Như vậy bằng việc định lượng PIGF, sFlt-1 ở 15 -19 tuần tuổi thai, khi chưa xuất hiện triệu chứng TSG, chúng ta đã có thể nhận thấy sự thay đổi nồng độ của PIGF, sFlt-1 đặc trưng cho thai phụ mắc

TSG. Đó là: Nồng độ PIGF giảm, nồng độ sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PIGF tăng. Do vậy, tại thời điểm 15 -19 tuần tuổi thai đã có thể chẩn đoán sớm được những thai phụ sau này tiến triển thành TSG.

#### *4.4.2. Bàn về độ nhạy và độ đặc hiệu của nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF trong chẩn đoán sớm tiền sản giật*

Để đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF trong chẩn đoán sớm TSG, chúng tôi đã tiến hành vẽ đồ thị ROC và tính diện tích dưới đường cong AUC để xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của chúng. Kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu của tỷ số sFlt-1/PIGF của chúng tôi là 88,46 % và 97,09 %, đáp ứng được yêu cầu cho xét nghiệm trên lâm sàng.

## **KẾT LUẬN**

Nghiên cứu nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF huyết thanh ở 194 thai phụ bình thường và 144 thai phụ có nguy cơ tiền sản giật chúng tôi rút ra những kết luận sau đây:

1. Nồng độ PIGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF ở thai phụ bình thường thay đổi theo các giai đoạn tuổi thai của thai kỳ. Trong thai kỳ bình thường, nồng độ PIGF tăng dần và đạt đỉnh ở 24-28 tuần tuổi thai sau đó giảm dần cho đến trước lúc sinh. Trong khi đó nồng độ sFlt-1 liên tục tăng dần và đạt đỉnh ở trước lúc sinh.

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. Trong đó,

PIGF cao hơn, trái lại sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PIGF thấp hơn giá trị tham chiếu của hãng Roche ( $p < 0,05$ ).

2. Trong nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật và nhóm thai phụ tiến triển thành tiền sản giật: nồng độ PIGF giảm, nồng độ sFlt-1 và đặc biệt tỷ số sFlt-1/PIGF tăng cao so với nồng độ và tỷ số những yếu tố này ở thai phụ bình thường có tuổi thai tương ứng ( $p < 0,05$ ). Sự thay đổi này diễn ra trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng của tiền sản giật.

Nồng độ PIGF, sFlt-1 ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật ít liên quan với các chỉ số hóa sinh cũng như một vài đặc điểm lâm sàng khác.

3. Nồng độ PIGF, sFlt-1 và đặc biệt là tỷ số sFlt-1/PIGF có thể giúp chẩn đoán sớm tiền sản giật từ trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng với độ nhạy, độ đặc hiệu của tỷ số sFlt-1/PIGF tương ứng là 88,46% và 97,09%.

## KIẾN NGHỊ

PIGF và sFlt-1 là những chỉ số hóa sinh mới, lần đầu tiên được nghiên cứu ở Việt Nam. Tuy nhiên nghiên cứu với số mẫu còn ít cần được nghiên cứu với số mẫu lớn hơn để có thể xác định được giá trị tham chiếu cho thai phụ Việt Nam và nghiên cứu sâu hơn về ý nghĩa chẩn đoán phân biệt tiền sản giật trong trường hợp triệu chứng tiền sản giật bị che lấp bởi triệu chứng lâm sàng của bệnh nội khoa

mà thai phụ mắc trước khi có thai góp phần làm giảm một trong những tai biến sản khoa nghiêm trọng, nhất là trong giai đoạn hiện nay vấn đề quản lý tiền sản giật được cho là “thời đại quản lý tiền sản giật bằng các chất tạo mạch”, đồng thời cũng đóng góp một phần nhỏ vào sự phát triển của chuyên ngành Hóa sinh sản phụ khoa.

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING    MINISTRY OF HEALTH  
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

**NGUYỄN CHÍNH NGHĨA**

**RESEARCH PLACENTAL GROWTH FACTOR (PIGF)  
AND SOLUBLE FMS LIKE TYROSINE KINASE 1 (sFlt-1)  
IN THE SERUM OF WOMEN PREGNANT NORMAL AND  
WOMEN PREGNANT AT RISK FOR PRE-ECLAMPSIA**

**Specialization: Medical Biochemistry**

**Code: 62 72 01 12**

**SUMMARY DOCTORAL THESIS OF MEDICINE**

**HÀ NỘI – 2014**

**The thesis was completed at:  
HANOI MEDICAL UNIVERSITY.**

The scientific guidance:

1. Assoc Prof, PhD. Pham Thien Ngoc
2. Assoc Prof, PhD Nguyen Quoc Tuan

Reviewers 1: .....

.....

Reviewers 2 .....

.....

Reviewers 3 .....

.....

The thesis will be put before the Board to protect thesis School Meeting at: Hall thesis - Hanoi Medical University. Number 1, Ton That Tung - Dong Da - Ha Noi.  
Days... months... 2013.

Can find thesis at the library:

- Library National.
- Library Hanoi Medical University.
- Library the information Central Health.



## **LIST OF STUDY**

### **DISCLOSURE OF THE AUTHOR HAS RELATED TO THE THESIS**

- 1. Nguyen Chinh Nghia, Pham Thien Ngoc, Nguyen Quoc Tuan** (2011) Research the concentrations placenta growth factor (PIGF) and soluble FMS like tyrosin kinase 1 (sFlt-1) in the serum of pregnant women at risk of pre-eclampsia. (Vietnam Medicine No 384, 8/2011, pp. 99-104).
- 2. Nguyen Chinh Nghia, Pham Thien Ngoc, Nguyen Quoc Tuan** (2011) Research the concentrations of placenta growth factor (PIGF) and soluble FMS like tyrosin kinase 1 (sFlt-1) in the serum of normal pregnant women. (Medical Practice No. 12/2011 pp 16-19).

## ABBREVIATIONS IN THE THESIS

AT1	Auto antibodies against the angiotensin II type 1
AST	Aspartate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reactive protein
ADMA	Asymmetric Dimethylarginin
ECLIA	Electro Chemiluminescence Immunoassay
HELLP	Hemolyse Elevated Liver enzyme Low Platelets
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
LDH	Lactate Dehydrogenase
PIGF	Placental Growth Factor
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PP-13	Placental protein 13
sFlt-1	Soluble fms like tyrosin kinase-1
SGA	Small for Gestational Age
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
TGF - $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## 2. Urgency of topics

Pre-eclampsia is a serious disease in pregnancy, usually occurs in the third trimester of pregnancy, the cause of the disease remains unknown. Hypertension, proteinuria and edema is the main symptom of the disease. Pre-eclampsia is a cause of many obstetric complications such as preterm birth, stillbirth, premature peeling vegetables... especially eclampsia can be fatal for both pregnant women and fetuses. We can say, preeclampsia affected not only pregnant women but also to the negative impact on the fetus (malnutrition, chronic hypoxia...).

The incidence of preeclampsia vary by region of the world. In Vietnam, the incidence of pre-eclampsia approximately 5-10% of pregnant women. Even in developed countries like the United States the incidence is approximately 5-6%, in the UK the rate of preeclampsia in approximately 5-8%... This shows that even though the control good and high level of control, but pre-eclampsia is still a risk for pregnant women and can occur in any country, whether developing countries have high life or poor, developing countries. Pre-eclampsia has been known for centuries prior but to diagnosis, so far mainly based on the classical symptoms such as hypertension, proteinuria positive and edema. However, this diagnostic method has some drawbacks: only diagnose preeclampsia early in the 20th week of pregnancy when clinical symptoms appear, is ambiguous in the case of pre-eclampsia have incomplete or symptoms of preeclampsia occurs in pregnant women with disease before getting pregnant with symptoms similar to preeclampsia. Recently, many studies have shown that placental growth

factor (PIGF) and soluble Fms - like tyrosine kinase 1 (sFlt - 1) there is a change concentration in the blood of pregnant women with pre-eclampsia in which PIGF concentrations decreased, whereas sFlt-1 levels increased compared with normal pregnant women with gestation respectively. In particular, the concentrations changes take place quite early at about 12 weeks of pregnancy, so it can use the index to the early diagnosis of preeclampsia before clinical symptoms appear and differential diagnosis of pre-eclampsia in the case above is ambiguous. In addition, PIGF and sFlt-1 are thought to be biomarkers for diseases such as cancer, cardiovascular disease. Overseas there have been many studies of American authors, Japanese, Korean... indicate that the reduced levels of PIGF and increased levels of sFlt-1 leads to an increase in the ratio sFlt-1/PIGF involving pregnant women with preeclampsia. These studies show that could use a change of the concentration of PIGF, sFlt-1 and especially ratio sFlt-1/PIGF to early diagnosis of preeclampsia before the onset of clinical symptoms with a sensitivity and relatively high specificity. According to research by Ohkuchi et al, the sensitivity and specificity of sFlt-1/PIGF ratio in the early diagnosis of pre-eclampsia, respectively 97% and 95%. In Vietnam, the study of this problem is almost vacant. With the desire to learn more about the value of testing PIGF, sFlt-1 in the field of obstetric can help clinicians add a method for early diagnosis, monitoring and prognosis of preeclampsia, in order to minimize the cases of preeclampsia and its negative impact to fetus and pregnant

women during pregnancy contribute to improving quality of life, we conducted research topics:

"Research placental growth factor (PIGF) and soluble Fms - like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) in the serum of pregnant women normal and pregnant women at risk of pre-eclampsia"

With the following objectives:

1. *Determining the concentration of PIGF, sFlt-1 in serum and sFlt-1 / PIGF ratio in normal pregnant women according to the stage of pregnancy.*
2. *Survey concentrations of PIGF, sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio in serum of pregnant women at risk of preeclampsia gestational age 15-19 weeks.*
3. *Evaluate the value of PIGF concentrations, sFlt-1 and serum sFlt-1/PIGF ratio in the early diagnosis of pre-eclampsia*

## **2. Contributions new threads**

The first project in the country concentrations studied PIGF, sFlt - 1 and especially sFlt-1/PIGF ratio at normal pregnant women and pregnant women at risk of preeclampsia and have obtained some positive results.

This is the first study changes in the concentration of PIGF, sFlt - 1 as well as the concentration ratio sFlt-1/PIGF related to preeclampsia. In this study, for the first time quantitative techniques PIGF, sFlt - 1 by sandwich immunoassay using electrochemical luminescence technology is applied. The results obtained in this study help clinicians be more a method of early diagnosis of preeclampsia modern and reliable. This

method will probably replace diagnostic methods currently preeclampsia based on symptoms such as hypertension, proteinuria positive, edema. This method is relatively late diagnosis of preeclampsia and confusion in some cases

### **3. Layout thesis:**

106 page thesis include: Introduction (3 pages), Chapter 1: Overview (34 pages), chapter 2: Subjects and Methods (15 pages), Chapter 3: Research results (24 pages), chapter 4: Discussion (28 pages), and conclusions (1 page). Recommendations (1 page). In thesis: 22 tables, 6 charts, Figure 5. Thesis has 116 references, including 4 Vietnamese, English 112.

## **Chapter 1: OVERVIEW**

### **1.1. Overview of pre-eclampsia**

*1.1.1. The situation of pre-eclampsia in the world and in Vietnam*

*1.1.2. Definition:*

Pre-eclampsia is a disease state caused by pregnancy, common in the third trimester of pregnancy consists of three main symptoms: hypertension, proteinuria positive and consistent.

*1.1.3. Causes and pathophysiology*

*1.1.3.1. The cause and pathogenesis*

*1.1.3.2. The risk factors for pre-eclampsia*

+ Age of women: women  $\geq 40$  years of age, the risk of preeclampsia increased to 2 times the risk of preeclampsia increased 30% per year when women after age 34.

+ The number of births to women: Pregnant women giving birth for the first time have increased 3 times risk of preeclampsia compared with women 2nd birth onwards.

+ Pregnant women with a history of preeclampsia itself: Pregnant women with preeclampsia in a previous pregnancy, then in future pregnancies at risk for preeclampsia increased 7 times.

+ Women with a family history of pre-eclampsia: the risk of preeclampsia in pregnant women's family 3 times higher than normal.

+ Multiple pregnancy: pregnant women pregnant with twins, the risk of preeclampsia increased 3 times. If three pregnancies, the risk of preeclampsia increased 3 times compared with twin pregnancies.

+ Certain diseases before pregnancy

- Patients with diabetes or gestational diabetes: risk of preeclampsia increased 4 times.

- Chronic hypertension and hypertensive disorders of pregnancy. Chronic hypertension: there is an increased risk of preeclampsia, but the level has not been clearly defined. Women with diastolic blood pressure before 20 weeks of pregnancy to about  $\geq 100$  mmHg easy progression to pre-eclampsia.

The risk of preeclampsia pregnancy hypertension is 15-26%. If hypertension occurs in 36th week of pregnancy, the risk of subsequent preeclampsia only 10%.

- Pregnant women with kidney disease: The incidence of preeclampsia is higher than women without kidney disease about 2-3 times.

- Pregnant women with autoimmune diseases: the risk of pre-eclampsia can be increased several times normal.

- Antiphospholipid syndrome, the risk of preeclampsia increased by about 4 times.

- + Distance between pregnancies: If  $\geq 10$  years, the risk of preeclampsia like women giving birth for the first time. The risk of preeclampsia increased 1,12 times for each year between pregnancies.

- + Body mass index

BMI > 35 before pregnancy, the risk of preeclampsia than 4 times higher than women with BMI 19-27. Pregnant women with a BMI > 35 pregnancy also risk of preeclampsia similar. BMI  $\geq 30$  is the threshold for risk of pre-eclampsia.

*1.1.4. Clinical symptoms and laboratory*

*1.1.5. Clinical*

*1.1.7. Diagnosis*

*1.1.8. Treatment*

*1.1.9. Complications of pre-eclampsia*

## **1.2. HELLP syndrome (Hemolyse Elevated Liver enzymes Low platelets)**

*1.2.1. Definition:* HELLP syndrome is a severe variant of preeclampsia include hemolytic symptoms, impaired liver function, thrombocytopenia.

This is a dangerous condition for both mother and fetus. HELLP syndrome accounts for about 0.5 - 0,9% of pregnant women and about 10 -20% of cases of severe preeclampsia.



*1.2.2. Pathogenesis*

*1.2.3. Diagnostic criteria and classification*

*1.2.6. Prognosis*

*1.2.7. Treatment*

### **1.3. Overview of PIGF and sFlt-1**

PIGF is a placenta growth factor plays an important role in creating new blood vessels placenta. sFlt-1 is a Soluble fms like tyrosin kinase-1, whose role against creating new blood vessels.

In normal pregnant women PIGF and sFlt-1 altered the levels in stages of pregnancy. In women with preeclampsia have reduced levels of PIGF, whereas sFlt-1 levels increased compared with normal pregnant women with gestation respectively. Especially this concentration changes occur quite early before the onset of clinical symptoms of pre-eclampsia. can therefore consider changing concentrations of these substances and particularly sFlt-1/PIGF ratio to early diagnosis of preeclampsia can from 3 months between pregnancies instead of current diagnostic methods only can be diagnosed as early preeclampsia at 20 weeks gestation.

In addition, PIGF, sFlt-1 is also being studied as biomarkers in a number of areas such as cardiovascular, cancer...

*1.3.1. Structure, origin and function of PIGF and sFlt-1*

*1.3.2. Association between PIGF, sFlt-1 with pre-eclampsia*

*1.3.3. Changing levels of PIGF and sFlt-1 during pregnancy in normal pregnant women and women with pre-eclampsia*

*1.3.4. Role of PIGF, sFlt-1 in the pathogenesis of preeclampsia*

## **Chapter 2: SUBJECTS AND METHODS**

### **2.1. Study subjects: Includes 2 groups after**

1. Group of normal pregnant women.

## 2. Group pregnant women at risk of pre-eclampsia

### 2.1.1. *Standard sampling*

#### 2.1.1.1. *Group of normal pregnant women*

Healthy pregnant women do not have symptoms severe morning sickness, no edema, no hypertension, proteinuria negative and no history and risk factors for pre-eclampsia. Divided into 6 groups of gestational age: 15 -19 weeks, 20 -23 week, 24 -28 weeks, 29-33 weeks, 34-37 weeks and over 37 weeks until birth.

#### 2.1.1.2. *Group pregnant women at risk of pre-eclampsia*

Include pregnant women with gestational age of 15 -19 week and there is one of the risk factor for preeclampsia, such as:

- Pregnancy While older(> 35 years), Multiple pregnancy, first pregnancy.
- There is a history of poisoning pregnancy, pre-eclampsia or eclampsia.
- History of premature peeling vegetables, history of stillbirth, poor fetal development in the womb.
- Certain diseases such as system lupus erythematosus, diabetes mellitus, renal failure, nephrotic syndrome...

Group of normal pregnant women with gestational age 15-19 weeks were selected as controls.

#### 2.1.2. *Exclusion criteria:*

Women pregnant with medical conditions: heart disease, cancer or women pregnant quit the study.

## **2.2. Sample size**

Group of normal pregnant women: 194 women with normal pregnancies divided into 6 age groups as described above.

Group pregnant women at risk of pre-eclampsia: 144 pregnant women at risk of preeclampsia gestational age 15-19 weeks

### **2.3. Methods and research techniques**

#### *2.3.1. Study design*

Descriptive cross-sectional combined with patient monitoring.

#### *2.3.3. These indicators need to be identified in the study*

+ Clinical indicators: maternal age and fetal age. Height, weight, blood pressure in pregnant women.

+ Biochemical Indicators: PIGF, sFlt-1,  $\beta$ -HCG, AST, ALT, uric acid, creatinine, hs-CRP. proteinuria.

#### *2.3.4. The technique used in the study:*

Electrochemical luminescence, immune turbidity measurements, enzyme kinetics, measured reflection.

#### *2.4. Time and place of study*

The study was conducted at the Department of Biochemistry at Bach Mai Hospital from 4/2010 to 9/2012.

### **2.6. Methods of data analysis**

The data collected is handled in accordance with the Medicine statistical algorithm on the computer using the software program STATA 10.0. The chi-squared test, comparing statistically significant when  $p \leq 0.05$ .

### **2.7. Ethical aspects of research**

### Chapter 3: RESEARCH RESULTS

#### 3.1. Some characteristics of the study subjects

##### 3.1.1. Clinical characteristics of the study subjects

**Table 3.1. Comparison of clinical characteristics between the group control and groups at risk of pre-eclampsia**

Characteristics	Control (n=44)	Group risk (n=144)	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Age (year)	27,95 ± 3,55	28,03 ± 5,14	>0,05
BMI	20,78 ± 1,92	22,01 ± 2,87	<0,01
Systolic blood pressure (mmHg)	102,39 ± 9,45	113,99 ± 14,06	<0,01
Diastolic blood pressure (mmHg)	62,23 ± 6,03	68,87 ± 9,61	<0,01

Between the control group and the no risk group differences in age ( $p > 0.05$ ).

- BMI of high-risk groups than the control group ( $p < 0.01$ ).
- Systolic blood pressure of the high-risk group than the control group ( $p < 0.01$ ).
- Systolic blood pressure of the high-risk group than the control group ( $p < 0.01$ ).

##### 3.1.2. Subclinical characteristics of the study subjects

**Table 3.2. The percentage of positive proteinuria in the control group and the group risk of pre-eclampsia**

Proteinuria	Control (n=44)		Group risk(n=144)	
	n	%	n	%
Positive (>0)	0	0	35	24,3

Negative (=0)	44	100	109	75,7
p	<0,01			

There are clear differences statistically significant incidence of proteinuria between the two groups ( $p < 0.01$ ).

### 3.2. The results quantify the concentration of PIGF, sFlt-1 ratio in normal pregnant women sFlt-1/PIGF

*Table 3.3. The concentration of PIGF, sFlt-1, the ratio of the group sFlt-1/PIGF normal pregnant women*

Index Gestational age (weeks)	PIGF (pg/ml) Median (5%-95%)	sFlt-1(pg/ml) Median (5%-95%)	sFlt-1/PIGF Median (5%-95%)
<b>15-19</b> (n=44)	176,6 (73,6 – 304,3)	1315 (533,7 – 2615)	7,9 (3,6 – 18,1)
<b>20-23</b> (n=30)	350,7 (133,8 – 591,7)	1511 (660,7 – 2776)	4,4 (2,2 – 10,5)
<b>24-28</b> (n=30)	644,2 (184,9 – 1690)	1425 (576,6 – 3044)	2,5 (0,8 – 7,5)
<b>29-33</b> (n=30)	602,5 (106,7 – 1216)	2110 (627 – 5962)	3,0 (0,7 – 48,5)
<b>34-37</b> (n=30)	313,5 (100,6 – 944,8)	2296 (804,5 – 6648)	5,8 (1,1 – 60,6)
<b>&gt;37</b> (n=30)	245,9 (103 – 711)	2427 (1450 – 6987)	9,1 (2,6 – 53,3)
<b>p</b>	<0,01	<0,01	<0,01

The concentration of PIGF, sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratios are variable according to gestational age. Between the period of gestation PIGF concentrations, sFlt-1 and the ratio sFlt-1/PIGF significant difference ( $p < 0.01$ ).

- In normal pregnant women PIGF levels increased, peaking at 24-28 weeks and then tapered; sFlt-1 concentrations increased continuously during pregnancy from 15 to 37 weeks; ratio of sFlt-1 / PIGF reduced variability, reaching the lowest values at 24-28 weeks, and then increased gradually to before birth.

**Table 3.4. Compare pregnancies often PIGF concentrations of authors with reference values Roche**

Gestational age (weeks)	PIGF author		PIGF Roche		p
	concentration (pg/mL)	n	concentration (pg/mL)	n	
15-19	176	44	135	44	<0,05
20-23	350	30	265	82	<0,05
24-28	644	30	412	98	<0,05
29-33	602	30	439	105	<0,05
34-36	313	30	232	78	<0,05
>37	245	30	161	77	<0,05

PIGF concentrations in normal pregnant women in our study higher PIGF levels recommended by Roche applied to normal pregnant women. This difference is statistically significant with  $p < 0.05$  level.



**Table 3.5. Compare sFlt-1 levels are usually groups of authors pregnant with reference values Roche**

Gestational age (weeks)	sFlt-1 author		sFlt-1 Roche		p
	Concentration (pg/mL)	n	concentration (pg/mL)	n	
15-19	1315	44	1459	44	>0,05
20-23	1511	30	1578	82	>0,05
24-28	1425	30	1449	98	>0,05
29-33	2110	30	1934	105	>0,05
34-37	2427	30	2972	78	<0,05
>37	2296	30	4400	77	<0,05

sFlt-1 concentrations in normal pregnant women in our study lower levels of sFlt-1 recommended by Roche applied to normal pregnant women, especially in late pregnancy. This difference is statistically significant with  $p < 0.05$  level.

**Table 3.6. Compare sFlt-1/PlGF concentration ratio of the author pregnancies usually with reference values Roche**

Gestational age (weeks)	sFlt-1/PlGF author		sFlt-1/PlGF Roche		p
	sFlt-1/PlGF	n	sFlt-1/PlGF	n	
15-19	7,9	44	12,6	44	<0,05
20-23	4,4	30	6,09	82	<0,05
24-28	2,5	30	3,8	98	>0,05
29-33	3,0	30	4,03	105	>0,05
34-37	5,8	30	13,3	78	<0,05
>37	9,1	30	26,2	77	<0,05

sFlt-1/PlGF ratio in normal pregnant women in our study is lower than sFlt-1/PlGF ratio recommended by Roche applied to normal pregnant

women at some stage of pregnancy. This difference is statistically significant with  $p < 0.05$  level.

### 3.3. The results quantify the concentration of PIGF, sFlt-1, sFlt-1/PIGF ratio in the control group and groups at risk of pre-eclampsia

*Table 3.7. Compare PIGF concentrations, sFlt-1, sFlt-1/PIGF ratio between normal pregnancy and preeclampsia risk*

Index \ compare	Control (n=44) median (5% - 95%)	Group risk(n=144) median (5% - 95%)	p
PIGF (pg/ml)	176,6 (73,6 – 304,3)	125,9 (58,42 -425,33)	<0,05
sFlt-1 (pg/ml)	1315 (533,7 – 2615)	1626 (803,9 – 3931)	<0,01
sFlt-1/PIGF	7,9 (3,6 – 18,1)	12,8 (3,7 – 39,4)	<0,01

Between the control group and risk group differences were statistically significant concentrations of PIGF, sFlt-1 and the ratio sFlt-1/PIGF:

- The concentration of PIGF in groups at risk for pre-eclampsia is lower than the control group ( $p < 0.05$ ).

- The concentration of sFlt-1 in preeclampsia risk group increased more muscle control group ( $p < 0.01$ ).

- The ratio of the concentration of sFlt-1/PIGF in groups at risk for pre-eclampsia also increased compared with the control group ( $p < 0.01$ )

#### 3.3.1. Compare PIGF concentrations, sFlt-1, sFlt-1/PIGF ratio of the control group with the group later evolved into a group of pre-eclampsia and pre-eclampsia progresses

In the group of 144 pregnant women at risk of pre-eclampsia, gestational track to end that 26 pregnant women with pre-eclampsia

appeared (later called the group progress to pre-eclampsia). 118 women remaining at risk groups until late pregnancy does not appear preeclampsia (no progressive group known as preeclampsia).

**Table 3.8. Compare PIGF concentrations, sFlt-1, sFlt-1/PIGF ratio between the control group with the group later evolved into pre-eclampsia**

Compare Index	Control (n=44) median (5% - 95%)	Group later evolved into pre-eclampsia (n=26) median (5% - 95%)	p
PIGF (pg/ml)	176,6 (73,6 – 304,3)	75,5 (34,1 – 238,8)	< 0,05
sFlt-1 (pg/ml)	1315 (533,7 – 2615)	2272 (937,7 – 6638)	< 0,01
sFlt-1/PIGF	7,9 (3,6 – 18,1)	28,4 (13,8 – 164,9)	< 0,01

+ Between the control group and the group later evolved into preeclampsia differ markedly nhia statistics mean concentration of PIGF, sFlt-1 ratio sFlt-1/PIGF:

- The concentration of PIGF group later evolved into lower preeclampsia control group ( $p < 0.01$ ).

- Concentrations of sFlt-1 group later evolved into higher preeclampsia control group ( $p < 0.01$ ).

- SFlt-1/PIGF ratio of the latter group pre-eclampsia progresses to higher control group ( $p < 0.01$ ).

**Table 3.9. Compare PIGF concentrations, sFlt-1, sFlt-1/PIGF ratio between the control group with no progression of preeclampsia**

Group Index	Controls (n=44)	group no preeclampsia progression (n=118)	p
PIGF (pg/ml)	176,6 (73,5 – 304,3)	153,1 (70,1 – 465,4)	>0,05
sFlt-1 (pg/ml)	1315 (533,7 – 2615,3)	1488 (789,8 – 2695)	>0,05
sFlt-1/PIGF	7,9 (3,6 – 18,1)	9,9 (3,5 – 22,3)	>0,05

Between the control group and the group no preeclampsia progressed no significant difference in the concentration of PIGF statistics, sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio ( $p > 0.05$ ).

### 3.4. Results of quantitative biochemical indicators in the control group and the group at risk for pre-eclampsia

**Table 3.10. Comparison of biochemical indices between the control group and the group at risk for pre-eclampsia**

compare Index	Control (n=44)	Group risk(n=144)	p
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	76,25 $\pm$ 14,42	88,45 $\pm$ 50,10	>0,05
AST (IU/L/37 <sup>0</sup> C)	17,70 $\pm$ 4,33	20,60 $\pm$ 5,40	<0,01
ALT (IU/L/37 <sup>0</sup> C)	15,98 $\pm$ 4,61	19,02 $\pm$ 5,305	<0,01
A. Uríc ( $\mu\text{mol/L}$ )	204,91 $\pm$ 40,10	215,49 $\pm$ 37,34	<0,05
CRP (mg/dL)	0,23 $\pm$ 0,44	0,49 $\pm$ 0,93	<0,01

$\beta$ -HCG (mIU/mL)	29657,40 $\pm$ 11877,84	31484,69 $\pm$ 11148,95	>0,05
-----------------------	-------------------------	-------------------------	-------

Between the control group and the group with preeclampsia risk that:

- Activity of AST, ALT at risk groups preeclampsia remains in the normal range but higher statistical significance compared with the control group ( $p < 0.01$ ).

- The concentration of CRP in risk groups preeclampsia have higher statistical significance compared with the control group ( $p < 0.01$ ).

- There was no significant difference statistically creatinine concentration and  $\beta$ -HCG between the control group and groups at risk of pre-eclampsia ( $p > 0.05$ ).

### **3.5. Correlations between Productivity PIGF concentrations, sFlt-1 ratio sFlt-1/PIGF with some clinical features and biochemical indices in pregnant women at risk of pre-eclampsia**

*3.5.1. Correlations between Productivity PIGF concentrations, sFlt-1 ratio sFlt-1/PIGF with some clinical characteristics in pregnant women at risk of pre-eclampsia*

**Table 3:11. The correlation coefficient between the PIGF, sFlt-1 ratio sFlt-1/PIGF with some clinical characteristics of pregnant women at risk of pre-eclampsia**

Characteristics Index	Systolic blood pressure	Diastolic blood pressure	<b>BMI</b>	<b>Age</b>
<b>PIGF</b>	0,034	-0,046	-0,006	0,024
<b>sFlt-1</b>	-0,013	0,084	0,094	-0,011
<b>sFlt-1/PIGF</b>	-0,003	0,121	0,055	0,009

In pregnant women at risk of preeclampsia, levels of PIGF, sFlt-1 ratio sFlt-1/PIGF less concerned with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, BMI, or age.

3.5.2. *The correlation between the concentration of PIGF, sFlt-1 ratio sFlt-1/PIGF some biochemical indices in pregnant women at risk of pre-eclampsia*

**Table 3:12. The correlation coefficient between the concentration of PIGF, sFlt-1 ratio sFlt-1/PIGF some biochemical indices in pregnant women at risk of pre-eclampsia**

<b>Index</b> <b>Index</b>	<b>Creatinin</b>	<b>AST</b>	<b>ALT</b>	<b>A.Uric</b>	<b>CRP</b>	<b><math>\beta</math>-HCG</b>
<b>PIGF</b>	0,338	0,107	0,208	0,081	0,124	0,029
<b>sFlt-1</b>	0,096	0,196	0,093	0,124	-0,015	-0,193
<b>sFlt-1/PIGF</b>	-0,216	-0,015	-0,124	0,006	-0,071	-0,152

The concentration of PIGF, sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio less correlated with creatinine levels, CRP levels, uric acid,  $\beta$ -HCG levels, the activity of ALT, AST activity.

### 3.6. Evaluation results PIGF concentration values, sFlt-1 in the early diagnosis of pre-eclampsia

**Table 3:13. The value of PIGF, sFlt-1 ratio sFlt-1/PIGF in pre-eclampsia screening**

<b>Index</b> Diagnostic value	<b>PIGF</b> <b>(pg/ml)</b>	<b>sFlt-1</b> <b>(pg/ml)</b>	<b>sFlt-1/PIGF</b>
sensitivity (%)	76,92	84,62	88,46
Specificity (%)	96,10	95,63	97,09

The positive predictive value (%)	71,43	70,97	79,31
Negative predictive value (%)	97,0	98,01	98,52
Threshold value	145	2100	15

Overall levels of PIGF, sFlt-1 and the ratio sFlt-1/PIGF sensitivity and high specificity in screening preeclampsia meet the clinical biochemistry laboratory.

Considering individual indicators will show PIGF sensitivity and low specificity corresponding to 76.92% and 96.1%. sFlt-1 has a higher sensitivity (84.62%), a specificity of PIGF equivalent (95.63%).

When considering sFlt-1/PIGF ie the ratio between the two measures combined would show sensitivity and high specificity (88.46% and 97.09%).

## **Chapter 4: DISCUSSION**

### **4.1. Discuss some of the characteristics of the study group**

For women at risk of preeclampsia, the average age was 28.03 compared with the control group showed no significant difference statistically between the two age groups. On the incidence of urinary protein in high-risk groups than the control group when granted by the choice of research subjects for women with a medical disorder such as nephrotic syndrome, renal failure, SLE... that positive proteinuria is a common symptom of this disease.

### **4.2 Discussion of PIGF concentrations, sFlt-1 and serum sFlt-1/PIGF ratio in normal pregnant women**

*4.2.1. Discuss the determination of the concentration of PIGF, sFlt-1 in the serum of normal pregnant women according to the stage of gestation of pregnancy*

The results of our study showed that the concentrations of PIGF and sFlt-1 in normal pregnant women in Vietnam Hanoi area tends to

vary with gestational age similar to the study of a number of foreign authors such as Stefan V et al, Schiettecatte J et al. Specifically PIGF levels increased gradually and reached top at about 3 months between and then gradually reduce its until birth, sFlt-1 was relatively stable until its middle three months of pregnancy but increased gradually in the last three months of pregnancy to prior to birth.

*4.2.2. Compare concentrations PIGF, sFlt-1, and the ratio sFlt-1/PIGF we obtained in pregnant women normal with reference values of Roche.*

Concentrations PIGF we obtained levels higher, whereas sFlt-1 levels and ratios sFlt-1/PIGF lower than reference value by Roche (reagent vendor and quantitative methods) recommends. This difference is statistically significant ( $p < 0.05$ ). The difference this requires that we need to build a reference value of PIGF, sFlt-1 for women pregnancy normal Vietnam without using reference values provided by the company reagent recommendations. This is significant in the evaluation of tests to diagnoses pre-eclampsia

*4.2.3. Discussing the reliability of the determination of the concentration of PIGF and sFlt-1*

Quantitative results PIGF and sFlt-1 our is trusted because we have conducted a study evaluating testing methods as well as ensuring strictly quality control tests. So, when in country no studies of other authors about PIGF and sFlt-1 in normal pregnant women, we suggest using values obtained of research do reference value temporary for normal pregnant women Vietnam and as a basis to continue building official reference values for normal pregnant women Vietnam.

### **4.3 Discussion of PIGF concentrations, sFlt - 1 serum and ratio sFlt-1/PIGF at pregnant women at risk of pre-eclampsia**

*4.3.1. Discussing the concentration of PIGF, sFlt - 1 in serum of pregnant women at risk of pre-eclampsia*



The study results showed that PIGF concentration difference was statistically significant for PIGF levels between the control group and risk group. At -risk groups PIGF levels significantly decreased compared with controls ( 125.9 pg / mL in group risk versus 176.6 pg / mL in the control group ), this difference is statistically significant with  $p < 0.05$ . Conversely concentrations sFlt - 1 higher than the control group ( 1626 pg / mL in risk group versus 1315 pg / mL in the control group ), difference also was statistically significant with  $p < 0.05$  level. Also the indicators mentioned above, if considered in latter group evolved into pre-eclampsia, the change occurs in the same direction but at a deeper level : PIGF levels in the latter group evolved into pre-eclampsia is 75.49 pg / mL versus 176.6 pg / ml in the control group, sFlt - 1 levels in the latter group evolved into pre-eclampsia is 2272 pg / mL compared with 1315 pg / ml in the control group, sFlt-1/PIGF ratio in the latter group evolved into pre-eclampsia is 28.4 compared with 7.9 in the control group.

#### *4.3.2. Discuss sFlt-1/PIGF ratio in pregnant women at risk of pre-eclampsia*

The imbalance between placental growth factor and its receptor expressed through ratio between these two factors. The results of our study showed sFlt-1/PIGF ratio in high- risk groups increased significantly compared with the control group. This ratio increases in risk groups is of course because sFlt - 1 levels in blood in this group increased while decreased levels of PIGF. Some authors suggest the ratio sFlt-1/PIGF have value pretty good in prediction of preeclampsia and is even review sFlt-1/PIGF ratio is more important considering the value of each factor. This, according to our is perfectly reasonable because we know the concentration changes sFlt-1 and PIGF in women with later evolved into preeclampsia is characterized by: PIGF levels change quite early at about 12 weeks of pregnancy whereas sFlt-1

concentrations changed later. The change in concentrations of sFlt-1 is only really clear before the onset of preeclampsia from 5-8 weeks, whereas preeclampsia symptoms usually appear early in the 20th week of pregnancy and occurs mostly around > 30 weeks pregnancy. Therefore, when evaluating test results in pregnant women, especially in low gestational age levels separately considering each factor will see PIGF has changed, but the concentrations of sFlt - 1 also not change or not change obviously. At this point, considering separately the concentrations of sFlt - 1 and PIGF will encounter difficulties and possible confusion or omission of the case will actually evolve preeclampsia later. But considering the ratio sFlt-1/PIGF have seen this ratio can change significantly and the review, making diagnosis easier and more accurate.

Indeed considering sFlt-1/PIGF ratio is considered a combination of two factor and this gives us the information more accurate and reliable

*4.3.3. Discussing the relationship between the concentration of PIGF, sFlt-1 with a number of clinical features and biochemical indices in pregnant women at risk of pre-eclampsia*

The results of this study we showed that the concentration of PIGF, sFlt-1 are associated with less  $\beta$ -HCG levels, uric acid, creatinine... as well as BMI, blood pressure and age in women at risk for preeclampsia.

#### **4.4. Discussing the value of the concentrations of PIGF, sFlt - 1 and ratio sFlt - 1/PIGF in pathology preeclampsia**

*4.4.1. The value of quantifying PIGF and sFlt-1 in the early diagnosis of pre-eclampsia*

Considering the values obtained when quantifying PIGF and sFlt - 1 at 15-19 weeks gestation of 26 women later progress to preeclampsia. At the time of blood sampling at 15 -19 weeks of pregnancy the women

later progress to preeclampsia have low levels of PIGF, but sFlt-1, ratio sFlt-1/PIGF increased meaningful statistics compared with group control.

Thus, by quantifying PIGF, sFlt - 1 at 15 -19 weeks of gestation, before the onset of symptoms of preeclampsia, we may notice the change of the concentration of PIGF, sFlt - 1 characteristic with preeclampsia. That is: PIGF concentrations decreased, sFlt - 1, ratio sFlt-1/PIGF increased. Thus, at the time of 15 -19 weeks of gestation based on changes in the concentration of PIGF, sFlt-1 can early diagnosis of preeclampsia.

#### *4.4.2. Discussing the sensitivity and specificity of PIGF concentrations, sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio in the early diagnosis of pre-eclampsia*

To evaluate the sensitivity, specificity, concentration of PIGF, sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio in the early diagnosis of preeclampsia, we drawing a graph M and calculation the area under curve AUC to determine the sensitivity and specificity. Results Sensitivity, specificity of our sFlt-1/PIGF ratio was 88.46% and 97.09%, meet the requirements for clinical testing.

## **CONCLUSION**

Research concentrations of PIGF, sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio serum in 194 normal pregnant women and 144 pregnant women at risk of pre-eclampsia we draw the following conclusions:

1. The concentration of PIGF, sFlt-1 and sFlt-1/PIGF ratio in normal pregnant women change over the period of gestation of pregnancy. In normal pregnancy, increased levels of PIGF and peaked at 24-28 weeks' gestation and then gradually decreases until before birth. Meanwhile sFlt-1 concentrations increased continuously and reached home before birth.

The concentration of PIGF, sFlt-1, sFlt-1/PIGF ratio in normal pregnant women in our study differs from the reference values recommended by Roche applied to normal pregnant women. In particular, PIGF higher, contra sFlt-1, ratio sFlt-1/PIGF lower reference value Roche ( $p < 0.05$ ).

2. In women at risk of preeclampsia and in women with preeclampsia progresses to: reduce the concentration of PIGF, sFlt-1 levels and special sFlt-1/PIGF ratio is higher than the concentrations and ratios these factors in women with normal gestation, respectively ( $p < 0.05$ ). This change occurs before the onset of clinical symptoms of preeclampsia.

The concentration of PIGF, sFlt-1 in pregnant women at risk of preeclampsia less related to biochemical indices as well as several other clinical characteristics.

3. The concentration of PIGF, sFlt-1 and especially sFlt-1/PIGF score can help early diagnosis of preeclampsia before clinical symptoms appear with sensitivity, specificity ratio of sFlt-1 / PIGF respectively 88.46% and 97.09%.

## **PROPOSALS**

PIGF and sFlt-1 is a new biochemical indicators, first studied in Vietnam. However, studies with small sample size should be studied with a larger sample size to determine reference range for normal pregnant women in Vietnam and further research about meaning differential diagnosis preeclampsia of PIGF, sFlt-1 contributes to a reduction in the serious obstetric complications.