

MÔ HÌNH SÀNG LỌC BỆNH LÝ TIỀN SẢN GIẬT TẠI THỜI ĐIỂM 11 TUẦN ĐẾN 13 TUẦN 6 NGÀY THAI KỲ DỰA VÀO YẾU TỐ NGUY CƠ MẸ, HUYẾT ÁP ĐỘNG MẠCH, PAPP-A VÀ SIÊU ÂM DOPPLER ĐỘNG MẠCH TỬ CUNG

*Cao Ngọc Thành, Võ Văn Đức, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Trương Quang Vinh,
Nguyễn Việt Nhân, Hà Thị Minh Thi, Nguyễn Trần Thảo Nguyên, Trần Mạnh Linh
Trường Đại học Y Dược Huế*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát vai trò sàng lọc bệnh lý tiền sản giật tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày thai kỳ bằng phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ, huyết áp động mạch, xét nghiệm PAPP-A và chỉ số xung - PI động mạch tử cung. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 2.998 thai phụ tại thời điểm thai 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày đến khám sàng lọc quý I và quản lý thai kỳ tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Đại học Y dược Huế từ 09/2012 đến 03/2015. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ chiếm 3,74% so với toàn bộ thai nghén, trong đó tiền sản giật có tỷ lệ 2,84%. Dự báo tiền sản giật bằng dựa vào duy nhất yếu tố nguy cơ mẹ cho kết quả không cao. Phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ, huyết áp trung bình và chỉ số PI thấp nhất cho diện tích dưới đường cong ROC dự báo tiền sản giật muộn là 0,811, tỷ lệ phát hiện 45,6% và 57,9% tương ứng với tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%. Mô hình phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ với huyết áp trung bình, PAPP-A và chỉ số xung PI thấp nhất có diện tích dưới đường cong ROC dự báo tiền sản giật sớm là 0,935, tỷ lệ phát hiện 81,8% và 90,9% tương ứng tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%. **Kết luận:** Có thể tiếp cận sàng lọc tiền sản giật sớm ngay từ thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày thai kỳ bằng phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ, huyết áp trung bình, PAPP-A và siêu âm doppler động mạch tử cung chỉ số xung thấp nhất.

Từ khóa: Tiền sản giật, tăng huyết áp thai kỳ, PAPP-A, chỉ số xung PI, sàng lọc trước sinh.

Abstract

THE MODEL SCREENING PREECLAMPSIA AT 11⁺⁰ TO 13⁺⁶ WEEKS OF GESTATION

*Cao Ngoc Thanh, Nguyen Vu Quoc Huy, Vo Van Duc, Truong Quang Vinh,
Nguyen Viet Nhan, Ha Thi Minh Thi, Nguyen Tran Thao Nguyen, Tran Manh Linh
Hue University of Medicine and Pharmacy*

Objective: Screening preeclampsia at 11⁺⁰-13⁺⁶ gestational by combine maternal characteristics, MAP, PAPP-A and UtA-PI. **Materials and methods:** Prospective screening study for preeclampsia in pregnant attending their first hospital visit at 11-13 weeks 6 of gestation. The performance of screening for PE and GH by combinations of maternal characteristics, uterine artery with the lowest pulsatility index (L-PI), mean arterial pressure (MAP) and serum PAPP-A was determined. **Results:** Of 2.998 patients with complete outcome data, there were 3.74% of hypertension disorder, and 2.84% cases of pre-eclampsia. The study show a poor results screening for PE by maternal factors only. In screening for PE by combine maternal factors, MAP and L-PI, the estimated detection rates were 18.2% and 45.5%

- Địa chỉ liên hệ: Trần Mạnh Linh, email: xu_linh2000@yahoo.com

DOI: 10.34071/jmp.2015.4+5.22

- Ngày nhận bài: 17/8/2015 * Ngày đồng ý đăng: 05/11/2015 * Ngày xuất bản: 12/11/2015

for HG, 45.6% and 57.9% for late PE at a fixed false positive rate of 5% and 10%, respectively. For early PE, in screening by combine maternal characteristics, L-PI, MAP and serum PAPP-A, the the estimated detection rates were 81.8% and 90.9% at a fixed false positive rate of 5% and 10%, respectively. **Conclusion:** Effective prediction of early PE can be achieved at 11–13⁺⁶ weeks' gestation by combine maternal characteristics, L-PI, MAP and serum PAPP-A.

Key words: *preeclampsia; gestational hypertension; screening; PAPP-A, UtA-PI, MAP*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn tăng huyết áp (HA) trong thai kỳ nói chung và Tiền sản giật – Sản giật (TSG-SG) nói riêng là một trong những biến chứng thai sản thường gặp, tỷ lệ khoảng 5 – 8% trong thai kỳ. Tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ đã tăng đáng kể trong vòng 10 năm qua, ước tính tăng khoảng 25% do song hành cùng với sự gia tăng tỷ lệ béo phì, đái đường, các can thiệp hỗ trợ sinh sản [4]. Tuy nhiên những con số trên có thể chưa phản ánh đầy đủ thực tế vấn đề do tồn tại tình trạng bỏ sót chẩn đoán hay tử vong có liên quan đến TSG. Cho đến nay, TSG-SG vẫn là một trong ba nguyên nhân gây tử vong mẹ và chu sinh hàng đầu liên quan đến thai nghén sau băng huyết và nhiễm trùng. Các biến chứng thai nhi như thai chậm phát triển trong tử cung nặng, thiếu ối, sinh non, thai suy, các sang chấn thần kinh và tử vong. Biến chứng mẹ gồm rau bong non, rối loạn đông máu, sản giật, suy thận cấp, xuất huyết gan hoặc suy gan, xuất huyết não, bệnh lý não do tăng HA, phù phổi và nặng nề nhất là dẫn đến tử vong. Ngoài ra, dư hậu của TSG-SG còn kéo dài dai dẳng sau khi sinh, ở các lần sinh tiếp theo và là yếu tố nguy cơ liên quan đến các bệnh lý tim mạch như xơ vữa động mạch, các bệnh lý tim, bệnh thận, đột quy, bệnh lý võng mạc.

Trong thập kỷ qua, cách thức tiếp cận TSG dần dần được thay đổi dựa trên các bằng chứng lâm sàng thu nhận được. Các thay đổi về tiêu chuẩn chẩn đoán, hướng tiếp cận cụ thể cho từng loại rối loạn tăng HA trong thai kỳ, khổng chế các biến chứng đã góp phần quản lý tốt hơn bệnh lý này. Song song với hiểu rõ hơn về bệnh nguyên, cơ chế bệnh sinh, các thay đổi bệnh lý ngay từ giai đoạn sớm đã tạo điều kiện để xây dựng các mô hình dự báo TSG và tiếp cận can thiệp dự phòng sớm ngay từ trong quý I thai kỳ. Nguy cơ xuất hiện TSG theo tuổi, BMI, chủng tộc, tiền sử, phương pháp

thụ thai, các bệnh lý kèm theo, HA động mạch đã được xác nhận. Một số yếu tố làm tăng nguy cơ phát triển TSG bao gồm tăng HA, giảm chức năng thận, béo phì, đề kháng insulin và đái đường. Các yếu tố di truyền chi phối đáng kể đến tính dễ mắc bệnh lý TSG-SG. Sự thay đổi các chất chỉ điểm sinh hóa phản ánh các thay đổi trong bệnh sinh TSG giai đoạn sớm trong thai kỳ là nền tảng để nghiên cứu giá trị dự báo đối với sự xuất hiện TSG. Các thay đổi tưới máu tại đơn vị gai rau giai đoạn sớm 11-13 tuần ở những sản phụ có nguy cơ TSG theo hướng tăng áp lực động mạch trung bình và chỉ số xung động mạch tử cung (PI) là những cơ sở để xây dựng các mô hình dự báo TSG [20].

Mặc dù vậy, việc tìm ra một xét nghiệm lý tưởng có khả năng dự báo TSG hiện nay còn nhiều hạn chế, tuy nhiên, xác định chính xác những trường hợp có nguy cơ cao phát triển TSG dựa vào mô hình phối hợp nhiều yếu tố, dự báo mức độ nặng, hoặc sớm hay muộn là hướng đi mang lại nhiều triển vọng. Phân nhóm đối tượng nguy cơ, can thiệp dự phòng, chẩn đoán sớm, quản lý nhanh chóng và kịp thời có thể cải thiện kết quả mẹ cũng như tình trạng thai. Để góp phần vào công tác chăm sóc sức khỏe sinh sản nói chung quản lý bệnh lý TSG, chúng tôi thực hiện đề tài: “**Mô hình sàng lọc bệnh lý Tiền sản giật tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày thai kỳ dựa vào yếu tố nguy cơ mẹ, huyết áp động mạch, PAPP-A và siêu âm Doppler động mạch tử cung**” với mục tiêu khảo sát vai trò sàng lọc bệnh lý TSG tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày thai kỳ bằng phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ, huyết áp động mạch, xét nghiệm PAPP-A và chỉ số xung - PI động mạch tử cung.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là tất cả thai phụ đơn

thai, tuổi thai từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày đến khám sàng lọc và quản lý thai nghén tại Khoa Phụ Sản - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 11/2011 đến tháng 03/2015. Loại trừ các trường hợp đa thai, thai dị tật được phát hiện qua sàng lọc quý I có chỉ định chấm dứt thai kỳ, sảy thai, thai chết trong tử cung có nguyên nhân không phải do bệnh lý hoặc các biến chứng của TSG-SG, loại bỏ các trường hợp mất dấu trong quá trình nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên 2.998 thai phụ có tuổi thai từ 11 đến 13 tuần 6 ngày đến khám, sàng lọc quý I thai kỳ.

Thu thập thông tin tiền sử và bệnh sử:

- Số lần mang thai, phương pháp thụ thai, tiền sử sản khoa, tiếp xúc với thuốc lá thai kỳ, tiền sử bệnh lý nội ngoại khoa, tiền sử gia đình.

Khám lâm sàng:

- Tuổi mẹ, dân tộc, tuổi thai, khám các dấu hiệu thai nghén bất thường trong 3 tháng đầu. Tính chỉ số khối cơ thể (BMI). Đo HA hai tay, ghi kết quả hiển thị HATT, HATr mỗi lần đo và kết quả HATB.

Siêu âm sàng lọc quý I thai kỳ:

- Siêu âm sàng lọc quý I, khảo sát Doppler động mạch tử cung, đo chỉ số xung – PI 2 bên. Xác định giá trị PI lớn nhất, PI nhỏ nhất và giá trị PI trung bình [13].

Xét nghiệm:

- **PAPP-A:** sử dụng kit PAPP-A (A098-201) và hệ thống DELFIA XPRESS analyzer.

Theo dõi:

Kết quả thai kỳ được theo dõi từ thời điểm sàng lọc quý I cho đến chuyển dạ và hết thời gian hậu sản. Dựa vào thông tin lưu trữ lần khám sàng lọc quý I, lên lịch khám, sàng lọc quý II lúc 22 tuần, quý III lúc 30 – 32 tuần và thời điểm kết thúc thai kỳ. Các thai phụ được theo dõi tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, kết quả thai kỳ được thu thập thông qua hồ sơ bệnh án.

Kết quả thai kỳ:

Phân loại các rối loạn tăng HA trong thai kỳ gồm 4 nhóm: tăng HA thai nghén, TSG-SG, tăng HA mãn tính, TSG chồng chất trên nền tăng HA

mãn tính. TSG được định nghĩa theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội quốc tế nghiên cứu về tăng HA trong thai kỳ - International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [4] gồm: (1) Tăng HA ≥ 20 tuần và protein niệu. HATT ≥ 140 mmHg hoặc HATr ≥ 90 mmHg tại 2 thời điểm đo cách 4 giờ và; (2) Protein niệu ≥ 300 mg/24giờ hoặc có 2 lần kết quả dương tính (++) trên qua thử dipstick với nước tiểu giữa dòng hoặc lấy qua ống thông tiểu.

Phân loại TSG – SG theo thời gian xuất hiện được chia thành 2 nhóm dựa vào thời điểm phát triển TSG [4]: TSG sớm: trước 34 tuần và TSG muộn từ sau 34 tuần.

2.3. Xử lý số liệu

Sự xuất hiện TSG là biến số phụ thuộc của nghiên cứu và là tiêu chuẩn đánh giá các giá trị các biến số sử dụng trong vai trò dự báo TSG. Nguy cơ TSG dựa vào yếu tố nguy cơ mẹ được tính theo công thức Odds/(1+ odds); Odds = e^Y . Giá trị Y dựa trên phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ mẹ, yếu tố tiền sử, bệnh lý áp dụng theo công thức [29]:

- **TSG sớm:** $Y = -5,674 + (2,193 \text{ nếu có tiền sử tăng HA, } 0 \text{ nếu không}) + (-1,184 \text{ nếu con rạ không có tiền sử bị TSG, } 1,362 \text{ nếu con rạ có tiền sử bị TSG, } 0 \text{ nếu con so}) + (1,537 \text{ nếu sử dụng thuốc kích thích rụng trứng, } 0 \text{ nếu có thai tự nhiên}); R^2 = 0,129, P < 0,0001.$

- **TSG muộn:** $Y = -7,860 + 0,034 \times \text{tuổi (năm)} + 0,096 \times \text{BMI} + (1,070 \text{ nếu gia đình có tiền sử TSG, } 0 \text{ nếu không có tiền sử gia đình TSG}) + (-1 \text{ nếu con rạ không có tiền sử TSG, } 0,780 \text{ nếu con rạ có tiền sử TSG, } 0 \text{ nếu con so}); R^2 = 0,126, P < 0,0001.$

Các yếu tố dự báo TSG gồm HATB, PAPP-A, PI nhỏ nhất được biểu diễn thông qua bội số trung vị MoM sau khi hiệu chỉnh các yếu tố liên quan. Nguy cơ mẹ được sử dụng như nguy cơ tiền định để phối hợp các yếu tố dự báo [23], [24], [26], [27], [29]. Kết quả dự báo được đánh giá dựa vào diện tích dưới đường cong ROC, tính và so sánh tỷ lệ phát hiện tương ứng với tỷ lệ dương tính giả.

Xử lý số liệu theo phần mềm Medcalc 13.3.3.0.

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, 3.317 trường hợp đã được sàng lọc bệnh lý TSG tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày cùng với thời điểm sàng lọc quý I thai kỳ. Có 2.998 trường hợp (90,38%) đã theo dõi đến kết thúc thai kỳ. Chúng tôi loại bỏ khỏi đối tượng nghiên cứu

319 trường hợp (9,62%) mất dấu trong quá trình nghiên cứu gồm: 259 trường hợp (7,81%) mất liên lạc, 13 trường hợp (0,39%) thai dị dạng phát hiện muộn, 34 trường hợp (1,03%) thai chết lưu trước 22 tuần, 13 trường hợp (0,39%) thai chết lưu muộn sau 22 tuần không liên quan đến bệnh lý TSG – SG.

3.1. Đặc điểm chung của nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Các đặc điểm	Thai kỳ bình thường	Có rối loạn tăng HA	<i>p</i>
Tuổi mẹ trung bình (năm, trung vị)	28,0 (25,0–31,0)	32,2 (27,0–37,0)	<0,0001
BMI (kg/m ² , trung vị)	19,5 (18,2–21,0)	21,1 (19,8–23,1)	<0,0001
CRL (mm, trung vị)	61,0 (55,0–68,0)	58,8 (53,7–65,0)	-
Độ mờ da gáy (mm, trung vị)	1,6 (1,3–1,9)	1,5 (1,3–1,9)	-
Tuổi thai (ngày, trung vị)	88 (85–91)	87 (84–91)	-
Số lần mang thai:			
– Con so (n,%)	1.610 (55,79)	49 (43,75)	0,0156
– Con rạ mang thai bị TSG (n,%)	19 (0,66)	22 (19,64)	<0,0001
– Con rạ mang thai không bị TSG (n,%)	1.257 (43,56)	41 (36,61)	-
Tiền sử sản khoa:			
– Tiền sử sảy thai (n,%)	344 (11,92)	18 (16,08)	-
– Tiền sử sinh non (n,%)	30 (1,04)	2 (1,79)	-
– Tiền sử mang thai dị dạng (n,%)	21 (0,73)	1 (0,89)	-
– Tiền sử thai chậm phát triển (n,%)	17 (0,59)	2 (1,79)	-
Phương pháp có thai:			
– Mang thai tự nhiên (n,%)	2.872 (99,51)	108 (96,43)	0,0005
– Dùng thuốc kích thích rụng trứng (n,%)	12 (0,42)	4 (3,57)	0,0001
Có tiếp xúc thuốc lá trong thai kỳ (n,%)	72 (2,49)	7 (6,25)	0,0325
Các bệnh lý liên quan* (n,%)	13 (0,45)	2 (1,79)	-
Tiền sử gia đình:			
– Mẹ, chị có mang thai bị TSG (n,%)	66 (2,29)	23 (20,54)	<0,0001
– Gia đình có người bị THA (n,%)	103 (3,57)	13 (11,61)	<0,0001

* Các bệnh liên quan đến tăng nguy cơ TSG: Đái tháo đường type I, II, bệnh hệ thống như Lupus ban đỏ, hội chứng kháng Phospholipid, bệnh thận mãn tính, bệnh tim mạch.

Có sự khác biệt về trung bình tuổi mẹ, BMI giữa nhóm không có các rối loạn tăng HA và

nhóm có rối loạn tăng HA. Tỷ lệ con rạ có tiền sử mang thai bị TSG trong nhóm có các rối loạn tăng HA (19,64%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có thai kỳ bình thường (0,66%), $p < 0,0001$. Tỷ lệ mang thai có sử dụng thuốc kích thích rụng trứng trong nhóm phát có các rối

loạn tăng HA (3,57%) cao hơn so với nhóm có thai kỳ bình thường (0,42%), $p = 0,0001$. Cũng có sự khác biệt về tỷ lệ gia đình có mẹ, chị em gái có tiền sử mang thai bị TSG (20,54% và 2,29%), gia đình có người bị tăng HA (11,61%

và 3,57%), có tiếp xúc với thuốc là trong thai kỳ giữa hai nhóm (6,25% và 2,49%).

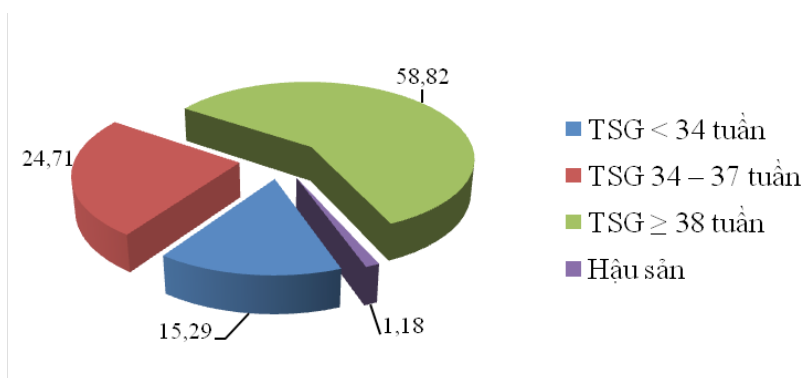
Tuy nhiên, không có sự khác biệt về một số yếu tố tiền sử sản khoa như sảy thai, sinh non, tiền sử mang thai chậm phát triển giữa hai nhóm.

3.2. Các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ

Bảng 2. Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ

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

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



Biểu đồ 1. Phân loại TSG theo thời gian

Tỷ lệ TSG sớm là 15,29%, đa số TSG phát triển sau 38 tuần, chiếm tỷ lệ 58,82%

3.3. Dự báo TSG bằng yếu tố nguy cơ mẹ

Bảng 3. Diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG bằng yếu tố nguy cơ mẹ

	Diện tích dưới đường cong ROC (KTC 95%)					
	ROC	Điểm cắt	SE	SP	+LR	-LR
TSG sớm	0,716 (0,698–0,732)	>0,0010	90,91	43,10	1,60	0,21
TSG muộn	0,610 (0,592–0,628)	>0,0085	47,37	79,01	2,26	0,47
Tăng HA thai nghén	0,627 (0,608–0,645)	>0,0062	90,91	40,59	1,52	0,23

Diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG sớm, TSG muộn và tăng HA thai nghén dựa vào duy nhất yếu tố nguy cơ mẹ thứ tự là 0,716 (0,698–0,732), 0,610 (0,592–0,628) và 0,627 (0,608–0,645).

3.4. Dự báo tăng HA thai nghén

Bảng 4. Mô hình phối hợp dự báo tăng HA thai nghén

Diện tích dưới đường cong ROC (KTC 95%)			Tỷ lệ phát hiện (%) với tỷ lệ dương tính giả tương ứng	
	ROC	Điểm cắt	5%	10%
Yếu tố nguy cơ mẹ	0,627 (0,608–0,645)	>0,0062	-	-
Yếu tố nguy cơ mẹ và:				
HATB	0,673 (0,655–0,690)	>0,0040	18,2 (2,8–51,8)	27,3 (6,3–60,9)
PI thấp nhất	0,678 (0,661–0,696)	>0,0066	18,2 (2,8–51,8)	27,3 (6,3–60,9)
HATB, PI thấp nhất	0,743 (0,726–0,759)	>0,0071	18,2 (2,8–51,8)	45,5 (16,9–76,5)

Phối hợp gồm yếu tố nguy cơ mẹ, HATB và chỉ số xung – PI thấp nhất có diện tích dưới đường cong ROC dự báo tăng HA thai nghén là 0,743 (0,726–0,759), tỷ lệ phát hiện 18,2% và 45,5% tương ứng với tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%.

3.5. Dự báo Tiền sản giật muộn

Bảng 5. Mô hình phối hợp dự báo TSG muộn

Diện tích dưới đường cong ROC (KTC 95%)			Tỷ lệ phát hiện (%), tỷ lệ dương tính giả	
	ROC	Điểm cắt	5%	10%
Yếu tố nguy cơ mẹ	0,610 (0,592–0,628)	>0,0085	-	-
Yếu tố nguy cơ mẹ và				
HATB	0,712 (0,695–0,729)	>0,0119	24,6 (14,2–37,8)	35,1 (22,9–48,9)
PAPP-A	0,686 (0,668–0,703)	>0,0070	14,0 (06,3–25,8)	24,6 (14,1–37,8)
PI thấp nhất	0,735 ((0,718–0,752))	>0,0085	35,7 (19,9–45,2)	38,6 (26,0–52,0)
HATB, PAPP-A	0,746 (0,729–0,762)	>0,0094	28,1 (17,0–41,5)	36,8 (24,5–50,7)
HATB, PI thấp nhất	0,811 (0,796–0,825)	>0,0162	45,6 (32,4–59,3)	57,9 (44,1–70,9)

Phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ, HATB, chỉ số xung PI thấp nhất có diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG muộn tốt nhất là 0,811 (0,796–0,825), tỷ lệ phát hiện là 45,6% (32,4–59,3) và 57,9% (44,1–70,9) với tỷ lệ dương tính giả tương ứng 5% và 10%.

3.6. Dự báo Tiền sản giật sớm

Bảng 6. Mô hình phối hợp dự báo TSG sớm

Diện tích dưới đường cong ROC (KTC 95%)			Tỷ lệ phát hiện (%) với tỷ lệ dương tính giả tương ứng	
	ROC	Điểm cắt	5%	10%
Yếu tố nguy cơ mẹ	0,716 (0,698–0,732)	>0,001	-	-
Yếu tố nguy cơ mẹ và:				
HATB	0,811 (0,796–0,825)	>0,0085	45,5 (16,9–76,5)	63,6 (30,9–88,8)
PAPP-A	0,836 (0,822–0,850)	>0,0043	36,3 (11,2–69,1)	54,6 (23,5–83,1)
PI thấp nhất	0,875 (0,862–0,887)	>0,0039	45,5 (16,9–76,5)	63,6 (30,9–88,8)
HATB, PAPP-A	0,876 (0,863–0,888)	>0,0064	45,5 (16,9–76,5)	63,6 (30,9–88,8)
PAPP-A, PI thấp nhất	0,909 (0,898–0,920)	>0,0026	45,5 (16,9–76,5)	72,7 (39,1–93,7)
HATB, PI thấp nhất	0,915 (0,904–0,925)	>0,0072	72,7 (39,1–93,7)	81,8 (48,2–97,2)
HATB, PAPP-A, PI thấp nhất	0,935 (0,925–0,944)	>0,0164	81,8 (48,2–97,2)	90,9 (58,7–98,5)

Mô hình phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ, HATB, chỉ số xung PI thấp nhất, PAPP-A có diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG sớm là 0,935 (0,925–0,944), tỷ lệ phát hiện 81,8% và 90,9% tương ứng với tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ tiền sản giật

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

4.2. Dự báo TSG bằng yếu tố nguy cơ mẹ

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo TSG sớm, TSG muộn và tăng HA thai nghén chỉ dựa vào duy nhất yếu tố nguy cơ mẹ thứ tự là 0,716 (0,698-0,732), 0,610 (0,592-0,628) và 0,627 (0,608-0,645). Dựa vào yếu tố nguy cơ mẹ, diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG sớm có vẻ cho kết quả khả quan hơn, tuy nhiên không có sự khác biệt so với TSG muộn và tăng HA thai nghén.

Mặc dù các Hiệp hội chuyên ngành trên Thế Giới đã đưa ra các hướng dẫn về quản lý TSG. Khuyến cáo cho lần khám thai đầu tiên, những trường hợp nguy cơ cao TSG dựa trên các yếu tố tiền sử mẹ, nên được xếp vào nhóm nguy cơ cao và cần can thiệp dự phòng sớm bằng Aspirin [4],

[18], [19], [30]. Tuy nhiên, đánh giá hiệu quả sàng lọc bằng các yếu tố nguy cơ mẹ vẫn còn nhiều hạn chế do tỷ lệ dương tính giả cao. Phần lớn các nghiên cứu có báo cáo về các yếu tố nguy cơ mẹ đối với sự phát triển TSG, một số nghiên cứu có đưa ra tương quan nhưng không đưa ra chỉ số nguy cơ cụ thể [25]. Khả quan nhất cho sàng lọc TSG dựa vào các yếu tố nguy cơ mẹ là phối hợp các yếu tố với nhau theo thuật toán phân tích đa biến [29], kết hợp nguy cơ tiền định mẹ (a priori risk) với các yếu tố dự báo khác như HATB PI, PAPP-A, PlGF... qua các thuật toán. Các yếu tố dự báo có ý nghĩa của nguy cơ tiền định mẹ cho TSG sớm gồm chủng tộc, tăng HA mãn tính, tiền sử mang thai TSG, sử dụng thuốc kích trứng. Đối với các yếu tố dự báo TSG muộn và tăng HA trong thai kỳ là tăng tuổi mẹ, BMI và tiền sử gia đình hoặc bản thân đã mang thai bị TSG [29].

4.3. Mô hình dự báo tăng HA thai kỳ

Trong nghiên cứu chúng tôi mô hình phối hợp gồm yếu tố nguy cơ mẹ, HATB và chỉ số xung – PI thấp nhất có giá trị dự báo tăng HA thai nghén là 0,743 (0,726–0,759). Tỷ lệ phát hiện tăng HA thai nghén là 18,2% (2,8–51,8) và 45,5% (16,9–76,5) tương ứng với tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%. Sàng lọc dựa vào khuyến cáo của NICE dựa vào yếu tố nguy cơ gồm con so, tuổi ≥ 40 , tiền sử gia đình có người mang thai bị TSG, tiền sử mang thai bị TSG, BMI ≥ 30 kg/m², bệnh lý mạch máu, cho tỷ lệ phát hiện tăng HA thai nghén lên đến 85%, tuy nhiên tỷ lệ dương tính giả rất cao 64,1% [19], [29]. Trong nghiên cứu của Felicity J Park và cộng sự, mô hình dự báo dựa vào kết hợp các yếu tố nguy cơ mẹ, HATB, PAPP-A, chỉ số xung – PI thấp nhất, tỷ lệ phát hiện tăng HA thai nghén dao động từ 16,0–27,7% và 27,7–36,1% ứng với tỷ lệ dương tính giả 5% và 10% [9]. Nghiên cứu của Leona Y Poon và cộng sự cho kết quả sàng lọc tăng HA thai nghén khoảng từ 20,7–35,7% và 30,7–50,0%, ứng với tỷ lệ dương tính giả 5% và 10% [29].

Nhìn chung, hầu như các nghiên cứu không tập trung vào dự báo tăng HA thai nghén do đặc điểm bệnh lý không rõ ràng, diễn tiến thoáng qua, các yếu tố dự báo không đặc hiệu ở nhóm bệnh lý này.

Ảnh hưởng của tăng HA thai nghén là không đáng kể đối với thai phụ, giai đoạn chu sinh và tỷ lệ tử vong nếu như phát triển sau 37 tuần. Điều trị cụ thể cũng không bắt buộc vì thông thường HA chỉ tăng nhẹ [3].

4.4. Mô hình dự báo TSG muộn

Trong nghiên cứu chúng tôi, TSG muộn được xác định khi phát triển từ sau tuần 34 thai kỳ, nhằm phù hợp với thuật toán tính nguy cơ. Kết quả nghiên cứu cho thấy mô hình phối hợp nguy cơ mẹ và HATB, hoặc với chỉ số PI thấp nhất cho kết quả dự báo TSG muộn khá tốt, diện tích dưới đường cong ROC là 0,712 (0,695–0,729) và 0,735 (0,718–0,752), tỷ lệ phát hiện 24,6% và 35,7% với tỷ lệ dương tính giả 5%. Mô hình phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ, HATB, chỉ số PI thấp nhất có diện tích dưới đường cong ROC dự báo TSG muộn tốt nhất, 0,811 (0,796–0,825), tỷ lệ phát hiện TSG muộn là 45,6% (32,4–59,3) và 57,9% (44,1–70,9) tương ứng với tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, vai trò của PAPP-A là không đáng kể trong dự báo TSG muộn. Các mô hình dự báo TSG muộn đều cho kết quả phù hợp, theo Felicity J. Park và cộng sự (n=3.099), mô hình dự báo TSG muộn dựa vào phối hợp nguy cơ mẹ và PAPP-A hoặc chỉ số PI thấp nhất, hoặc HATB cho tỷ lệ phát hiện từ 8,5–21,1% và 22,5–31,5%; tỷ lệ dương tính giả 5% và 10% [9]. Một nghiên cứu khác trên mẫu rất lớn (32.850) tác giả Ranjit Akolekar và cộng sự cho thấy phối hợp nguy cơ mẹ và PAPP-A, hoặc PI hoặc HATB cũng chỉ cho tỷ lệ phát hiện TSG muộn chỉ 31,4–41,1% và 43,2–53,7%; tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%. Đối với các chất chỉ điểm sinh hóa khác như PIGF, PP13, PTX3, P-Selectin, Activin-A, Inhibin-A, sEndogin, nếu đánh giá riêng lẻ từng yếu tố cho kết quả dự báo TSG khác biệt không đáng kể so với PAPP-A, PI hoặc HATB. Nếu phối hợp tất cả các yếu tố trên cho tỷ lệ phát hiện TSG muộn lên đến 79,4% và 88,3% tỷ lệ dương tính giả tương ứng 5% và 10% [1]. Tuy nhiên, áp dụng mô hình phối hợp quá nhiều yếu tố như vậy và trong đó không phải xét nghiệm nào cũng sẵn có là điều rất khó khả thi.

Như vậy, đối với sàng lọc TSG muộn, phát

triển từ sau 34 tuần vẫn còn nhiều thách thức. Các yếu tố dự báo TSG muộn tại thời điểm 11 – 13 tuần 6 ngày riêng lẻ hoặc được kết hợp đều cho kết quả dự báo còn nhiều hạn chế. Mặc dù các ảnh hưởng của TSG muộn là không trầm trọng so với TSG sớm. Tuy nhiên, tỷ lệ TSG muộn lại chiếm đa số, điều đó đòi hỏi cần có các chiến lược tiếp cận khác cho nhóm bệnh lý này.

4.5. Mô hình dự báo TSG sớm

Chúng tôi nhận thấy, các mô hình sàng lọc cho TSG sớm cho kết quả tốt hơn so với TSG muộn và tăng HA thai nghén. Trong đó mô hình phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ với HATB, PAPP-A và chỉ số xung PI thấp nhất cho kết quả dự báo TSG sớm tốt nhất, diện tích dưới đường cong ROC 0,935 (0,925–0,944), tỷ lệ phát hiện TSG sớm lên đến 81,8% và 90,9% tương ứng tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%. Nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác về kết quả dự báo TSG sớm. Nếu chỉ sàng lọc dựa vào duy nhất yếu tố nguy cơ mẹ cho, kết quả dự báo nhìn chung không cao. Tuy nhiên, khi phối hợp nguy cơ mẹ và PAPP-A hoặc PI hoặc HATB, hoặc với PAPP-A và PI hoặc với PI và HATB hoặc với cả PI, PAPP-A, HATB đều cho diện tích dưới đường cong ROC khả quan, tỷ lệ phát hiện TSG sớm dao động từ 45,9–83,8% và 59,5–94,6% tương ứng tỷ lệ dương tính giả 5% và 10% [26], [27]. Một nghiên cứu công bố năm 2013 phối hợp nguy cơ mẹ và HATB, PI và PAPP-A cho tỷ lệ phát hiện TSG sớm lên đến 81,8% và 92,5% tương ứng tỷ lệ dương tính giả 5% và 10%, nếu phối hợp thêm PIGF cho tỷ lệ phát hiện tốt nhất, 93,4% và 96,3%, tỷ lệ dương tính giả là 5% và 10% [2]. Tương tự, đối với các nghiên cứu với cỡ mẫu khác nhau cũng cho kết quả tương tự [6], [16], [21], [31], [33], [34].

Kết quả dự báo TSG sớm triển vọng hơn so với dự báo TSG muộn và tăng HA thai nghén. Trong các yếu tố dự báo được triển vọng được nghiên cứu dự báo TSG trong quý I thai kỳ, cả TSG sớm và TSG muộn đều không chỉ cho sự khác biệt rõ ràng so với nhóm thai phụ bình thường mà còn có sự khác biệt ở nhóm TSG sớm so với TSG muộn và tăng HA thai nghén. Sự khác nhau giữa TSG sớm và muộn có thể

phản ánh qua biểu hiện các khiếm khuyết tại đơn vị rau thai dẫn đến hậu quả là các biểu hiện lâm sàng của bệnh [10], [17]. TSG sớm có khả năng liên quan rõ ràng hơn đến bất thường đơn vị rau thai và hình thái mạch máu sơ với TSG muộn, ngược lại, có những bằng chứng cho thấy TSG muộn liên quan nhiều hơn đến bất thường chuyển hóa glucose và trở kháng huyết động ngoại biên, các bệnh lý tim mạch mẹ, tương tự như trường hợp béo phì rối loạn dung nạp glucose. Sự thay đổi những chất chỉ điểm sinh hóa phản ánh tình trạng rau thai thể hiện trong quá trình thay đổi bệnh sinh TSG ngay ở giai đoạn sớm trong thai kỳ là nền tảng để nghiên cứu giá trị dự báo đối với sự xuất hiện TSG sớm. Các thay đổi tưới máu tại đơn vị gai rau theo hướng tăng độ trở kháng phản ánh qua chỉ số xung động mạch tử cung – PI tăng. Vì vậy khi phối hợp các yếu tố này đều cho thấy cải thiện rõ ràng kết quả dự báo TSG sớm.

Tóm lại, các nghiên cứu đồng quan điểm rằng mô hình phối hợp dự báo TSG sớm triển vọng khi phối hợp các yếu tố nguy cơ mẹ, các chất chỉ điểm sinh hóa, HATB và siêu âm doppler động mạch tử cung chỉ số xung – PI. Sự khác nhau ở các nghiên

cứu có chăng về tỷ lệ phát hiện có thể giải thích bởi sự khác nhau của cỡ mẫu nghiên cứu, cũng có thể khác nhau về các đặc điểm trong cộng đồng nghiên cứu như yếu tố nguy cơ mẹ, chủng tộc ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Với tỷ lệ phát hiện cao trong những mô hình dự báo này là cơ sở để có thể thực hiện sàng lọc TSG sớm ngay ở quý I thai kỳ. Và một trong những đóng góp của mô hình dự báo TSG sớm là bước đầu xác định nhóm nguy cơ để tiếp tục sàng lọc ở các giai đoạn tiếp theo cũng như áp dụng các can thiệp dự phòng sớm ngay ở quý I thai kỳ.

5. KẾT LUẬN

Có thể tiếp cận sàng lọc bệnh lý TSG thường quy cùng với thời điểm sàng lọc dị tật bẩm sinh ngay từ thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày thai kỳ bằng phối hợp các yếu tố nguy cơ mẹ, HAT, PAPP-A và chỉ số xung – PI động mạch tử cung thấp nhất cho nhóm đối tượng có nguy cơ phát triển TSG sớm trước 34 tuần.

Khả năng dự báo TSG phát triển sau 34 tuần tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày thai kỳ còn hạn chế, vì vậy cần tiếp tục thực hiện sàng lọc và theo dõi như bước tiếp theo trong quản lý bệnh lý TSG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akolekar Ranjit, Argyro Syngelaki, Rita Sarquis, Mona Zvanca, Kypros H. Nicolaides (2011), “Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks”, *Prenat Diagn* 2011, 31: p. 66-74.
2. Akolekar Ranjit, Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. (2013), “Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers”. *Fetal Diagn Ther* 2013, 33(1): p. 8-15.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), “Chapter 3: Prediction of Preeclampsia”, *Hypertension in Pregnancy*, p. 21-27. 70.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), “Chapter 1: Classification of Hypertensive Disorders”, *Hypertension in Pregnancy*, p. 13-17.
5. Anna Yliniemi, Kaarin Makikallio, Teemu Korpimäki, Heikki Kouru, Jaana Marttala, Markku Ryyanen (2015), “Combination of PAPP-A, *fhCGβ*, AFP, PIGF, *sTNFR1*, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia”. *Clin Med Insights Reprod Health* 2015, 9: p. 13-20.
6. Caradeux J., Ramón Serra, Jyh-Kae Nien, Alejandra Pérez-Sepulveda, Manuel Schepeler, Francisco Guerra, Jorge Gutiérrez, Jaime Martínez, Cristián Cabrera, Horacio Figueroa-Diesel, Peter Soothill, Sebastián E. Illanes. (2013), “First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study”, *Prenatal Diagnosis*, 33(8): p. 732-736.
7. David James, Philip J. Steer, Carl P. Weiner, Bernard Gonik, Caroline A. Crowther, Stephen C. Robson (2011), “Chapter 35: Hypertension”, *High Risk Pregnancy: Management Options fourth Edition*, P. 599-562.
8. Di Lorenzo G., Ceccarello M., Cecotti V., Ronfani L., Monasta L., Vecchi Brumatti L., Monticob M., D'Ottavio G. (2012), “First trimester maternal serum PIGF, freeb-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine

- artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia". Placenta 33 (2012): p. 495-501.
9. Felicity J. Park, Constance H.Y. Leung, Leona C.Y. Poon, Paul F. Williams, Samantha J. Rothwell, Jon A. Hyett (2013), "Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy", Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. DOI: 10.1111/ajo.12126.
10. Gary Cunningham F., Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Catherine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Jeanne S. Sheffield (2014), "Hypertensive Disorders" Williams Obstetrics 24th. P. 1507-1612.
11. Hind N. Moussa, Sara E. Arian Mehr, Baha M. Sibai (2014), "Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy", Women's Health, 10(4): p. 385-404.
12. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (2014), "The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP". An International Journal of Women's Cardiovascular Health 4: p. 97-104.
13. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (2013), "ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics", Ultrasound Obstet Gynecol, 41: p. 233-239.
14. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. (2001), "Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study". BMJ 2001, 323: p. 1213-1217.
15. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (2008), "Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy", SOGC Clinical practice guideline, March JOGC Mars 2008.
16. Khaw A., Kametas N.A., Turan O.M., Bamfo J.E., Nicolaides K.H. (2008), "Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women", BJOG 2008, 115: p. 369-376.
17. Lim K.H., Zhou Y., Janatpour M., McMaster M., Bass K., Chun S.H., Fisher S.J. (1997), "Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia", Am J Pathol, 151(6): p.1809-1818.
18. National Heart Foundation of Australia (2008), "Guide to management of hypertension 2008", <http://www.heartfoundation.org.au>.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010), "Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy", NICE clinical guideline 107. www.nice.org.uk/guidance/CG107.
20. Nicolaides Kypros H. (2011), "A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment", Prenat Diagn, 31: p. 3-6.
21. Plasencia W., Maiz N., Poon L., Yu C., Nicolaides K.H. (2008), "Uterine artery Doppler at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ weeks and 21⁺⁰ to 24⁺⁶ weeks in the prediction of pre-eclampsia", Ultrasound Obstet Gynecol, 32: p. 138-146.
22. Plasencia W., Maiz N., Bonino S., Kaihura C., Nicolaides K.H. (2007), "Uterine artery Doppler at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ weeks in the prediction of pre-eclampsia", Ultrasound Obstet Gynecol, 30(5): p.742-749.
23. Poon L.C.Y., Kametas N.A., Valencia V., Chelemen T., Nicolaides K.H. (2011), "Hypertensive Disorders in Pregnancy: Screening by Systolic Diastolic and Mean Arterial Pressure at 11-13 Weeks", Hypertension in Pregnancy, 30: p. 93-107.
24. Poon L.C.Y., Karagiannis G., Leal A., Romero X.C., Nicolaides K.H. (2009), "Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks", Ultrasound Obstet Gynecol, 34: p. 497-502.
25. Poon L.C.Y., Kypros H. Nicolaides. (2014), "Early Prediction of Preeclampsia", Obstetrics and Gynecology International, Volume 2014, Article ID 297397.
26. Poon L.C.Y., Staboulidou I., Maiz N., Plasencia W., Nicolaides K.H. (2009), "Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks", Ultrasound Obstet Gynecol, 34: p. 142-148.
27. Poon L.C.Y., Violeta Stratieva, Silvia Piras, Solmaz Piri and Kypros H. Nicolaides. (2012), "Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks", Prenat Diagn, 30: p. 216-223.
28. Poon L.C.Y., Zymeri N.A., Zamprakou A., Syngelaki A., Nicolaides K.H. (2012), "Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation", Fetal Diagnosis and Therapy, 31(1): pp. 42-48.
29. Poon L.C.Y., Kametas N.A., Chelemen T., Leal A., Nicolaides K.H. (2010), "Maternal risk

- factors for hypertensive disorders in pregnancy: a correlative approach*". J Hum Hypertens 2010 Feb, 24 (2): p. 104-110.
30. World Health Organization (2011), "*WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia*", World Health Organization 2011.
 31. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A., Poon L.C., Nicolaides K.H. (2012), "*A competing risks model in early screening for preeclampsia*". Fetal Diagn Ther 2012, 32(3): p. 171-178.
 32. Youssef A., Righetti F., Morano D., Rizzo N., Farina A. (2011), "*Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ weeks in the prediction of late (> 34 weeks) pre-eclampsia*", Prenat Diagn, 31(12): p. 1141-1146.
 33. Yu C.K.H., Khouiri O., Onwudiwe N., Spiliopoulos Y., Nicolaides K.H. (2008), "*Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small for gestational age*", Ultrasound Obstet Gynecol, 31: p. 310-313.
 34. Yu C.K.H., Smith G.C., Papageorghiou A.T., Cacho A.M., Nicolaides K.H. (2005), "*An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women*", Am J Obstet Gynecol 2005 Aug;193(2): p. 429-436.