

# VAI TRÒ CỦA TỶ SỐ sFLT-1/PLGF TRONG DỰ BÁO VÀ CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Việt Nhân, Cao Ngọc Thành, Hà Thị Minh Thị, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Đức, Trương Quang Vinh, Trần Mạnh Linh

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** (1) Tổng kết một số nghiên cứu gần đây trong việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PlGF để dự báo và chẩn đoán tiền sản giật, (2) kết quả thử nghiệm sử dụng tỷ số sFlt-1/PlGF trong theo dõi tiền sản giật tại Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Huế và (3) giới thiệu một chương trình “in house” chạy trên nền Excel để thuận lợi cho việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PlGF trong theo dõi TSG trên lâm sàng.

## Abstract

### ROLE OF sFLT-1/PLGF RATIO FOR PREDICTION AND DIAGNOSIS OF PRE-ECLAMPSIA

**Objectives:** (1) Summary the results of recent studies in implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia, (2) The results of using test sFlt-1/PlGF ratio in following up pre-eclampsia in the hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy and (3) introduce an “in house” program in Excel to facilitate the use of sFlt-1/PlGF ratio for monitoring pre-eclampsia in clinical practice.

## 1. Mở đầu

Tiền sản giật (TSG) xảy ra trong khoảng từ 2 – 8% thai kỳ và là nguyên nhân chính gây ra tử vong và bệnh lý ở mẹ và giai đoạn chu sinh [7]. Các bằng chứng nghiên cứu cho thấy TSG có thể được chia thành hai nhóm: (1) nhóm TSG sớm, đòi hỏi phải cho khởi sinh trước 34 tuần thai và (2) TSG muộn, phải cho khởi sinh ở 34 hoặc sau tuần thai [2]. Do TSG sớm kết hợp với một tỷ lệ tai biến cao trong sản khoa nên điều này đặt ra một yêu cầu là làm thế nào để có thể phát hiện sớm các thai kỳ có nguy cơ cao xảy ra TSG sớm để qua đó thực hiện các biện pháp cần thiết nhằm cải thiện chất lượng của bánh rau và giảm tỷ lệ TSG.

Để có thể dự báo TSG, việc sử dụng biện pháp kết hợp các thông tin từ các đặc điểm sinh lý của thai phụ, tiền sử mẹ thai phụ và gia đình, xung động mạch tử cung (ĐMTC), huyết áp trung bình, PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) và PlGF (placental growth factor) trong huyết thanh mẹ ở tuổi thai 11 đến 13<sup>+6</sup> tuần để sàng lọc nguy cơ xảy ra TSG [6] trong quý 1 của thai kỳ đã được thực hiện thường quy tại một số cơ sở y tế. Tuy nhiên việc sàng lọc TSG ở quý 1 của thai kỳ vẫn cần tới các xét nghiệm hỗ trợ cho việc chẩn đoán và theo dõi tiến triển của TSG ở quý 2 và 3 của thai kỳ. Qua nhiều nghiên cứu, xét nghiệm đánh giá tỷ số sFlt-1/PlGF trong huyết thanh của thai phụ ở tuần thai từ 24 đến 37 đang dần trở thành một công cụ để chẩn đoán, dự báo và theo dõi diễn tiến của TSG [9]. Trong bài báo này chúng tôi

điểm qua một số nghiên cứu gần đây trong việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PlGF để dự báo và chẩn đoán TSG, kết quả sử dụng tỷ số này trong theo dõi tiền sản giật tại Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Huế và giới thiệu một chương trình “in house” chạy trên nền Excel để việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PlGF trong theo dõi TSG trên lâm sàng thuận lợi hơn.

## 2. sFlt-1 (Soluble Fms-like tyrosine kinase - 1) và PlGF (Placental Growth Factor) trong tiền sản giật [14][4]

PlGF (Placental Growth Factor: Yếu tố phát triển rau thai), bản chất là một glycoprotein đime được glycosyl hóa, thuộc nhóm các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor). PlGF gắn với thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô-mạch máu 1 trong thai kỳ và được tổng hợp trong các đơn bào nuôi gai rau và ngoài gai rau. PlGF vừa có chức năng sinh mạch máu (vasculargenic) và tái tạo mạch máu (angiogenic) và được cho là đã đóng góp vào sự thay đổi trong quá trình tái tạo mạch máu từ dạng phân nhánh thành dạng không phân nhánh nhằm kiểm soát sự mở rộng hệ thống mạng lưới mao mạch. Khả năng tái tạo mạch máu của PlGF được cho là có một vai trò nhất định trong thai kỳ bình thường do đó những thay đổi trong nồng độ của PlGF hoặc thụ thể ức chế PlGF được cho là có liên quan đến khả năng xảy ra TSG [8]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy TSG đi kèm với việc giảm sản xuất PlGF của bánh rau và nồng độ của PlGF

trong huyết thanh mẹ giảm trong các giai đoạn lâm sàng của TSG. Đã có những bằng chứng cho thấy sự sụt giảm PlGF xảy ra trước khi khởi phát TSG xảy ra trong cả quý I và II của thai kỳ [18] [5].

sFlt-1 là 1 chất kháng tái tạo mô mạch máu (anti angiogenic) dạng hòa tan thuộc thụ thể VEGF (Vascular endothelial growth factor: yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu) týp 1. sFlt-1 được hình thành từ receptor Flt-1, một receptor nội mạch cho cả VEGF và PlGF. Thành phần của sFlt-1 chỉ gồm một cấu phần (domain) của Flt-1 gắn với phối tử (ligand) ngoại bào nhưng không có các cấu phần tín hiệu nội bào và xuyên màng. sFlt-1 lưu chuyển tự do trong huyết thanh, gắn và trung hòa hoạt tính của VEGF và PlGF trong huyết thanh. Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng nồng độ của sFlt-1 ở các thai phụ bị tiền sản giật so với nhóm đối chứng.

Đã có nhiều nghiên cứu bệnh chứng [11] và nghiên cứu theo thời gian (prospective study) [13] đã nhấn mạnh đến vai trò của việc đo lường nồng độ của sFlt-1 và PlGF trong máu ngoại vi của thai phụ như là một xét nghiệm dự báo cũng như chẩn đoán tiền sản giật. Nghiên cứu Stefan Verlohren và cs (2013) [17] cho thấy tỷ số sFlt-1/PlGF là một công cụ tin cậy để đánh giá TSG.

## 3. Chẩn đoán và theo dõi tiền sản giật dựa trên tỷ số sFlt-1/PlGF

Về mặt cơ chế bệnh sinh, TSG được cho là hậu quả của sự mất cân bằng giữa các protein tân tạo

mạch máu (angiogenic) và kháng tân tạo mạch máu (antiangiogenic). Các nghiên cứu gần đây trên nhóm thai phụ có biểu hiện tăng HA nhằm mục đích xác định nhóm thai phụ sẽ bị TSG nặng cần phải khởi sinh sau từ 1 đến 4 tuần cho thấy tỷ số sFlt-1/PlGF có giá trị trong việc xác định nhóm thai phụ sẽ xuất hiện TSG với độ chính xác cao [3].

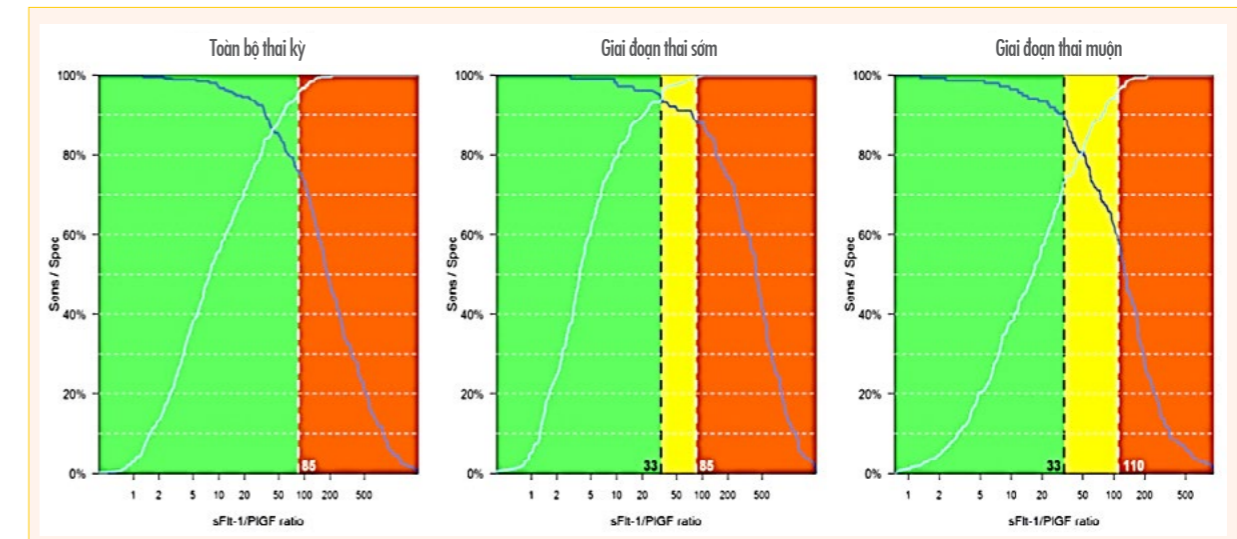
Nghiên cứu của Stefan Verlohren và cs (2013) [17] đưa ra ngưỡng đặc hiệu của tỷ số sFlt-1/PlGF trong chẩn đoán TSG với ngưỡng cho giai đoạn thai sớm (20<sup>+0</sup> đến 33<sup>+6</sup> tuần) và giai đoạn thai muộn (34<sup>+0</sup> tuần đến khi sinh). Với mỗi giai đoạn của thai kỳ, 2 ngưỡng tỷ số được xác lập nhằm xác định vùng nghi ngờ và vùng có giá trị chẩn đoán, ngưỡng tỷ số thứ nhất tập trung vào độ nhạy cao và tỷ số thứ hai tập trung vào độ đặc hiệu cao.

- Trong giai đoạn từ 20<sup>+0</sup> đến 33<sup>+6</sup> tuần thai, ngưỡng  $\leq 33$  và  $\geq 85$  cho độ nhạy/độ đặc hiệu lần lượt là 95% và 94% và 88% và 99,5%.

- Tỷ số sFlt-1/PlGF  $\leq 33$  cho tỷ số khả dĩ âm (negative likelihood) thấp nhất (0,05; 95% CI: 0,02–0,13), trong khi đó tỷ số  $\geq 85$  cho tỷ số khả dĩ dương (positive likelihood) cao nhất (176; 95% CI: 24,88–0,13). Sau 34<sup>+0</sup> tuần thai, ngưỡng  $\leq 33$  và  $\geq 115$  cho độ nhạy/độ đặc hiệu lần lượt là 89,6% và 73,1%; 58,2% và 95,5%.

- Tỷ số sFlt-1/PlGF  $\leq 33$  cho tỷ số khả dĩ âm thấp nhất (0,14; 95% CI: 0,09–0,24), trong khi đó tỷ số  $\geq 110$  cho tỷ số khả dĩ dương cao nhất (13; 95% CI: 7,34–23,0).

Sự thuận tiện và đơn giản trong việc xác lập tỷ số sFlt-1/PlGF trên lâm sàng cùng với việc sử dụng



**Hình 1:** Biểu đồ Gerhard minh họa các giới hạn quyết định TSG trên cơ sở xác định ngưỡng và vùng nghi ngờ. Đường xanh lam nhạt minh họa độ nhạy, đường xanh lam đậm minh họa độ đặc hiệu. Hình bên trái: Vị trí của ngưỡng 85 trên biểu đồ cho toàn bộ thai kỳ. Hình giữa: Ngưỡng cắt cho giai đoạn thai sớm. Hình phải: Ngưỡng cắt cho giai đoạn thai muộn. Vùng màu xanh lục ở phía dưới ngưỡng: nguy cơ thấp; vùng màu đỏ: nguy cơ cao; vùng màu vàng: nguy cơ trung gian.

2 mức ngưỡng thay vì chỉ một ngưỡng cho phép phản ánh tốt hơn bệnh sinh của TSG. Thiết lập 2 mức ngưỡng đặc hiệu cho hai giai đoạn thai sớm và thai muộn giúp xác lập được mức nguy cơ cao (vùng màu đỏ trên biểu đồ Gerhard), nguy cơ thấp (vùng xanh lục) và vùng nghi ngờ (màu vàng) trong mỗi giai đoạn mang thai làm tăng tính chính xác của việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF trong chẩn đoán và theo dõi TSG qua đó làm giảm nguy cơ tử vong và bệnh lý của mẹ và thai (Hình 1).

Tuy nhiên nghiên cứu kiểu bệnh chứng của Stefan Verlohren và cs không cho phép tính các giá trị dự báo dương tính dương và âm, kết quả chỉ áp dụng cho các trường hợp đơn thai mà không thể dùng trong các trường hợp đa thai. Một hạn chế khác là nghiên cứu được thực hiện ở Châu Âu với đối tượng nghiên cứu chủ yếu là người da trắng do đó có thể ở những chủng tộc khác, ở những quần thể khác với tỷ lệ mắc TSG khác kết quả nghiên cứu sẽ thay đổi do đó cần có nhiều nghiên cứu hơn để làm sáng tỏ những điểm này.

Martin Hunt và cs (2014) [15] giới thiệu quy trình nghiên cứu tiến cứu trên nhiều trung tâm y khoa để đánh giá về dự báo kết quả ngắn hạn ở những thai phụ nghi ngờ TSG nhằm cung cấp bằng chứng toàn diện về sự chính xác của tỷ số sFlt-1/PIGF trong việc dự báo ngắn hạn hội chứng tiền sản giật/sản giật /HELLP. Đánh giá tiềm năng làm giảm tần số của các kết cục thai kỳ bất lợi cho cả mẹ và thai và giảm chi phí chăm sóc sức khỏe liên quan đến việc nhập viện không cần thiết của các thai phụ nghi ngờ TSG.

Harald Zeisler và cs (2014) [10] căn cứ trên đề cương nghiên cứu của Martin Hunt và cs. đã đưa ra kết quả nghiên cứu với tỷ lệ lưu hành TSG trong nhóm nghiên cứu là 19%, ngưỡng thích hợp của tỷ số sFlt-1/PIGF là 38 cho tất cả các tuổi thai từ 24 – 37 tuần. Với giá trị dự báo âm (NPV: negative predictive value) >96% cho phép khẳng định loại bỏ khả năng xảy ra TSG trong vòng 1 tuần (95% CI: 97,9 – 99,9%), giá trị dự báo dương (PPV: positive predictive value) >25% cho phép khẳng định xảy ra TSG trong vòng 4 tuần với khoảng tin cậy 95% (28,4– 45,7%), trên tổng số

**Bảng 1.** Ngưỡng tỷ số sFlt-1/PIGF là 38 ở khoảng tin cậy 95% cho kết quả giá trị dự báo âm (NPV: negative predictive value) giá trị dự báo dương (PPV: positive predictive value), độ nhạy và độ đặc hiệu

Giá trị dự báo của tỷ số sFlt-1/PIGF 38, %(95% CI)		
	Loại trừ TSG trong vòng 1 tuần	Khả năng xảy ra TSG trong vòng 4 tuần
NPV	99.1 (98.2-99.6)	94.9 (93.1-96.3)
PPV	16.7 (12.3-21.9)	38.6 (32.6-45.0)
Độ nhạy	85.7 (72.8-94.1)	70.3 (61.9-77.8)
Độ đặc hiệu	79.1 (76.5-81.6)	83.1 (80.5-85.5)

1050 đối tượng nghiên cứu với ngưỡng tỷ số sFlt-1/PIGF là 38 ở khoảng tin cậy 95% cho kết quả giá trị dự báo âm giá trị dự báo dương, độ nhạy và độ đặc hiệu được trình bày trong bảng 1.

Qua nghiên cứu các tác giả đi đến kết luận: với ngưỡng 38 của tỷ số sFlt-1/PIGF có giá trị để loại trừ TSG trong vòng 1 tuần và khả năng xảy ra TSG trong vòng 4 tuần ở các thai phụ nghi ngờ TSG ở tuổi thai 24 – 37 tuần và dự đoán kết cục xấu của thai nhi.

H. Stepan và cs (2015) [9] nhấn mạnh tiềm năng của tỷ số sFlt-1/PIGF trong việc trở thành một công cụ bổ sung để quản lý TSG. Các tác giả đã đưa ra một công bố đồng thuận trong hướng dẫn thực hành lâm sàng việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF trong chẩn đoán và dự báo TSG, giúp các nhà thực hành lâm sàng quyết định “khi nào?” và “ở thai phụ nào?” sẽ cần thực hiện xét nghiệm sFlt-1 và PIGF, cũng như các thực hành cần thiết dựa trên kết quả phân tích tỷ số sFlt-1/PIGF trên các đối tượng thai phụ có dấu hiệu hoặc triệu chứng của TSG hoặc có nguy cơ cao bị TSG.

Công bố này nhằm mục tiêu áp dụng thuật toán đánh giá nguy cơ xảy ra TSG trên

2 nhóm đối tượng khác nhau:

- Nhóm 1: Bao gồm các phụ nữ đã có dấu hiệu và triệu chứng TSG theo các tiêu chuẩn chẩn đoán TSG của Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa kỳ (ACOG, 2013) [16] (Bảng 2) và các phụ nữ có các biểu hiện nghi ngờ TSG [12] (Bảng 3).

- Nhóm 2: Các phụ nữ có nguy cơ cao xảy ra TSG nhưng không có triệu chứng, nhóm này bao gồm:

+ Những phụ nữ có các tiêu chuẩn đã được xác lập kết hợp với việc tăng nguy cơ xảy ra TSG.

+ Những phụ nữ đã được xác định có nguy cơ dựa trên kết quả đánh giá Doppler xung ĐMT.

+ Những phụ nữ cảm thấy có sự gia tăng nguy cơ xảy ra TSG.

Như vậy các thai phụ tham gia sàng lọc TSG ở tuần thai 11- 13<sup>+6</sup> nếu không có triệu chứng nhưng có nguy cơ cao xảy ra TSG sớm, muộn hoặc tăng HA thai kỳ có thể được xem như thuộc về nhóm 2.

Các tác giả cũng nhấn mạnh một số điểm chính yếu:

1. Tỷ số sFlt-1/PIGF không được coi như là một test sàng lọc.

2. Tỷ số sFlt-1/PIGF không thay thế các kỹ thuật khác để theo dõi các bệnh nhân có nguy cơ cao.

3. Các quyết định liên quan đến việc khởi sinh không được dựa trên chỉ một mình tỷ số sFlt-1/PIGF, mà luôn được thực hiện dựa trên việc đánh giá phối hợp giữa các triệu chứng, dấu hiệu lâm sàng và các kỹ thuật đã được thiết lập khác.

**Bảng 2.** Các tiêu chuẩn chẩn đoán TSG của Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa kỳ (ACOG, 2013)

Huyết áp	HA tâm thu $\geq 140$ mmHg <b>HOẶC</b> HA tâm trương $\geq 90$ mmHg ở hai lần đo cách nhau ít nhất 4 giờ sau 20 tuần thai ở thai phụ trước đó có HA bình thường. HA tâm thu $\geq 160$ mmHg hoặc HA tâm trương $\geq 110$ mmHg, tình trạng tăng HA cần được khẳng định (trong vài phút) để điều trị kịp thời.
và	
Protein niệu	$\geq 300$ mg khi đánh giá trên lượng nước tiểu thu được trong 24 giờ (hoặc ngoại suy từ lượng nước tiểu được thu thập định lượng theo thời gian) Hoặc Tỷ số Protein/Creatinine $\geq 0,3$ (đo theo đơn vị mg/dL) Que thử cho kết quả 1+ (chỉ nên sử dụng khi không có sẵn các phương pháp định lượng khác)
<b>HOẶC</b> Trong trường hợp không có protein niệu, Tình trạng tăng HA mới khởi phát đi kèm với một trong những biểu hiện dưới đây:	
Giảm tiểu cầu	Tiểu cầu $<100.000$ /microliter
Suy thận	Nồng độ creatinine huyết thanh $> 1,1$ mg/dL hoặc tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh khi không có các bệnh thận khác
Suy giảm chức năng gan	Tăng nồng độ các enzym transaminase gấp hai lần nồng độ bình thường
Phù phổi	
Các triệu chứng liên quan đến thị giác và não	

4. Các ngưỡng được sử dụng trong bản công bố này chỉ áp dụng cho tỷ số sFlt-1/PIGF sử dụng xét nghiệm Elecsys sFlt-1 và PIGF (Roche).

H. Stepan và cs đã đưa ra hướng dẫn sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF trong thực hành lâm sàng như là một công cụ để chẩn đoán và dự báo TSG chứ không phải là một công cụ sàng lọc để theo dõi diễn tiến của TSG và thời điểm tối ưu để bắt đầu đo tỷ số sFlt-1/PIGF trong nhóm thai phụ không có triệu chứng TSG nhưng có nguy cơ cao là từ 24 đến 26 tuần thai.

Dựa trên ngưỡng tỷ số sFlt-1/PIGF các tác giả chia thành 3 nhóm với giá trị tư vấn của từng ngưỡng như sau:

(1) sFlt-1/PIGF < 38: có nhiều khả năng không xảy ra TSG nhất trong tối thiểu 1 tuần.

- Cho phép loại trừ khả năng TSG trong vòng tối thiểu 1 tuần, không kể tuổi thai.

- Thai phụ có thể yên tâm về tình trạng TSG đã được loại trừ trong ít nhất 1 tuần nhưng không phải cho toàn bộ thai kỳ và do đó cần xem xét việc đánh giá tỷ số này định kỳ.

- Việc tiếp tục quản lý TSG sẽ tùy thuộc quyết định của bác sĩ.

(2) sFlt-1/PIGF > 85 (tiền sản giật sớm) hoặc > 110 (tiền sản giật muộn): có rất nhiều khả năng xảy ra TSG hoặc các dạng suy bánh rau khác.

- Khả năng xảy ra TSG hoặc rối loạn liên quan tới bất thường của bánh rau rất cao, cần thực hiện việc quản lý TSG cho thai phụ theo hướng dẫn.

- Trường hợp tăng quá cao tỷ số sFlt-1/PIGF (>655 ở tuổi thai < 34<sup>+0</sup> tuần; > 201 ở tuổi thai  $\geq 34^{+0}$  tuần): xem xét nhu cầu khởi sinh trong vòng 48 giờ.

- Nếu < 34 tuần thai, cần giám sát chặt chẽ và bắt đầu sử dụng corticoid trước sinh để tăng cường sự trưởng thành phổi thai nhi.

- Tùy thuộc vào quyết định của bác sĩ, dựa trên mức độ nghiêm trọng, đánh giá lại tỷ số sFlt-1/PIGF sau từ 2 đến 4 ngày để xác định xu hướng diễn tiến và theo dõi.

- Tần số thực hiện xét nghiệm có thể được điều chỉnh cho phù hợp với tình trạng lâm sàng và diễn biến của tỷ số sFlt-1/PIGF.

**Bảng 3.** Các biểu hiện nghi ngờ khả năng xảy ra TSG trên lâm sàng

Có các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng dưới đây:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Xuất hiện tăng huyết áp tiên phát</li> <li>Tình trạng tăng huyết áp sớm có trở nên nghiêm trọng hơn</li> <li>Xuất hiện protein niệu tiên phát</li> <li>Tình trạng protein niệu sớm có trở nên nghiêm trọng hơn</li> </ul>	
Có một hoặc một số dấu hiệu gợi ý TSG dưới đây:	
<p>Có các triệu chứng liên quan đến TSG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Đau vùng thượng vị</li> <li>Phù quá mức (vùng mắt, bàn tay, bàn chân)</li> <li>Nhức đầu</li> <li>Xuất hiện các rối loạn thị giác</li> <li>Tăng cân đột ngột (&gt;1kg/tuần ở quý III của thai kỳ)</li> </ul> <p>Có các kết quả xét nghiệm liên quan đến TSG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiểu cầu giảm</li> <li>Tăng men gan</li> <li>Nghi ngờ thai kém phát triển trong tử cung</li> <li>Doppler động mạch tử cung bất thường (mean PI&gt;95th centile ở quý II và/hoặc khuyết tâm trương hai bên)</li> </ul>	

- Thai phụ có tỷ số sFlt-1/PIGF bất thường nên được xem như đã nghi ngờ TSG và cần có sự theo dõi thích hợp.

(3) **sFlt-1/PIGF trong giới hạn 38 - 85 (tiền sản giật sớm) hoặc 38 - 110 (tiền sản giật muộn):** không có chẩn đoán xác định TSG nhưng có khả năng xuất hiện TSG cao trong vòng 4 tuần.

- Tỷ số sFlt-1/PIGF trong giới hạn 38 - 85 (TSG sớm) hoặc 38 - 110 (TSG muộn) cung cấp thêm thông tin cho những thai phụ có nguy cơ cao hoặc trung bình xảy ra TSG trong vòng 4 tuần. Hiện trạng TSG hoặc rối loạn liên quan đến bánh rau có thể được loại trừ tuy nhiên thai phụ vẫn còn nguy cơ (đặc biệt đối với nhóm khởi bệnh sớm).

- Khởi bệnh sớm: Xem xét việc theo dõi tỷ số sFlt-1/PIGF trong 1 - 2 tuần, tùy theo tình trạng lâm sàng của thai phụ để tiến hành việc điều trị phù hợp.

- Khởi bệnh muộn: Tỷ số trung gian của sFlt-1/PIGF gợi ý sắp xảy ra rối loạn chức năng bánh rau. Xem xét hạ ngưỡng để khởi phát chuyển dạ.

- Thai phụ có tỷ số sFlt-1/PIGF bất thường nên được xem như đã nghi ngờ TSG và cần có sự theo dõi thích hợp.

- Hiện vẫn chưa có đề xuất liên quan đến khoảng cách giữa 2 lần xét nghiệm để theo dõi tỷ số sFlt-1/PIGF.

Có thể thấy các kết quả nghiên cứu trong những công bố gần đây cho thấy giá trị của tỷ số sFlt-1/PIGF trong chẩn đoán và theo dõi những bệnh nhân có nguy cơ mắc các rối loạn liên quan đến bánh rau bao gồm TSG, hội chứng HELLP, thai chậm phát triển trong tử cung và thai lưu. Việc đánh giá tỷ số sFlt-1/PIGF có thể sẽ trở thành một công cụ bổ sung trong quản lý nhóm rối loạn này, trong đó chủ yếu là TSG. Việc đo lặp lại tỷ số này đã được đề xuất thực hiện để cải thiện việc đánh giá nguy cơ cho riêng từng cá nhân.

Công bố này của các tác giả nhằm tới mục tiêu đưa ra hướng dẫn thực hành lâm sàng đối với tỷ số sFlt-1/PIGF trong quản lý hiệu quả thai phụ có khả năng xảy ra TSG. Các tác giả nhất trí việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF có thể giúp tối ưu hóa việc chăm sóc sức khỏe thông qua việc cải thiện biện pháp quản lý các thai phụ nghi ngờ TSG. Theo các tác giả khi sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF trên lâm sàng cần lưu ý các điểm sau:

- Không thể tránh được hoàn toàn các biến chứng ở mẹ nhưng các phụ nữ có nguy cơ cao có thể được nhập viện theo dõi.

- Hiện vẫn chưa có cơ sở dữ liệu chứng minh sự hữu ích của tỷ số sFlt-1/PIGF trong việc tránh các biến chứng cho mẹ.

- Hiện không có cơ sở dữ liệu cho thấy kết quả ở mẹ tốt hơn trước đây nhờ sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF.

- Hiện chưa có các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm tra để xác định sự hữu ích của tỷ số sFlt-1/PIGF đối với kết quả của mẹ hoặc thai.

- Xét nghiệm nên được chỉ định đúng đối tượng (nhóm có nguy cơ cao), nguồn lực và điều kiện kinh tế cũng cần phải được xem xét.

#### 4. Thử nghiệm ứng dụng tỷ số sFlt-1/PIGF

Do điều kiện hạn chế nên trong năm 2014 với sự hỗ trợ của ROCHE chúng tôi đã thực hiện thử nghiệm ứng dụng chỉ số sFlt-1/PIGF trên một nhóm giới hạn 71 thai phụ. Kit sử dụng Elecsys PIGF, Elecsys sFlt-1 (Roche), phân tích trên hệ thống máy Sinh hóa – Miễn dịch COBAS 6000. Đặc điểm tuổi thai, giá trị sFlt-1, PIGF và tỷ số sFlt-1/PIGF của các thai phụ được trình bày trong bảng 4:

Trong đó chỉ có 1 thai phụ làm xét nghiệm này ở 34 tuần thai với tỷ số sFlt-1/PIGF là 7,9 (sFlt-1: 5071; PIGF: 640,6), 60/71 thai phụ thực hiện xét nghiệm này trước 24 tuần thai và 11/71 thai phụ thực hiện xét nghiệm từ 24 tuần đến tuần 29. Trong số 71 thai phụ làm xét nghiệm sFlt-1 và PIGF chỉ có 29 thai phụ được theo dõi tới tận cuối thai kỳ với các đặc điểm tuổi thai, giá trị sFlt-1, PIGF và tỷ số sFlt-1/PIGF được trình bày trong bảng 5:

Trong số 29 thai phụ này có 27/29 thai phụ xét nghiệm trước 24 tuần, 1 thai phụ xét nghiệm lúc 24 tuần và 1 thai phụ xét nghiệm lúc 34 tuần. Tất cả 29

**Bảng 4.** Đặc điểm tuổi thai và kết quả xét nghiệm sFlt-1 và PIGF và tỷ số sFlt-1/PIGF (n = 71)

Đặc điểm	Cao nhất	Thấp nhất	Trung bình	Trung vị	SD
Tuổi thai	34	19	22,6	27,8	2,95
sFlt-1	5071	580,4	1921,4	1769	971,2
PIGF	2030	199,4	609,3	503,7	351,9
Ratio sFlt-1/PIGF	10,8	0,8	3,81	3,25	2,37

**Bảng 5.** Đặc điểm tuổi thai và kết quả xét nghiệm sFlt-1 và PIGF và tỷ số sFlt-1/PIGF của 29 thai phụ được theo dõi

Đặc điểm	Cao nhất	Thấp nhất	Trung bình	Trung vị	SD
Tuổi thai	34	20	22,2	22	2,4
sFlt-1	5071	643	2129,5	1960	1086,5
PIGF	1786	199,4	593,7	520,7	332,7
Ratio sFlt-1/PIGF	10,8	0,9	4,3	3,47	2,4

**Bảng 6.** Nguy cơ TSG sớm, TSG toàn thai kỳ và tăng HA thai kỳ tính theo chương trình FMF (version 2.3) ở các ngưỡng  $\geq 1/50$ ;  $\geq 1/100$ ;  $\geq 1/150$  và  $< 1/150$  ở 29 thai phụ được theo dõi

Nguy cơ	TSG sớm (%)	TSG toàn thai kỳ (%)	Tăng HA thai kỳ (%)
$\geq 1/50$	3/29 (10,3)	4/29 (13,8)	6/29 (20,7)
$\geq 1/100$	3/29 (10,3)	6/29 (20,7)	7/29 (24,1)
$\geq 1/150$	3/29 (10,3)	6/29 (20,7)	14/29 (48,3)
$< 1/150$	26/29 (89,7)	23/29 (79,3)	15/29 (51,7)

thai phụ này đều tham gia sàng lọc trước sinh và dự báo tiền sản giật trong quý 1 tại Bệnh viện Đại Học Y Dược Huế. Nguy cơ TSG sớm, TSG toàn thai kỳ và tăng HA thai kỳ tính theo chương trình FMF (version 2.3) ở các ngưỡng  $\geq 1/50$ ;  $\geq 1/100$ ;  $\geq 1/150$  và  $< 1/150$  của 29 thai phụ được theo dõi được trình bày trong bảng 6. Các thai phụ có ngưỡng nguy cơ  $\geq 1/50$  và  $\geq 1/100$  được lấy mẫu để xét nghiệm tỷ số sFlt-1/PIGF ở tuần thai 21 (2 thai phụ) và tuần thai 22 (4 thai phụ) đều không xảy ra TSG. Tuy nhiên 5/6 thai phụ này đều đã được điều trị dự phòng TSG làm chúng tôi khó bàn luận về kết quả này.

Trong số 29 thai phụ này có 1 thai phụ xuất hiện TSG ở tuần thai thứ 38 với tỷ số sFlt-1/PIGF làm ở tuần thai thứ 21 là 3,02; (sFlt-1: 1931; PIGF: 639,6). Kết quả dự báo nguy cơ tiền sản giật tính theo chương trình FMF (version 2.3) ở 12 tuần thai của thai phụ này cho nguy cơ TSG sớm là 1/5714, TSG trong thai kỳ là 1/605 và nguy cơ tăng HA thai kỳ là 1/180. Kết quả xét nghiệm tỷ số sFlt-1/PIGF quá sớm so với thời điểm xảy ra TSG do đó không có giá trị trong chẩn đoán hay theo dõi TSG.

Việc thực hiện xét nghiệm sFlt-1/PIGF trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trong năm 2014, trước khi có hướng dẫn của H. Stepan và cs (2015) [35] trong việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF trên thực hành lâm sàng để chẩn đoán và theo dõi TSG do đó đã có đến 84,5% thai phụ (60/71) được xét nghiệm trước 24 tuần thai và tất cả đều có tỷ số sFlt-1/PIGF  $< 11$ .

Trước 2015, do chưa có hướng dẫn đầy đủ việc sử dụng tỷ số này nên nhiều nhà thực hành lâm sàng vẫn coi đây là một tỷ số có ý nghĩa sàng lọc hơn là một chỉ số có giá trị trong theo dõi diễn tiến của TSG. Mặt khác tại Việt Nam xét nghiệm sFlt-1 và PIGF chưa phổ biến nên tỷ số sFlt-1/PIGF này chỉ thực hiện hạn chế trong phạm vi nghiên cứu [1]. Từ 2015, H. Stepan và cs [9] đã làm rõ quy trình sử dụng tỷ số này để chẩn đoán và theo dõi diễn tiến của TSG do đó hy vọng trong thời gian tới việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF trong chẩn đoán và theo dõi diễn tiến TSG sẽ trở nên phổ biến hơn. Tuy nhiên trong thực tiễn việc đọc các hướng dẫn này để phục vụ trên lâm sàng cũng khá mất nhiều thời gian và dễ nhầm lẫn do đó chúng tôi thiết kế một chương trình "in house" trên nền Excel để theo dõi TSG dựa trên tỷ số sFlt-1/PIGF ở tuần thai 24 đến 37 căn cứ trên hướng dẫn của H. Stepan và cs để thuận tiện cho công việc của các nhà lâm sàng với hy vọng khi xét nghiệm tỷ số sFlt-1/PIGF trở nên phổ biến trong thời gian tới, chương trình này sẽ trở nên hữu ích khi phối hợp với các biện pháp khác để theo dõi TSG nhất là ở thời điểm từ 24 tuần thai trở về sau.

### 5. Chương trình "in house" trong theo dõi tiền sản giật dựa trên tỷ số sFlt-1/PIGF

Dựa trên công bố của H. Stepan và cs (2015) [9], để tạo thuận lợi cho các bác sĩ làm sàng khi theo dõi và chỉ định xét nghiệm sFlt-1 và PIGF ở các thai phụ thuộc 2 nhóm cần theo dõi TSG chúng tôi dựa trên nền các tiện ích của chương trình Excel để viết một chương trình kiểu "in house" để giúp việc sử dụng tỷ số sFlt-1/PIGF trên lâm sàng trở nên đơn giản hơn.

Chương trình được thiết kế trên một tệp bảng tính của Excel với tên "sFlt-1 PIGF Ratio" để theo dõi TSG. Trên bảng này có các nút chức năng để in ấn và xóa dữ liệu cho từng thai phụ. Bảng "sFlt-1 PIGF Ratio" được chia làm 2 cột. Cột 1 ghi các thông tin cần thu thập, cột 2 được thiết kế dựa trên nền Excel để phân tích thông

**Bảng 7.** Nội dung của bảng tính "sFlt-1 PIGF Ratio"

	CỘT 1	CỘT 2
<b>THÔNG TIN THAI PHỤ</b>		
	CODE:	"Số"
	Họ:	"text"
	Tên thai phụ:	"text"
	Địa chỉ:	"text"
	Số điện thoại:	"text"
	Ngày sinh:	"dd/mm/yyyy"
	Chủng tộc:	List box: "Da đen"; "Đông Á"; "Lai"
	Có thai lần đầu:	List box: "Có"; "Không"
	Đơn thai/Song thai:	Đơn thai
<b>CÁC DẤU HIỆU NGHI NGỜ TSG</b>		
Có các dấu hiệu hoặc triệu chứng nào dưới đây không?		
	Xuất hiện tăng huyết áp tiên phát (*):	List box: "Có"; "Không"
	Tình trạng tăng huyết áp sản có trở nên nghiêm trọng hơn:	List box: "Có"; "Không"
	Xuất hiện protein niệu tiên phát:	List box: "Có"; "Không"
	Tình trạng protein niệu sản có trở nên nghiêm trọng hơn:	List box: "Có"; "Không"
Có các triệu chứng liên quan đến TSG nào dưới đây không?		
	Đau vùng thượng vị:	List box: "Có"; "Không"
	Phù quá mức (vùng mặt, bàn tay, bàn chân):	List box: "Có"; "Không"
	Nhức đầu:	List box: "Có"; "Không"
	Xuất hiện các rối loạn thị giác:	List box: "Có"; "Không"
	Tăng cân đột ngột (>1kg/tuần ở quý III của thai kỳ):	List box: "Có"; "Không"
Có các kết quả xét nghiệm liên quan đến TSG nào dưới đây không?		
	Tiểu cầu giảm:	List box: "Có"; "Không"
	Tăng men gan:	List box: "Có"; "Không"
	Nghi ngờ thai kém phát triển trong tử cung:	List box: "Có"; "Không"
	Doppler động mạch tử cung bất thường (mean PI>95th centile ở quý II và/hoặc khuyết tâm trương hai bên):	List box: "Có"; "Không"
<b>CÁC DẤU HIỆU TSG</b>		
	HA tâm thu $\geq 140$ mmHg hoặc HA tâm trương $\geq 90$ mmHg	List box: "Có"; "Không"
	Tỷ số Protein/Creatinine $\geq 0,3$ (do theo đơn vị mg/dL) hoặc que thử cho kết quả $1+$	List box: "Có"; "Không"
	Tiểu cầu $< 100.000$ /microliter	List box: "Có"; "Không"
	Nồng độ creatinine huyết thanh $> 1,1$ mg/dL	List box: "Có"; "Không"
	Tăng nồng độ các enzym transaminase gấp hai lần	List box: "Có"; "Không"
	Phù phổi	List box: "Có"; "Không"
	Các triệu chứng về thị giác và não	List box: "Có"; "Không"
<b>CÓ NGUY CƠ CAO TSG NHƯNG KHÔNG CÓ TRIỆU CHỨNG</b> (Dựa trên kết quả sàng lọc TSG ở tuần thai 11 - 13+6). Thời điểm tối ưu để bắt đầu đánh giá tỷ số sFlt-1/PIGF ở nhóm bệnh nhân này: 24 - 26 tuần thai		
	Nguy cơ cao TSG sớm:	List box: "Có"; "Không"
	Nguy cơ cao TSG muộn:	List box: "Có"; "Không"
	Nguy cơ cao bị rối loạn HA trong thai kỳ:	List box: "Có"; "Không"
<b>KẾT QUẢ SIÊU ÂM VÀ XÉT NGHIỆM</b>		
	Ngày siêu âm:	"dd/mm/yyyy"
	Đường kính lưỡng đỉnh (BPD):	"number" 0.0
	Ngày lấy mẫu xét nghiệm:	"dd/mm/yyyy"
	sFlt-1 (pg/mL):	"number" 0.0
	PIGF (pg/mL):	"number" 0.0

KẾT QUẢ	
Có các dấu hiệu nghi ngờ TSG không?	Sử dụng hàm IF và AND. - Nếu có một trong các dấu hiệu nghi ngờ TSG sẽ xuất hiện "CÓ" nếu không có dấu hiệu nào sẽ xuất hiện "KHÔNG"
Có dấu hiệu TSG không?	Sử dụng hàm IF, OR và AND - Nếu có "HA tâm thu $\geq 140$ mmHg hoặc HA tâm trương $\geq 90$ mmHg" và "Tỷ số Protein/Creatinine $\geq 0,3$ (đo theo đơn vị mg/dL) hoặc que thử cho kết quả 1+* hiện "CÓ" - Nếu có "HA tâm thu $\geq 140$ mmHg hoặc HA tâm trương $\geq 90$ mmHg" và ít nhất 1 trong 4 biểu hiện "Tiểu cầu $<100.000/\text{microliter}$ "; "Nồng độ creatinine huyết thanh $> 1,1$ mg/dL"; "Tăng nồng độ các enzym transaminase gấp hai lần"; "Thủ phối"; "các triệu chứng về thị giác và não" hiện "CÓ" - Nếu không thỏa mãn các điều kiện trên hiện "KHÔNG"
Có nguy cơ TSG nhưng không có triệu chứng:	Sử dụng hàm IF và OR - Nếu sàng lọc TSG ở tuổi thai 11 - 13 có nguy cơ xảy ra TSG sớm hoặc TSG muộn hoặc tăng HA thai kỳ sẽ xuất hiện "CÓ" nếu tất cả đều có nguy cơ thấp sẽ xuất hiện "KHÔNG"
Ngày sinh dự kiến:	Ngày siêu âm +(280-tuổi thai theo ngày), định dạng dd/mm/yyyy
Tuổi thai Tuần:	Sử dụng hàm ROUNDDOWN của (tuổi thai theo ngày)/7 với numdigit=0
Ngày:	Sử dụng hàm ROUNDDOWN của (tuổi thai theo ngày - tuổi thai theo tuần x 7), với numdigit=0
Tỷ số sFlt-1/PIGF:	=sFlt-1/PIGF
NHẬN XÉT	
Sử dụng hàm IF, OR và CELL ("Content", ô chứa nội dung)	
(1) Nếu tỷ số sFlt-1/PIGF < 38 xuất hiện đồng: "Tỷ số sFlt-1/PIGF < 38: Loại trừ khả năng TSG trong vòng tối thiểu 1 tuần, không kể tuổi thai. Việc tiếp tục quản lý TSG tùy thuộc quyết định của bác sĩ." (2) Nếu tỷ số sFlt-1/PIGF trong giới hạn 38 - 85 (TSG sớm) hoặc 38 - 110 (TSG muộn) xuất hiện các đồng: "Tỷ số sFlt-1/PIGF trong giới hạn 38 - 85 (TSG sớm) hoặc 38 - 110 (TSG muộn): Cung cấp thêm thông tin cho những thai phụ có nguy cơ cao hoặc trung bình xảy ra TSG trong vòng 4 tuần. Hiện trạng TSG hoặc rối loạn liên quan đến bệnh rau có thể được loại trừ tuy nhiên thai phụ vẫn còn nguy cơ (đặc biệt đối với nhóm TSG sớm). Khởi bệnh sớm: Xem xét việc theo dõi tỷ số sFlt-1/PIGF trong 1 - 2 tuần, tùy theo tình trạng lâm sàng của thai phụ để tiến hành việc điều trị phù hợp. Khởi bệnh muộn: Tỷ số trung gian của sFlt-1/PIGF gợi ý sắp xảy ra rối loạn chức năng bánh rau. Xem xét hạ ngưỡng để khởi phát chuyển dạ." (1) Nếu tỷ số s Flt-1/PIGF > 85 (TSG sớm) hoặc > 110 (TSG muộn) xuất hiện các đồng: "Tỷ số s Flt-1/PIGF > 85 (TSG sớm) hoặc > 110 (TSG muộn): Khả năng xảy ra TSG hoặc rối loạn liên quan tới bánh rau rất cao. Thực hiện việc quản lý TSG cho thai phụ theo hướng dẫn. Trường hợp tăng quá cao tỷ số sFlt-1/PIGF (>655 ở tuổi thai <34" tuần; >201 ở tuổi thai $\geq 34$ " tuần) kết hợp chặt chẽ với nhu cầu khởi sinh trong vòng 48 giờ. Nếu < 34 tuần thai, cần giám sát chặt chẽ và buộc phải bắt đầu sử dụng corticoid trước sinh để tăng cường sự trưởng thành phổi thai nhi. Tùy thuộc vào quyết định của bác sĩ dựa trên mức độ nghiêm trọng, đánh giá lại tỷ số sFlt-1/PIGF sau từ 2 đến 4 ngày để xác định xu hướng diễn tiến và theo dõi. Tần số thực hiện xét nghiệm có thể được điều chỉnh cho phù hợp với tình trạng lâm sàng và xu hướng vận động của tỷ số sFlt-1/PIGF."	

tin, trên mỗi hàng tương ứng được format để nhập các dữ liệu phù hợp như trình bày dưới đây (Bảng 7):

Với mỗi thai phụ, sau khi nhập các thông tin trong mục "Thông tin thai phụ", dựa vào thăm khám lâm sàng, kết quả xét nghiệm tiểu cầu, men gan, siêu âm Doppler động mạch tử cung để xác định các dấu hiệu nghi ngờ TSG, các dấu hiệu TSG nếu có, kết quả sàng lọc TSG ở tuần thai 11 - 13<sup>+</sup>, cán bộ y tế sẽ chọn mục tương ứng "có" hoặc "không" trong hộp liệt kê (drop down list box) ở các mục tương ứng.

Sau khi nhập kết quả siêu âm (để đánh giá tuổi thai) và kết quả xét nghiệm sFlt-1 và PIGF, trong phần "Kết quả" sẽ tự động xuất hiện đánh giá thai phụ có hoặc không có các dấu hiệu nghi ngờ TSG, TSG, có nguy cơ TSG nhưng không có triệu chứng cùng với ngày sinh dự kiến, tuổi thai và tỷ số sFlt-1/PIGF. Trong ô "Nhận xét" sẽ tự động xuất hiện mẫu tư vấn tương ứng với mỗi ngưỡng tỷ số sFlt-1/PIGF.

Chương trình này có thể được tải xuống từ trang web [www.chaodontuonglai.vn](http://www.chaodontuonglai.vn) trong mục "Sách - tài liệu" từ 01/12/2015.

**LỜI CẢM ƠN**

Để có thể hoàn thành bài báo này, chúng tôi xin chân thành cảm ơn:

1. Công ty Roche Diagnostics đã hỗ trợ sinh phẩm phục vụ phân tích sFlt-1 và PIGF cho các bệnh nhân trong nghiên cứu.
2. Đơn vị Xét nghiệm Trung tâm Bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Huế đã thực hiện các xét nghiệm và cung cấp số liệu về sFlt-1 và PIGF trên hệ thống COBAS 6000.

10. H. Zeisler, Llubra E, Chantraine F, Vatis M, Staff A, Sennstrom, M, Olovsson M, Brennecke S, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia: The PROGNOSIS Study. COGI 2014, Paris. Abstract P79. Available at: <http://www.congressmed.com/cogi/images/pdf/COGIParisAbstractBook.pdf>. [Accessed January 2015].

11. Herse F, Verlohren S, Wenzel K, et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fmslike tyrosine kinase 1 in a gestational agematched case study. Hypertension 2009;53: 393-8

12. Hund M, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. BMC Pregnancy Childbirth 2014; 14: 324.

13. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22:1021-38

14. Lakshmi Tanuja Petla, Rosy Chikkala, K.S. Ratnakar, Vijayalakshmi Kodati, V. Sritharan. Biomarkers for the

management of pre-eclampsia in pregnant women. Indian J Med Res 138, July 2013, pp 60-67.

15. Martin Hund, Deirdre Allegranza, Maria Schoedl, Peter Dilba, Wilma Verhagen-Kamerbeek and Holger Stepan. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. BMC Pregnancy and Childbirth 2014; 14: 324.

16. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. November 2013; vol. 122; no. 5; 1122-1131.

17. Stefan Verlohren, Ignacio Herraiz, Olav Lapaire, Dietmar Schlembach, Harald Zeisler, Pavel Calda, Joan Sabria, Filiz Markfeld-Erol, Alberto Galindo, Katharina Schoofs, Barbara Denk, Holger Stepan. New Gestational Phase-Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. Hypertension. published online October 28, 2013. Received June 15, 2013; first decision July 7, 2013; revision accepted October 1, 2013

18. T. Krauss, H. Pauer, and H. G. Augustin, "Prospective analysis of placenta growth factor (PIGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia," Hypertension in Pregnancy. 2004; vol. 23; no. 1; 101-111.

**Tài liệu tham khảo**

**Tiếng Việt**

1. Nguyễn Chính Nghĩa. Nghiên cứu yếu tố phát triển rau thai (PIGF) và thu thể yếu tố phát triển nội mạc hòa tan (sFlt-1) trong huyết thanh ở thai phụ bình thường và thai phụ có nguy cơ tiền sản giật. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại Học Y Hà nội. 2013.

**Tiếng Anh**

2. A. G. Witlin, G. R. Saade, F. Mattar, and B. M. Sibai, "Predictors of neonatal outcome in women with severe preeclampsia or eclampsia between 24 and 33 weeks' gestation," The American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2000; vol. 182; no. 3; 607-611.

3. A. Ohkuchi, C. Hirashima, K. Takahashi, H. Suzuki, S. Matsubara, and M. Suzuki, "Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19-31 weeks of gestation," Hypertension Research. 2013; vol. 36; no. 12; 1073-1038.

4. Alice Wang, Sarosh Rana, S. Ananth Karumanchi. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. Physiology. Vol. 24 no. 3, 147-158.

5. Cabero and E. Gratacos, "Predictive value of angiogenic factors' and uterine artery Doppler for early- versus late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction," Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008; vol. 31; no. 3; 303-309.

6. D. Wright, R. Akolekar, A. Syngelaki, L. C. Poon, and K. H. Nicolaides, "A competing risks model in early screening for preeclampsia", Fetal Diagnosis and Therapy. 2012; vol. 32; 171-178.

7. E.A. Steegers, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010; 376; 631 - 644.

8. H. Stepan, A. Unversucht, N. Wessel, and R. Faber, "Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion," Hypertension. 2007; vol. 49; no. 4; 818-824.

9. H. Stepan, I. Herraiz, D. Schlembach, S. Verlohren, S. Brennecke, F. Chantraine, E. Klein, O. Lapaire, E. Llubra, A. Ramoni, M. Vatis, D. Wertaschnigg and A. Galindo. Opinion. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction of a nd diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45; 241-246.