BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**

TR- ỜNG 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 : 62720112

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ng□ời h□ớng dẫn khoa học :
PGS.TS. PHẠM THIỆN NGỌC
PGS.TS. NGUYỄN QUỐC TUẤN

HÀ NỘI - 2014

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**

TR- ỜNG 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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2014

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
Chương 1: TỔNG QUAN 4
1.1. Tổng quan về tiền sản giật 4
1.1.1. Tình hình mắc tiền sản giật trên thế giới và ở Việt Nam 4
1.1.2. Định nghĩa 4
1.1.3. Nguyên nhân và sinh lý bệnh học 5
1.1.4. Triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm 8
1.1.5. Thể lâm sàng 10
1.1.6. Tiên lượng 11
1.1.7. Chẩn đoán 11
1.1.8. Điều trị 12
1.1.9. Biến chứng của tiền sản giật 12
1.2. Hội chứng HELLP 13
1.2.1. Định nghĩa 13
1.2.2. Bệnh sinh 14
1.2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại 14
1.2.4. Chẩn đoán xác định 14
1.2.5. Chẩn đoán phân biệt 15
1.2.6. Tiên lượng 15
1.2.7. Điều trị 15
1.3. Tổng quan về PlGF và sFlt-1 16
1.3.1. Cấu tạo, nguồn gốc và chức năng của PlGF và sFlt-1 16
1.3.2. Mối liên quan giữa PlGF, sFlt-1 với tiền sản giật 21
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 23
1.3.4. Vai trò của PlGF, sFlt-1 trong cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật 25
1.4. Một số dấu ấn sinh học mới được sử dụng trong chẩn đoán, theo dõi tiền sản giật 29
1.4.1. Endoglin hòa tan 29

1.4.2. P- selectin 30
1.4.3. Cell-free fetal DNA 31
1.4.4. ADAM12 31
1.4.5. PP-13 32
1.4.6. PTX3 33
1.4.7. PAPP-A 33
1.4.8. Visfastin 34
1.4.9. Adrenomedullin 34
1.4.10. Tự kháng thể kháng thụ thể angiotensin II typ 1 35
1.4.11. Inhibitin A và Activitin A 35
1.4.12. ADMA 36
1.5. Những nghiên cứu về PlGF, sFlt-1 trong lĩnh vực sản khoa 36
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 38
2.1. Đối tượng nghiên cứu 38
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu 38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: 39
2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu 39
2.2.1. Cỡ mẫu cho nhóm thai phụ bình thường 39
2.2.2. Cỡ mẫu cho nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật 40
2.3. Phương pháp và kỹ thuật nghiên cứu 40
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu 40
2.3.2. Các bước tiến hành nghiên cứu 40
2.3.3. Các chỉ số cần xác định trong nghiên cứu 42
2.3.4. Phương pháp xác định các chỉ số trong nghiên cứu 42
2.4. Địa điểm nghiên cứu 50
2.5. Trang thiết bị và máy móc phục vụ nghiên cứu 50
2.6. Phương pháp phân tích số liệu 51
2.7. Về khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu 52
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 53
3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu. 53
3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm chứng: 53

3.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm có nguy cơ tiền sản giật.....53
3.1.3. Các yếu tố nguy cơ của nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật 54
3.1.4. So sánh một số đặc điểm lâm sàng giữa nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật.....55
3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu 57
3.2. Kết quả định lượng nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ bình thường..... 58
3.2.1. Kết quả chuẩn hóa kỹ thuật định lượng PlGF và sFlt-1 58
3.2.2. Kết quả đánh giá kỹ thuật định lượng PlGF và sFlt-1 58
3.3 Kết quả đảm bảo chất lượng PlGF, sFlt-1 59
3.3.1. Kết quả đảm bảo chất lượng PlGF 60
3.3.2. Kết quả đảm bảo chất lượng sFlt-1.....60
3.4. Kết quả định lượng nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ bình thường..... 61
3.5. Kết quả định lượng nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật 64
3.5.1. Kết quả định lượng nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm chứng 64
3.5.2. Kết quả định lượng nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm thai phụ có nguy cơ tiền sản giật 64
3.5.3. So sánh nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF của nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật.....65
3.5.4. So sánh nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF của nhóm chứng với nhóm sau này tiến triển thành tiền sản giật và nhóm không tiến triển tiền sản giật 66
3.5.5. Kết quả định lượng nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF ở những thai phụ sau này tiến triển thành tiền sản giật tại thời điểm xuất hiện tiền sản giật.....68

3.6. Kết quả định lượng một số chỉ số hóa sinh ở nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật 68
3.6.1. Kết quả định lượng một số chỉ số hóa sinh ở nhóm chứng 69
3.6.2. Kết quả định lượng một số chỉ số hóa sinh ở nhóm có nguy cơ tiền sản giật 69
3.6.3. So sánh một số chỉ số hóa sinh ở nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật 70
3.7. Mối tương quan gữa nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF với một số đặc điểm lâm sàng và chỉ số hóa sinh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật 71
3.7.1. Mối tương quan gữa nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF với một số đặc điểm lâm sàng ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật..... 71
3.7.2. Mối tương quan giữa nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF với một số chỉ số hóa sinh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật..... 72
3.8. Kết quả đánh giá giá trị nồng độ PlGF, sFlt-1 trong chẩn đoán sớm tiền sản giật 72
3.8.1. Kết quả theo dõi nhóm có nguy cơ tiền sản giật nhằm xác định tỷ lệ xuất hiện tiền sản giật 72
3.8.2. Bước đầu đánh giá giá trị của nồng độ PlGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PlGF trong sàng lọc tiền sản giật 73
Chương 4: BÀN LUẬN 77
4.1. Bàn về một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu 77
4.2. Bàn về nồng độ PlGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ bình thường 78
4.2.1. Bàn về việc xác định nồng độ PlGF, sFlt-1 ở thai phụ bình thường theo các giai đoạn tuổi thai của thai kỳ 78
4.2.2. So sánh nồng độ PlGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PlGF chúng tôi thu được ở thai phụ bình thường với giá trị tham chiếu của hãng Roche..... 79
4.2.3. Bàn về độ tin cậy của việc xác định nồng độ PlGF và sFlt-1 82

4.3 Bàn về nồng độ PlGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PlGF huyết thanh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật 84
4.3.1. Bàn về nồng độ PlGF, sFlt-1 huyết thanh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật 84
4.3.2. Bàn về tỷ số sFlt-1/PlGF ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật 87
4.3.3. Bàn về mối liên quan giữa nồng độ PlGF, sFlt-1 với một số đặc điểm lâm sàng và chỉ số hóa sinh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật 89
4.4. Bàn về giá trị của nồng độ PlGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1 /PlGF trong bệnh lý tiền sản giật 89
4.4.1. Giá trị của việc định lượng nồng độ PlGF và sFlt-1 trong chẩn đoán sớm tiền sản giật 89
4.4.2. Bàn về độ nhạy và độ đặc hiệu của nồng độ PlGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PlGF trong chẩn đoán sớm tiền sản giật 99
4.4.3. Bàn về thời điểm lấy máu xét nghiệm PlGF và sFlt-1 nhằm chẩn đoán sớm tiền sản giật 101
4.5. Sự cần thiết của việc sử dụng các dấu ấn sinh học trong bệnh lý tiền sản giật 102
KẾT LUẬN 105
KIẾN NGHỊ 106
DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm chứng 53
Bảng 3.2. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm có nguy cơ tiền sản giật 54
Bảng 3.3. Các yếu tố nguy cơ của thai phụ trong nghiên cứu 54
Bảng 3.4. So sánh một số đặc điểm lâm sàng giữa nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật 55
Bảng 3.5. So sánh tình trạng BMI, huyết áp và tuổi giữa nhóm thai phụ bình thường và nhóm có nguy cơ tiền sản giật 56
Bảng 3.6. Tỷ lệ Protein niệu dương tính ở nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật 57
Bảng 3.7. Nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF của nhóm thai phụ bình thường 61
Bảng 3.8. So sánh nồng độ PlGF nhóm thai thường của tác giả với giá trị tham chiếu của hãng Roche 62
Bảng 3.9. So sánh nồng độ sFlt-1 nhóm thai thường của tác giả với giá trị tham chiếu của hãng Roche 63
Bảng 3.10. So sánh tỷ số nồng độ sFlt-1/PlGF nhóm thai thường của tác giả với giá trị tham chiếu của Roche..... 63
Bảng 3.11. Nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF của nhóm chứng..... 64
Bảng 3.12. Nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF ở nhóm có nguy cơ tiền sản giật 65
Bảng 3.13. So sánh nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF giữa nhóm thai phụ bình thường và có nguy cơ tiền sản giật 65
Bảng 3.14. So sánh nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF giữa nhóm chứng với nhóm sau này tiến triển thành tiền sản giật. 66
Bảng 3.15. So sánh nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF giữa nhóm chứng với nhóm không tiến triển tiền sản giật..... 67

Bảng 3.16. Nồng độ PlGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PlGF của thai phụ khi xuất hiện tiền sản giật..... 68
Bảng 3.17. Kết quả định lượng một số chỉ số hóa sinh ở nhóm chứng 69
Bảng 3.18. Kết quả định lượng một số chỉ số hóa sinh ở nhóm có nguy cơ tiền sản giật 69
Bảng 3.19. So sánh các chỉ số hóa sinh giữa nhóm chứng và nhóm có nguy cơ tiền sản giật..... 70
Bảng 3.20. Hệ số tương quan giữa độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF với một số đặc điểm lâm sàng của thai phụ có nguy cơ tiền sản giật 71
Bảng 3.21. Hệ số tương quan giữa nồng độ PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF với một số chỉ số hóa sinh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật ... 72
Bảng 3.22. Giá trị của PlGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PlGF trong sàng lọc tiền sản giật..... 75

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Nồng độ PlGF ở thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật.. 24
Biểu đồ 1.2. Nồng độ của sFlt-1 ở thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật 25
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ tiến triển thành tiền sản giật ở nhóm có nguy cơ tiền sản giật 73
Biểu đồ 3.2. Biểu đồ ROC đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của nồng độ PlGF trong sàng lọc tiền sản giật 74
Biểu đồ 3.3. Biểu đồ ROC đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của nồng độ sFlt-1 trong sàng lọc tiền sản giật 74
Biểu đồ 3.4. Biểu đồ ROC đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của tỷ số sFlt-1/PlGF trong sàng lọc tiền sản giật 75