

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN MẠNH LINH

**Nghiên cứu kết quả sàng lọc bệnh lý
tiền sản giật - sản giật bằng xét nghiệm PAPP-A,
siêu âm Doppler động mạch tử cung
và hiệu quả điều trị dự phòng**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ, 2020

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS. TS. NGUYỄN VIỆT TIẾN**
- 2. GS. TS. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY**

Phản biện 1: PGS.TS Vũ Văn Tâm

Phản biện 2: PGS.TS Lê Hồng Cảm

Phản biện 3: PGS.TS Lê Trọng Khoan

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế
tại:.....

Vào lúc: giờ, ngày tháng năm

Có thể tìm luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Đại học Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN MẠNH LINH

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ SÀNG LỌC BỆNH LÝ
TIỀN SẢN GIẬT - SẢN GIẬT BẰNG XÉT NGHIỆM PAPP-A,
SIÊU ÂM DOPPLER ĐỘNG MẠCH TỬ CUNG
VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG**

**Ngành: SẢN PHỤ KHOA
Mã số: 9 72 01 05**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ, 2020

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Mở đầu

Tiền sản giật - sản giật (TSG - SG) là bệnh lý thường gặp trong thai kỳ, theo WHO bệnh chiếm tỷ lệ khoảng từ 2 - 10% và cao hơn ở các nước đang phát triển. Đây là bệnh lý có nhiều biến chứng đối với mẹ và thai. Mặc dù đã có nhiều nỗ lực trong quản lý nhưng cho đến hiện tại, TSG - SG và các rối loạn tăng huyết áp (HA) trong thai kỳ vẫn còn là gánh nặng trong công tác chăm sóc sức khỏe bà mẹ và trẻ em.

Ảnh hưởng của TSG - SG có thể hạn chế bằng dự báo và dự phòng. Tiếp cận sàng lọc TSG truyền thống là dựa vào yếu tố nguy cơ mẹ, tuy nhiên, hiệu quả phương pháp này có nhiều hạn chế. Các bằng chứng hiện nay ủng hộ sàng lọc TSG dựa vào mô hình kết hợp yếu tố nguy cơ mẹ và HA động mạch, chỉ số xung động mạch tử cung (UtA-PI), xét nghiệm sinh hoá có thể dự báo được 91% TSG sớm, gần 80% TSG trung gian và gần 61% TSG muộn tại quý I thai kỳ. Dự phòng TSG - SG cũng đã được tập trung nghiên cứu, trong đó nổi bật vai trò của aspirin liều thấp, thuốc đã được nghiên cứu gần 50 năm nay trong vai trò dự phòng TSG.

Tại Việt Nam, những nghiên cứu TSG-SG trước đây nếu đa số thực hiện trên các đối tượng đã xuất hiện bệnh thì hiện nay có xu hướng tập trung vào dự báo bệnh. Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu thực hiện ở thời điểm muộn trong thai kỳ khi những thay đổi bệnh lý sớm trong tiến triển của TSG đã xảy ra. Điều đó sẽ hạn chế phần nào hiệu quả của các phương pháp tiếp cận dự phòng được khuyến cáo hiện nay. Mặt khác, vẫn chưa có nhiều dữ liệu nghiên cứu trong nước về hiệu quả của aspirin dự phòng TSG, đặc biệt hiệu quả của can thiệp này trên các đối tượng nguy cơ cao xác định theo mô hình sàng lọc phối hợp. Xuất phát từ những vấn đề trên và nhằm cung cấp những bằng chứng về hiệu quả sàng lọc TSG ở quý I thai kỳ và vai trò dự phòng TSG của aspirin, chúng tôi thực hiện đề tài “**Nghiên cứu kết quả sàng lọc bệnh lý tiền sản giật - sản giật bằng xét nghiệm PAPP-A, siêu âm doppler động mạch tử cung và hiệu quả điều trị dự phòng**” với những mục tiêu sau:

1. *Dánh giá kết quả sàng lọc bệnh lý tiền sản giật - sản giật bằng HA động mạch trung bình, PAPP-A và siêu âm doppler động mạch tử cung tại thời điểm thai 11 tuần 0 ngày - 13 tuần 6 ngày.*
2. *Dánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý tiền sản giật - sản giật bằng aspirin liều thấp ở thai phụ có nguy cơ cao tiền sản giật - sản giật.*

2. Tính cấp thiết của đề tài

Tối ưu của công tác chăm sóc sức khỏe sinh sản liên quan đến TSG-SG là sàng lọc và dự phòng, qua đó giảm tỷ lệ bệnh, ngăn chặn tiến triển nặng cũng như xuất hiện các biến chứng. Chính vì vậy, năm 2011 WHO đã đưa ra các khuyến cáo dựa trên bằng chứng thực nghiệm về sàng lọc và dự phòng TSG. Mặc dù vậy, cho đến thời điểm hiện tại, chưa có nhiều dữ liệu sàng lọc sớm TSG đặc biệt về điều trị dự phòng ở Việt Nam. Hướng dẫn Quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khoẻ sinh sản mới nhất của Bộ Y Tế chưa có các khuyến cáo sàng lọc và dự phòng TSG.

Với xu hướng thay đổi mô hình chăm sóc tiền sản hiện nay, dự báo và điều trị dự phòng đang là vấn đề được quan tâm hàng đầu trong quản lý TSG. Các mô hình phối hợp sàng lọc TSG đã được nghiên cứu và áp dụng trên thế giới trong khoảng 5 năm trở lại đây. Nhưng sự khác nhau về tỷ lệ bệnh lưu hành, các yếu tố nguy cơ và đặc điểm sinh lý, sinh hoá giữa các chủng tộc đòi hỏi có những dữ liệu nghiên cứu từ những quần thể dân số khác nhau để xây dựng các mô hình sàng lọc TSG phù hợp.

Nghiên cứu cần thiết khi đánh giá hiệu quả của mô hình sàng lọc phối hợp dựa trên đặc điểm riêng của quần thể nghiên cứu. Cung cấp dữ liệu đánh giá hiệu quả dự phòng TSG bằng aspirin liều thấp khi bắt đầu sớm trong thai kỳ, chọn nhóm nguy cơ cao can thiệp theo mô hình sàng lọc phối hợp ở Việt Nam. Đề tài cung cấp bằng chứng thực nghiệm có ý nghĩa góp phần trong công tác quản lý TSG-SG hiện nay.

3. Những đóng góp mới của luận án

- Khảo sát những thay đổi tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ các đặc điểm sinh lý, sinh hoá liên quan đến TSG gồm đặc điểm UtA-PI, HA động mạch và xét nghiệm PAPP-A huyết thanh.

- Xác định được vai trò sàng lọc TSG dựa vào từng yếu tố HA động mạch, UtA-PI, PAPP-A tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ.

- Xây dựng được mô hình dự báo TSG phù hợp với các yếu tố nguy cơ, đặc điểm sinh lý, sinh hoá riêng người Việt Nam dựa trên phối hợp nguy cơ tiền định mè, UtA-PI, HA động mạch, PAPP-A tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ.

- Đánh giá được hiệu quả của phương pháp chọn nhóm nguy cơ cao TSG cần can thiệp dự phòng dựa vào các yếu tố nguy cơ, dựa vào các khuyến cáo và dựa vào mô hình sàng lọc phối hợp.

- Đánh giá hiệu quả can thiệp dự phòng TSG bằng aspirin liều thấp bằng thử nghiệm lâm sàng có so sánh, can thiệp bắt đầu từ 13 đến 26 tuần thai kỳ và chọn nhóm nguy cơ cao bằng mô hình sàng lọc phối hợp.

- Đánh giá hiệu quả dự phòng của aspirin liều thấp cho từng nhóm TSG sóm, TSG muộn, TSG nặng, TSG trên người tăng HA mạn, tăng HA thai nghén. Đánh giá ảnh hưởng của yếu tố cân nặng, BMI đến hiệu quả can thiệp dự phòng TSG của aspirin liều thấp.

Tính mới và ý nghĩa chung của đề tài là đánh giá được hiệu quả của phương pháp sàng lọc TSG ở thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ bằng mô hình phối hợp nhiều yếu tố dựa trên các đặc điểm riêng của quần thể nghiên cứu, cung cấp bằng chứng hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý TSG của aspirin liều thấp dựa trên chọn nhóm nguy cơ theo mô hình phối hợp. Qua đó góp phần đánh giá khả năng áp dụng sàng lọc bệnh lý TSG tích hợp cùng với sàng lọc quý I thường quy trong quản lý thai kỳ hiện nay.

4. Bố cục của luận án

Luận án có 133 trang gồm phần đặt vấn đề 2 trang với 2 mục tiêu nghiên cứu, 4 chương gồm tổng quan vấn đề nghiên cứu có 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu có 21 trang, kết quả nghiên cứu có 36 trang, bàn luận có 36 trang. Kết luận có 2 trang và có 4 kiến nghị.

Luận án có 43 bảng, 12 biểu đồ, 2 sơ đồ và 2 hình minh họa.

Phụ lục có 162 tài liệu tham khảo trong đó 25 tài liệu tiếng Việt và 137 tài liệu tiếng Anh.

Chương I: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ TIỀN SẢN GIẬT - SẢN GIẬT

1.1.1. Định nghĩa tiền sản giật - sản giật

Định nghĩa TSG gồm xuất hiện tăng HA sau tuần thứ 20 thai kỳ và xuất hiện protein niệu hoặc các triệu chứng liên quan đến TSG.

1.1.2. Đặc điểm dịch tễ

Tỷ lệ TSG thay đổi khoảng từ 2 - 10% trong toàn bộ thai kỳ, cao hơn ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, các nghiên cứu báo cáo tỷ lệ TSG dao động từ 2,8 - 5,5% trong toàn bộ thai kỳ.

1.2. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

1.2.1. Đáp ứng hệ thống viêm

1.2.2. Thất bại trong xâm nhập và tái cấu trúc tiểu động mạch xoắn tử cung

1.2.3. Tổn thương và tăng hoạt hóa tế bào nội mạc mạch máu

1.2.4. Thuyết miễn dịch

1.2.5. Yếu tố di truyền

1.3. CHẨN ĐOÁN, PHÂN LOẠI TĂNG HUYẾT ÁP TRONG THAI KỲ VÀ CÁC BIẾN CHỨNG

1.3.1. Triệu chứng tiền sản giật

Tăng HA: HATT \geq 140 mmHg và/hoặc HATTR \geq 90 mmHg, đo 2 lần cách ít nhất 4 giờ, xuất hiện sau 20 tuần thai kỳ ở trường hợp có HA trước đó bình thường. Protein niệu: \geq 300 mg/24 giờ, hoặc tỷ protein/creatinin niệu \geq 0,3 (mg/dl) ở mẫu nước tiểu ngẫu nhiên, hoặc \geq 2 (+) với que thử nước tiểu.

Các triệu chứng phản ánh tổn thương đa cơ quan liên quan đến TSG như giảm tiểu cầu, giảm chức năng thận, chức năng gan, phổi hoặc xuất hiện triệu chứng thần kinh, thị giác.

1.3.2. Chẩn đoán và phân loại tăng huyết áp trong thai kỳ

Gồm 4 nhóm: tăng HA thai nghén, TSG, tăng HA mạn tính, TSG trên người tăng HA mạn tính.

1.3.3. Các biến chứng và ảnh hưởng của tiền sản giật

1.3.3.1. Biến chứng mẹ

Tử vong mẹ do TSG và các rối loạn tăng HA trong thai kỳ đứng thứ 2 sau nguyên nhân băng huyết. Các biến chứng gồm SG, hội chứng HELLP, rối loạn đông máu, vỡ gan, phù phổi cấp, suy thận cấp.

1.3.3.2. Biến chứng con

Tử vong chu sinh chủ yếu do sinh non, thai chậm phát triển trong tử cung, tổn thương thần kinh do thiếu oxy và thai chết trong tử cung.

1.4. SÀNG LỌC TIỀN SẢN GIẬT

1.4.1. Sàng lọc tiền sản giật dựa vào các yếu tố nguy cơ mẹ

Sàng lọc dựa vào yếu tố tiền sử sản khoa, bệnh lý và yếu tố gia đình. Đây là phương pháp tiếp cận sàng lọc TSG truyền thống. Hiện nay, khuyến cáo của WHO, NICE, ACOG vẫn sử dụng các yếu tố nguy cơ mẹ để xác định nhóm nguy cơ cao TSG - SG.

1.4.2. Sàng lọc tiền sản giật dựa vào huyết áp động mạch

Sàng lọc TSG bằng HA là phương pháp có tính khả thi cao, chi phí thấp. Đây là cách tiếp cận được FIGO khuyến cáo áp dụng cho các quốc gia có nguồn lực hạn chế. Tại quý I thai kỳ, phối hợp các đặc điểm mẹ và HATB có tỷ lệ phát hiện TSG sớm và TSG muộn tương ứng 75,7%, 52,3% với tỷ lệ dương tính giả 10%.

1.4.3. Sàng lọc tiền sản giật dựa vào siêu âm doppler động mạch tử cung

Phân tích sóng doppler động mạch tử cung được chứng minh có khả năng dự báo các biến chứng thai kỳ liên quan đến suy tuần hoàn tử cung rau trước khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng. Ở quý I thai kỳ, UtA-PI trên bách phân vị thứ 95 có 77,2% trường hợp TSG sớm, 35,9% trường hợp TSG trung gian và 21,9% trường hợp TSG muộn.

1.4.4. Sàng lọc tiền sản giật dựa vào các xét nghiệm sinh hóa

1.4.4.1. Protein liên quan thai nghén A

1.4.4.2. Các protein kích thích và ức chế tạo mạch

1.4.4.3. Hemoglobin tự do thai và α1 - Microglobulin

1.4.4.4. Protein rau thai 13

1.4.4.5. Nghiên cứu các chất chuyển hóa

1.4.5. Các nghiên cứu sàng lọc bệnh lý tiền sản giật

Năm 2004, một tổng quan hệ thống của WHO đã kết luận chưa có yếu tố sàng lọc đơn độc nào thực sự hữu ích để dự báo TSG. Tuy nhiên, những nghiên cứu sau đó phát hiện các mô hình phối hợp đặc điểm sinh lý, sinh hoá ở quý I có thể dự báo được 91% trường hợp TSG sớm, gần 80% trường hợp TSG trung gian và gần 61% trường hợp TSG muộn. Tiếp cận theo phương pháp này cũng có hiệu quả sàng lọc TSG quả tốt hơn khuyến cáo của NICE, ACOG.

1.5. DỰ PHÒNG TIỀN SẢN GIẬT

1.5.1. Lựa chọn nhóm nguy cơ cần thiệp dự phòng

WHO, NICE, ACOG khuyến cáo dự phòng TSG dựa vào các yếu tố nguy cơ mẹ. Thủ nghiêm ASPRE can thiệp dự phòng khi nguy cơ TSG dưới 37 tuần trên 1/100 (1%). Khuyến cáo năm 2019 của FIGO sử dụng điểm cắt $\geq 1/100$ theo mô hình dự báo để xác định nhóm nguy cơ cao.

1.5.2. Dự phòng tiền sản giật bằng các biện pháp sử dụng thuốc

1.5.2.1. Sử dụng aspirin liều thấp

NICE khuyến cáo sử dụng aspirin 75-150 mg/ngày từ 12 tuần, kết thúc khoảng 1 tuần trước sinh. USPSTF khuyến cáo sử dụng aspirin 81 mg/ngày từ tuần 12 đến 28 tuần. FIGO khuyến cáo sử dụng aspirin 150 mg/tối, từ 11 - 14⁺6 tuần đến 36 tuần ở nhóm nguy cơ cao. Bằng chứng từ những phân tích gộp hiện nay cho thấy aspirin liều thấp liên quan đến giảm nguy cơ TSG sớm, đặc biệt nếu tiến hành can thiệp trước 16 tuần thai kỳ.

1.5.2.2. Bổ sung canxi

1.5.2.3. Vai trò của các statin

1.5.2.4. Các thuốc chống đông

1.5.2.5. Các can thiệp dự phòng khác

1.5.3. Dự phòng tiền sản giật bằng các biện pháp không dùng thuốc

1.5.4. Các nghiên cứu dự phòng tiền sản giật ở Việt Nam

Các dữ liệu nghiên cứu dự phòng TSG trong nước còn nhiều hạn chế, Hướng dẫn Quốc gia của Bộ Y tế chưa có khuyến cáo dự phòng TSG. Phác đồ Sản phụ khoa năm 2019 của Bệnh viện Từ Dũ khuyến cáo dự phòng TSG bằng aspirin 81 - 162 mg/ngày bắt đầu ở cuối quý I đến 36 tuần, nhóm nguy cơ cao chọn bằng mô hình sàng lọc phối hợp.

Chương II: **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1

Tiêu chuẩn chọn gồm 1.894 trường hợp đơn thai khám sàng lọc quý I tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Loại trừ các trường hợp đa thai, thai dị tật, sẩy thai, thai chết trong tử cung.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2

Tiêu chuẩn chọn là các trường hợp sàng lọc TSG theo phần mềm sàng lọc tiền sản Astraia 2.3 sử dụng thuật toán sàng lọc TSG bản quyền FMF có nguy cơ rối loạn tăng HA trong thai kỳ $\geq 1\%$.

Loại trừ các trường hợp đa thai, thai dị tật, sẩy thai, thai chết trong tử cung, chống chỉ định aspirin, đang tham gia các can thiệp dự phòng TSG khác.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1

Nghiên cứu thuần tập, tiền cứu. Chọn tất cả các trường hợp tham gia sàng lọc quý I tại Bệnh viện Trường Đại học Y dược Huế đủ tiêu chuẩn trong thời gian thu thập số liệu từ 11/2012 đến 11/2015.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2

Thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có so sánh, mẫu tối thiểu mỗi nhóm 120 trường hợp, xác định mẫu dựa vào công thức ước lượng khác biệt tỷ lệ TSG giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng. Chọn nhóm can thiệp và nhóm chứng theo tỷ lệ 1:1, thời gian thu thập số liệu từ 11/2012 đến 11/2015.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

Thu thập thông tin tiền sử và bệnh sử: PARA, phương pháp có thai, tiền sử mang thai TSG, các bệnh lý liên quan đến nguy cơ TSG, tiền sử gia đình có người mang thai bị TSG.

Khám lâm sàng: tuổi mẹ, tuổi thai, BMI, xác định các giá trị HATT, HATTr và HATB bằng máy đo HA tự động, có hiệu chỉnh.

Siêu âm: siêu âm sàng lọc quý I, đo CRL, đo UtA-PI 2 bên.

PAPP-A: xét nghiệm bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang trên hệ thống COBAS 6000 (Roche).

Xác định nguy cơ tiền sản giật: dựa vào phần mềm sàng lọc tiền sản Astraia 2.3 sử dụng các thuật toán tính nguy cơ TSG bằng mô hình đa biến bốn quyển FMF, chọn nhóm can thiệp khi nguy cơ rối loạn tăng HA trong thai kỳ $\geq 1\%$.

Phân nhóm can thiệp dự phòng:

Phân nhóm ngẫu nhiên can thiệp dự phòng bằng aspirin liều thấp (ký hiệu As) và nhóm chứng (ký hiệu Ch) theo tỷ lệ 1:1.

- **Nhóm As:** Sử dụng aspirin liều 81 mg/ngày, uống sau ăn tối 15 - 30 phút. Thời gian điều trị từ 13 đến 26 tuần thai kỳ.

- **Nhóm Ch:** Nhóm chứng, theo dõi và quản lý thai kỳ như những trường hợp nguy cơ cao xuất hiện bệnh lý TSG - SG.

2.2.4. Theo dõi

2.2.4.1. Theo dõi kết quả thai kỳ

- Tuổi thai theo siêu âm đo CRL ở thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ sử dụng để căn cứ theo dõi trong toàn bộ thai kỳ. Quản lý thai kỳ thường quy tại Khoa Phụ sản Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế gồm sàng lọc quý II lúc 20 - 22 tuần thai kỳ, sàng lọc quý III lúc 32 - 34 tuần thai kỳ, khám lúc 37 tuần thai kỳ và kết quả kết thúc thai kỳ.

2.2.4.2. Theo dõi các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ

- Phân loại tăng HA trong thai kỳ gồm 4 nhóm: tăng HA thai nghén, TSG, tăng HA mạn tính, TSG trên người tăng HA mạn tính.

- Định nghĩa TSG gồm 2 tiêu chuẩn: tăng HA từ sau tuần 20 thai kỳ và protein niệu.

- Phân loại TSG theo thời gian gồm 2 nhóm dựa vào thời điểm xuất hiện bệnh: TSG sớm: < 34 tuần và TSG muộn: ≥ 34 thai kỳ.

- Phân loại TSG theo mức độ gồm 2 nhóm: TSG (TSG không có các triệu chứng nặng) và TSG nặng (TSG kèm các triệu chứng nặng).

2.2.4.3. Theo dõi kết quả can thiệp dự phòng

- Theo dõi liệu trình điều trị theo phác đồ, theo dõi triệu chứng, tác dụng bất lợi lên thai kỳ.

2.3. PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

2.3.1. Các biến số nghiên cứu

2.3.2. Phân tích kết quả sàng lọc tiền sản giật và xây dựng mô hình dự báo

2.3.2.1. Nguy cơ tiền định mẹ

Nguy cơ TSG = Odds/(1 + Odds), trong đó Odds = e^Y , giá trị Y xác định từ các mô hình đa biến và được xác định riêng cho các nhóm TSG sớm, TSG muộn, tăng HA thai nghén. Yếu tố nguy cơ mẹ được sử dụng làm nguy cơ nền để kết hợp với các yếu tố sàng lọc khác.

2.3.2.2. Hiệu chỉnh giá trị huyết áp động mạch

2.3.2.3. Hiệu chỉnh chỉ số xung động mạch tử cung

2.3.2.4. Hiệu chỉnh giá trị PAPP-A

2.3.2.5. Xây dựng mô hình dự báo tiền sản giật

Mô hình dự báo TSG áp dụng theo nguyên tắc: [Nguy cơ tiền định mẹ - priori risk] + [Yếu tố dự báo gồm HATB, UtA-PI, PAPP-A]: = [Nguy cơ cụ thể (hay nguy cơ hậu định) - posterior risk].

Mô hình phối hợp nguy cơ tiền định mẹ với các yếu tố như sau:

- HATB; UtA-PI; PAPP-A
- HATB + UtA-PI; HATB + PAPP-A; UtA-PI + PAPP-A.
- HATB + UtA-PI + PAPP-A

Giá trị dự báo đánh giá thông qua tính AUC

2.3.3. Đánh giá hiệu quả dự phòng tiền sản giật bằng aspirin liều thấp

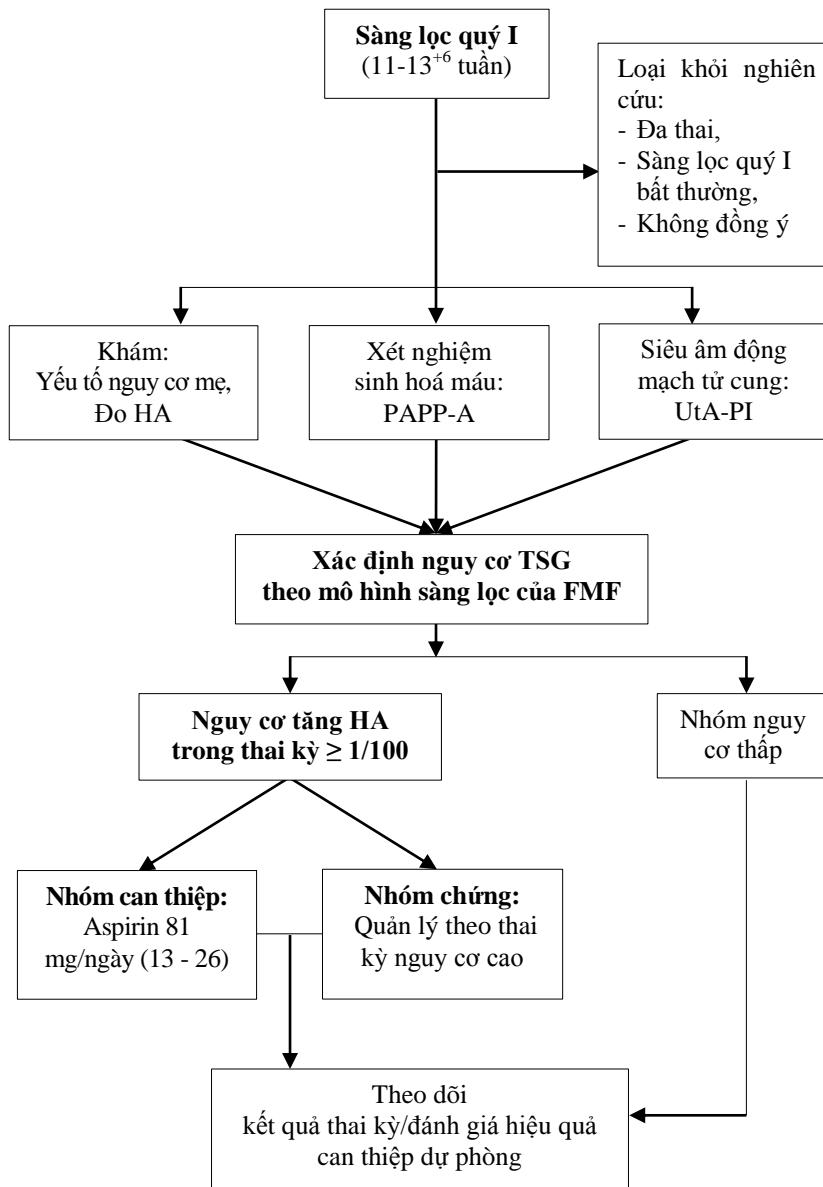
So sánh tỷ lệ TSG giữa nhóm can thiệp aspirin và nhóm chứng, tính RR để đánh giá mối liên quan giữa 2 biến nhị phân có cân nhắc đến mức độ mạnh - yếu.

Điển giải kết quả can thiệp theo suy luận Bayes: [Thông tin trước] x [Thông tin đang có] = [Thông tin mới].

Can thiệp có ý nghĩa lâm sàng khi xác suất can thiệp làm giảm 15% nguy cơ bệnh lớn hơn 95%.

2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU:

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế chấp thuận.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương III: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1. Kết quả chung của nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, có 2.206 trường hợp được sàng lọc TSG, loại 312 trường hợp (14,14%), mẫu phân tích còn lại 1.894 trường hợp.

3.1.2. Tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ

Bảng 3.2. Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ.

Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Thai kỳ có HA bình thường	1.795	94,77
Có rối loạn tăng HA trong thai kỳ:	99	5,23
Tăng HA thai nghén	15	0,79
TSG	72	3,80
Tăng HA mạn	5	0,26
TSG trên người tăng HA mạn	7	0,37
Tổng	1.894	100,00

Tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ là 5,23%, trong đó TSG chiếm tỷ lệ 3,80% so với toàn bộ thai kỳ.

Bảng 3.3. Phân loại TSG.

Phân loại TSG	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
		(n = 1.894)	(n = 79)*
Theo thời gian xuất hiện:			
- TSG sớm	16	0,84	20,25
- TSG muộn	63	3,33	79,75
Theo mức độ:			
- TSG nặng	27	1,43	34,18
- TSG	52	2,74	65,82
Tổng	79	4,17	100,00

(*) Mẫu gồm nhóm TSG và TSG trên người tăng HA mạn.

TSG sớm chiếm 0,79%, TSG nặng chiếm 1,27% trong toàn thai kỳ.

3.2. KẾT QUẢ SÀNG LỌC BỆNH LÝ TIỀN SẢN GIẬT TẠI THỜI ĐIỂM 11-13⁺⁶ TUẦN THAI KỲ

3.2.1. Các yếu tố nguy cơ tiền sản giật

Phân tích hồi quy đa biến logistic hiệu chỉnh các yếu tố nguy cơ TSG, xác định được các yếu tố nguy cơ gồm:

- Có tiền sử mang thai bị TSG: OR 16,72; 95% CI: 6,96 - 40,18, $p < 0,001$.

- Gia đình có mẹ, chị em gái đã từng mang thai bị TSG: OR 13,00; 95% CI: 6,96 - 26,08, $p < 0,001$.

- Các bệnh lý liên quan đến tăng nguy cơ TSG: OR 8,69; 95% CI: 2,93 - 25,76, $p < 0,001$.

- Tuổi mẹ ≥ 35 tuổi: OR 2,00; 95% CI: 1,11 - 3,58, $p = 0,02$.

3.2.3. Đặc điểm huyết áp động mạch và kết quả dự báo tiền sản giật

3.2.3.2. Kết quả sàng lọc tiền sản giật dựa vào huyết áp động mạch tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ

Bảng 3.8. Kết quả dự báo TSG và tăng HA thai nghén dựa vào các chỉ số HA tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ.

		Kết quả sàng lọc		
		AUC	SE	95% CI
HATT	Tăng HA thai nghén	0,597	0,090	0,420-0,773
	TSG muộn	0,675	0,040	0,596-0,754
	TSG sớm	0,730	0,078	0,578-0,882
HATTr	Tăng HA thai nghén	0,534	0,072	0,393-0,675
	TSG muộn	0,698	0,035	0,630-0,766
	TSG sớm	0,714	0,071	0,575-0,854
HATB	Tăng HA thai nghén	0,586	0,080	0,429-0,742
	TSG muộn	0,702	0,034	0,636-0,768
	TSG sớm	0,779	0,067	0,647-0,911

AUC dự báo TSG sớm dựa vào các chỉ số HA ở mức khá, trong khoảng 0,714 - 0,779. AUC dự báo TSG muộn dựa vào các chỉ số HA ở mức trung bình, trong khoảng 0,675 - 0,702.

3.2.4. Đặc điểm siêu âm doppler động mạch tử cung và kết quả dự báo tiền sản giật

3.2.4.2. Kết quả sàng lọc tiền sản giật dựa vào UtA-PI tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ

Bảng 3.10. Kết quả dự báo TSG và tăng HA thai nghén dựa vào UtA-PI tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ.

		Kết quả sàng lọc		
		AUC	SE	95% CI
UtA-PI cao nhất	Tăng HA thai nghén	0,587	0,066	0,456-0,717
	TSG muộn	0,716	0,029	0,703-0,772
	TSG sớm	0,794	0,049	0,699-0,890
UtA-PI thấp nhất	Tăng HA thai nghén	0,635	0,063	0,512-0,758
	TSG muộn	0,761	0,029	0,703-0,819
	TSG sớm	0,864	0,037	0,792-0,936
UtA-PI trung bình	Tăng HA thai nghén	0,613	0,064	0,487-0,739
	TSG muộn	0,760	0,028	0,704-0,815
	TSG sớm	0,842	0,041	0,762-0,921

AUC dự báo TSG sớm dựa vào các chỉ số UtA-PI trong khoảng 0,794 - 0,864, dự báo TSG muộn trong khoảng 0,716 - 0,761.

Bảng 3.11. Nguy cơ TSG dựa vào điểm cắt UtA-PI thấp nhất tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ trên bách phân vị thứ 90.

UtA-PI thấp nhất: Giá trị dự báo TSG ở bách phân vị thứ 90							
OR	95% CI	Se	Sp	PPV	NPV	p	
TSG	8,52±2,06	5,31-13,68	44,30	91,46	18,42	97,42	<0,001
TSG sớm	9,32±4,71	3,46-25,12	50,00	90,31	4,21	99,53	<0,001
TSG muộn	7,67±0,05	4,54-12,96	42,86	91,10	14,21	97,89	<0,001

Nguy cơ TSG sớm cao gấp hơn 9 lần nếu giá trị UtA-PI thấp nhất (MoM) tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ trên bách phân vị thứ 90.

3.2.5. Đặc điểm xét nghiệm sinh hoá và kết quả dự báo tiền sản giật

3.2.5.2. Kết quả sàng lọc tiền sản giật dựa vào xét nghiệm PAPP-A tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ

Bảng 3.13. Nguy cơ TSG ở điểm cắt PAPP-A (MoM) dưới bách phân vị thứ 5 và bách phân vị thứ 10.

	PAPP-A	OR	SE	95% CI	p
Bách phân vị thứ 10	0,485	3,05	1,78	0,97-9,55	0,056
Bách phân vị thứ 5	0,362	4,53	2,94	1,27-6,16	0,020

Nguy cơ TSG tăng khoảng 4,5 lần nếu PAPP-A (MoM) tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ dưới bách phân vị thứ 5.

Bảng 3.15. Dự báo TSG dựa vào PAPP-A tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ.

Kết quả sàng lọc TSG			
	AUC	SE	95% CI
TSG	0,623	0,036	0,553-0,694
TSG sóm	0,692	0,064	0,565-0,817
TSG muộn	0,603	0,042	0,521-0,685

Dựa vào PAPP-A tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ, AUC dự báo TSG sóm là 0,692 (95% CI: 0,565 - 0,817), dự báo TSG muộn là 0,603 (95% CI: 0,521 - 0,685).

3.2.6. Kết quả sàng lọc tiền sản giật dựa vào mô hình phối hợp đa biến

3.2.6.1. Mô hình sàng lọc tiền sản giật muộn

Bảng 3.16. Các mô hình sàng lọc TSG muộn.

Kết quả sàng lọc TSG muộn							
	AUC	SE	95% CI	Se	Sp	PPV	NPV
Nguy cơ tiền định mẹ của TSG muộn kết hợp với:							
HATB	0,769	0,036	0,699-0,838	69,80	75,60	8,98	98,60
UtA-PI	0,844	0,026	0,793-0,894	73,00	85,40	14,70	98,90
HATB, UtA-PI	0,860	0,028	0,806-0,914	82,50	80,50	12,70	99,30

Mô hình phối hợp nguy cơ mẹ với HATB, UtA-PI thấp nhất dự báo TSG muộn có AUC 0,860, độ nhạy 82,5%, độ đặc hiệu 80,5%.

3.2.6.2. Mô hình sàng lọc tiền sản giật sớm

Bảng 3.17. Các mô hình sàng lọc TSG sớm.

Kết quả sàng lọc TSG sớm							
	AUC	SE	95% CI	Se	Sp	PPV	NPV
Nguy cơ tiền định mè của TSG sớm kết hợp với:							
PAPP-A	0,735	0,053	0,630-0,839	75,00	66,60	1,88	99,70
HATB	0,802	0,064	0,676-0,929	75,00	81,60	3,35	99,70
UtA-PI	0,864	0,038	0,789-0,939	87,50	79,60	3,52	99,90
HATB, PAPP-A	0,844	0,050	0,745-0,942	75,00	83,90	3,82	99,70
PAPP-A, UtA-PI	0,896	0,026	0,846-0,946	87,50	77,20	3,16	99,90
HATB, UtA-PI	0,907	0,033	0,841-0,972	81,30	90,60	6,84	99,80
HATB, UtA-PI, PAPP-A	0,927	0,027	0,874-0,979	87,50	84,90	4,70	99,90

Mô hình phối hợp nguy cơ mè với HATB, UtA-PI thấp nhất, PAPP-A có AUC dự báo TSG sớm là 0,927 (95% CI: 0,874 - 0,979), độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 87,5% và 84,9%.

Bảng 3.18. Điểm cắt và tỷ lệ phát hiện TSG của các mô hình dự báo.

Mô hình dự báo	AUC	Điểm cắt	DR	FPR
TSG sớm Nguy cơ tiền định mè, PAPP-A, HATB, UtA-PI	0,927	0,01 (1%)	75,00	6,80
TSG muộn Nguy cơ tiền định mè, HATB, UtA-PI	0,860	0,03 (3%)	58,70	5,10

Mô hình phối hợp nguy cơ mè, HATB, UtA-PI, PAPP-A có tỷ lệ phát hiện TSG sớm là 75,0%, tỷ lệ dương tính giả 6,8%.

Mô hình phối hợp nguy cơ mè, HATB, UtA-PI có tỷ lệ phát hiện TSG muộn là 58,7%, tỷ lệ dương tính giả 5,1%.

3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG TIỀN SẢN GIẬT BẮNG ASPIRIN LIỀU THẤP

3.3.1. Lựa chọn nhóm nguy cơ cao can thiệp dự phòng

Bảng 3.23. Tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ và tỷ lệ TSG theo các điểm cắt nguy cơ theo FMF.

Điểm cắt nguy cơ	Số lượng	Tỷ lệ tăng HA	Tỷ lệ TSG
$\geq 1/150$	812	91 (11,21)	73 (8,99)
$\geq 1/100 (1\%)$	416	83 (19,95)	65 (15,63)
$\geq 1/50 (2\%)$	271	74 (27,31)	59 (21,77)
$\geq 1/25 (4\%)$	104	51 (49,04)	38 (36,54)
$\geq 1/15 (6,7\%)$	40	29 (72,50)	22 (55,00)

Tỷ lệ TSG ở nhóm có điểm cắt nguy cơ $\geq 1\%$ là 15,63%.

3.3.2. Một số đặc điểm chung của nhóm can thiệp dự phòng tiền sản giật

Nhóm aspirin có 152 trường hợp, loại 14 trường hợp, mẫu còn lại 138 trường hợp. Nhóm chứng có 159 trường hợp, mất dấu 1 trường hợp, mẫu còn lại 158 trường hợp.

3.3.3. Tỷ lệ xuất hiện các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ

Bảng 3.27. Tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ ở nhóm can thiệp aspirin liều thấp và nhóm chứng.

Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ	Nhóm chứng	Nhóm	<i>p</i>
		aspirin	
Thai kỳ không tăng HA	114 (72,15)	111 (80,43)	
Các rối loạn tăng HA:	44 (27,85)	27 (19,57)	0,096
Tăng HA thai nghén	5 (3,16)	5 (3,62)	0,828
TSG	36 (22,78)	14 (10,14)	0,004
Tăng HA mạn tính	3 (1,90)	8 (5,80)	0,088
TSG trên tăng HA mạn	3 (1,90)	3 (2,17)	0,867
Tỷ lệ TSG xuất hiện theo thời gian:			
TSG sớm	11 (6,96)	2 (1,45)	0,021
TSG muộn	28 (17,72)	15 (10,87)	0,095

Tỷ lệ TSG theo mức độ nặng của bệnh:

TSG nặng	16 (10,13)	6 (4,35)	0,059
TSG	23 (14,56)	11 (7,97)	0,076

Tỷ lệ TSG trong nhóm can thiệp aspirin liều thấp thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, tương ứng 10,14% so với 22,78%, *p* = 0,004.

3.3.4. Hiệu quả điều trị dự phòng tiền sản giật bằng aspirin liều thấp

Bảng 3.28. Đánh giá kết quả điều trị dự phòng TSG bằng aspirin liều thấp.

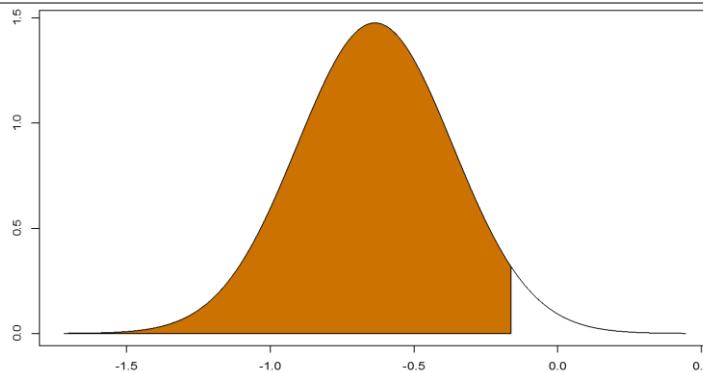
Nhóm aspirin	Nhóm chứng	RR	95% CI	p
Tăng HA trong thai kỳ	27 (19,57)	44 (27,85)	0,70	0,46-1,07
TSG	17 (12,32)	39 (24,68)	0,50	0,30-0,84

Can thiệp aspirin liều thấp làm giảm nguy cơ tương đối TSG 50%, RR = 0,50 (95% CI: 0,30 - 0,84), p = 0,009.

Bảng 3.29. Diễn giải kết quả nghiên cứu theo phương pháp Bayes.

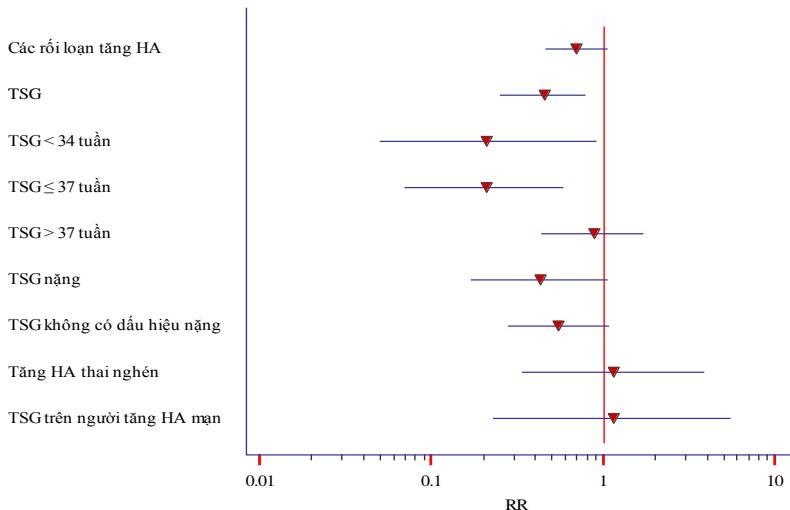
	Thông tin tiên định	Kết quả nghiên cứu	Thông tin hậu định
	RR ₀ (95% CI)	RR ₁ (95% CI)	RR (95% CI)
Tăng HA trong thai kỳ	1 (0,20-5,00)	0,70 (0,46-1,07)	0,84 (0,62-1,13)
TSG chung	1 (0,20-5,00)	0,50 (0,30-0,84)	0,53 (0,33-0,86)

Giá trị RR hậu định sau khi hiệu chỉnh theo thông tin tiên định và kết quả nghiên cứu là 0,53 (95% CI: 0,33 - 0,86).



Biểu đồ 3.10. Phân bố log(RR) của can thiệp aspirin liều thấp ảnh hưởng đến nguy cơ TSG.

Xác suất can thiệp aspirin liều thấp làm giảm nguy cơ TSG mọi thời điểm trên 15% là 97,11%.



Biểu đồ 3.12. Tác động của can thiệp aspirin liều thấp đến nguy cơ TSG và các nhóm rối loạn tăng HA trong thai kỳ.

Can thiệp aspirin liều thấp chủ yếu làm giảm nguy cơ tương đối nhóm TSG (RR 0,45; 95% CI: 0,25 - 0,79), đặc biệt ở nhóm TSG ≤ 37 tuần (RR 0,21; 95% CI: 0,07 - 0,59) và nhóm TSG < 34 tuần (RR 0,21; 95% CI: 0,05 - 0,92).

Tuy nhiên, chưa phát hiện có hiệu quả của can thiệp aspirin liều thấp đến giảm nguy cơ nhóm TSG nặng, nguy cơ xuất hiện TSG trên người tăng HA mạn tính và nguy cơ tăng HA thai nghén.

Bảng 3.31. So sánh BMI, trọng lượng và chỉ số nguy cơ theo nhóm kết quả can thiệp aspirin liều thấp.

	Nhóm xuất hiện TSG	Nhóm không xuất hiện TSG	<i>p</i>
BMI	$23,1 \pm 2,2$	$21,3 \pm 2,8$	0,013
Cân nặng	$57,1 \pm 8,9$	$51,3 \pm 7,5$	0,004
Chỉ số nguy cơ	$0,28 \pm 0,36$	$0,04 \pm 0,05$	<0,001

Trọng lượng và BMI ở những trường hợp xuất hiện TSG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những trường hợp không xuất hiện TSG.

Chương IV: BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG

4.1.1. Tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ

Tỷ lệ TSG trong nghiên cứu tương đương với tỷ lệ TSG chung hiện nay, trong khoảng 2 - 10% so với toàn bộ thai kỳ.

4.2. HIỆU QUẢ SÀNG LỌC BỆNH LÝ TIỀN SẢN GIẬT TẠI THỜI ĐIỂM 11-13⁺⁶ TUẦN THAI KỲ

4.2.1. Các yếu tố nguy cơ tiền sản giật

Các yếu tố nguy cơ TSG gồm tiền sử mang thai TSG, gia đình có người mang thai TSG, các bệnh lý liên quan TSG gồm tăng HA mạn tính, đái tháo đường, bệnh lý thận mạn tính, Lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng kháng phospholipid và tuổi mẹ ≥ 35 tuổi. Những yếu tố này sử dụng để tính nguy cơ tiền định cho từng nhóm TSG sóm, TSG muộn và làm nguy cơ nền (a priori risk) khi phối hợp trong các mô hình sàng lọc TSG. Đây cũng là những yếu tố được chứng minh liên quan chặt chẽ đến nguy cơ TSG trong một phân tích gộp rất lớn trên 92 nghiên cứu thuần tập, yếu tố nguy cơ TSG gồm tiền sử mang thai TSG (RR 8,4; 95% CI: 7,1 - 9,9), tăng HA mạn tính (RR 5,1; 95% CI: 4,0 - 6,5), đái tháo đường (RR 3,7; 95% CI: 3,1 - 4,3), hội chứng kháng Phospholipid (RR 2,8; 95% CI: 1,8 - 4,3), bệnh lý thận mạn tính (RR 1,8; 95% CI: 1,5 - 2,1).

4.2.2. Hiệu quả sàng lọc tiền sản giật dựa vào huyết áp động mạch

HATT, HATTr và HATB tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần cao hơn có ý nghĩa ở nhóm thai kỳ xuất hiện TSG sóm và TSG muộn so với nhóm thai kỳ không tăng HA. Giá trị dự báo TSG sóm và TSG muộn dựa vào HATB tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ ở mức khá, AUC tương ứng là $0,779 \pm 0,067$ và $0,702 \pm 0,033$. Phối hợp với nguy cơ mẹ có cải thiện giá trị dự báo TSG sóm, AUC tăng lên $0,802 \pm 0,064$ và TSG muộn, AUC tăng lên $0,769 \pm 0,036$.

Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy dự báo TSG bằng HATB tốt hơn các trị số HA khác và kết quả dự báo TSG sớm hiệu quả hơn TSG muộn. Tuy nhiên, các trị số HA không có ý nghĩa trong dự báo tăng HA thai nghén.

4.2.3. Hiệu quả sàng lọc tiền sản giật dựa vào siêu âm doppler động mạch tử cung

UtA-PI thấp nhất và trung bình cho kết quả dự báo TSG tốt hơn UtA-PI cao nhất, AUC dự báo TSG sớm dựa vào UtA-PI thấp nhất và UtA-PI trung bình ở mức tốt, tương ứng là 0,864 và 0,842, trong khi UtA-PI cao nhất có AUC dự báo TSG sớm, TSG muộn ở mức khá, tương ứng 0,794 và 0,716. Kết quả này phù hợp khi hướng dẫn của ISUOG năm 2018 chấp nhận sử dụng 2 giá trị này trong dự báo TSG.

Dựa vào UtA-PI, dự báo TSG sớm có kết quả tốt hơn TSG muộn và tương đối hạn chế đối với dự báo nhóm tăng HA thai nghén.

4.2.4. Hiệu quả sàng lọc tiền sản giật dựa vào xét nghiệm sinh hoá

PAPP-A trong nhóm TSG sớm và TSG muộn thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không tăng HA. Tuy nhiên, sử dụng duy nhất PAPP-A không phải là cách sàng lọc TSG hiệu quả. Mặc dù nguy cơ TSG cao gấp 4,5 lần nếu PAPP-A dưới bách phân vị số 5, tuy nhiên, giá trị dự báo có độ nhạy 17,72% với độ đặc hiệu 95,59% và chỉ khoảng 15% trường hợp TSG có PAPP-A ở thời điểm $11 - 13^{+6}$ tuần thai kỳ dưới bách phân vị thứ 5. Do đó, PAPP-A nên được sử dụng phối hợp trong mô hình sàng lọc TSG sớm để tăng hiệu quả dự báo của mô hình.

4.2.5. Hiệu quả sàng lọc tiền sản giật dựa vào các mô hình phối hợp

Đối với dự báo TSG muộn, PAPP-A cho kết quả dự báo hạn chế nhưng các mô hình kết hợp với UtA-PI cho kết quả dự báo tốt hơn. Mô hình dự báo TSG muộn tốt nhất là phối hợp nguy cơ tiền định mè cho TSG muộn và HATB, UtA-PI, mô hình này xác định được 58,7% TSG muộn với tỷ lệ dương tính giả 5,1%.

Kết quả cho thấy sàng lọc TSG muộn tại quý I vẫn còn nhiều thách thức. Mặc dù các ảnh hưởng của TSG muộn không trầm trọng khi so với TSG sớm, tuy nhiên, đây là nhóm bệnh có tỷ lệ cao, do đó cần có các chiến lược tiếp cận phù hợp cho nhóm bệnh lý này.

Ở thời điểm 11 - 13⁺ tuần, kết quả dự báo TSG sớm triển vọng hơn dự báo TSG muộn. Mô hình phối hợp yếu tố nguy cơ tiền định mè cho TSG sớm và HATB, UtA-PI, PAPP-A có tỷ lệ phát hiện TSG sớm 75,0% với tỷ lệ dương tính giả 6,8%. Kết quả cho thấy có thể áp dụng mô hình này trong quy trình sàng lọc tiền sản quý I thai kỳ hiện nay. Những phát hiện này gợi ý thay đổi trong cách tiếp cận quản lý TSG trên phương diện sàng lọc và dự phòng. Với tỷ lệ phát hiện TSG sớm cao của những mô hình dự báo sẽ là bằng chứng để triển khai áp dụng sàng lọc thường quy TSG sớm từ quý I thai kỳ và cơ sở để sàng lọc tiếp tục TSG ở quý II và quý III thai kỳ cũng như áp dụng các phương pháp can thiệp dự phòng sớm TSG.

4.3. HIỆU QUẢ CAN THIỆP DỰ PHÒNG TIỀN SẢN GIẬT BẰNG ASPIRIN LIỀU THẤP

4.3.2. Hiệu quả lựa chọn nhóm nguy cơ cao can thiệp dự phòng

Nghiên cứu phát hiện những hạn chế khi chọn nhóm can thiệp dự phòng dựa vào duy nhất yếu tố nguy cơ mè. Sử dụng mô hình sàng lọc phối hợp xác định được gần 22% trường hợp nguy cơ cao cho mọi rối loạn tăng HA trong thai kỳ (nguy cơ ≥ 1%). Trong số những trường hợp này nếu điều trị dự phòng, gần 84% trường hợp sẽ được xác định bằng mô hình sàng lọc phối hợp, 41% trường hợp được xác định dựa vào khuyến cáo dự phòng của NICE và khoảng 21% trường hợp được xác định dựa vào khuyến cáo dự phòng TSG của ACOG.

Chúng tôi đề xuất điểm cắt nguy cơ 1/100 (1%) và 1/50 (2%) của mô hình sàng lọc phối hợp là điểm cắt có thể có thể áp dụng trên lâm sàng để xác định nhóm nguy cơ cao cần can thiệp dự phòng.

4.3.3. Hiệu quả điều trị dự phòng tiền sản giật bằng aspirin liều thấp

Can thiệp aspirin liều thấp 81 mg/ngày làm giảm nguy cơ tương đối cho mọi trường hợp TSG là 50%, (RR 0,50; 95%CI: 0,30 - 0,84), trong khi đó can thiệp này không có ý nghĩa giảm nguy cơ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, p = 0,100. Hiệu chỉnh RR theo phương

pháp Bayes cung cấp thêm kết quả can thiệp aspirin liều thấp đến nguy cơ TSG. Kết quả này phù hợp với những bằng chứng gần đây cho thấy aspirin có hiệu quả khi can thiệp sớm trong thai kỳ. Một phân tích gộp năm 2017 kết luận can thiệp aspirin liều thấp trước 16 tuần thai kỳ liên quan đến giảm 43% nguy cơ TSG (RR 0,57; 95% CI: 0,43 - 0,75). Trong khi can thiệp sau 16 tuần thai kỳ giảm không đáng kể nguy cơ TSG (RR 0,81; 95% CI: 0,66 - 0,99).

Thử nghiệm ASPRE nghiên cứu hiệu quả dự phòng TSG bằng aspirin liều thấp theo thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, đa trung tâm, sử dụng aspirin liều thấp bắt đầu từ 11 - 14 tuần thai kỳ. Kết quả nghiên cứu chứng minh can thiệp aspirin làm giảm đến 62% nguy cơ TSG trước 37 tuần (OR 0,38; 95% CI: 0,2 - 0,74). Nghiên cứu chúng tôi phát hiện hiệu quả dự phòng aspirin chủ yếu ở nhóm TSG ≤ 37 tuần (RR 0,21; 95% CI: 0,07 - 0,59) và hạn chế ở nhóm TSG > 37 tuần, TSG có dấu hiệu nặng.

Ngoài ra, nghiên cứu chúng tôi chưa phát hiện can thiệp này có hiệu quả dự phòng đối với nhóm tăng HA thai nghén và TSG trên những người tăng HA mạn tính.

4.3.4. Xác định số đối tượng cần can thiệp dự phòng

Số đối tượng cần điều trị dự phòng để giảm 1 trường hợp TSG khoảng 8 trường hợp (5 - 28). Tiếp cận dự phòng TSG bắt đầu từ 13 tuần và chọn nhóm nguy cơ dựa vào mô hình phối hợp trong nghiên cứu cho thấy có hiệu quả lâm sàng.

4.3.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị

BMI và trọng lượng ở nhóm xuất hiện TSG (nhóm điều trị dự phòng thất bại) cao hơn so với nhóm không xuất hiện TSG. Phát hiện này là một điểm đáng lưu ý và phù hợp với các khuyến cáo gần đây có xu hướng tăng liều aspirin.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu kết quả sàng lọc bệnh lý TSG - SG trên 1.894 trường hợp đơn thai tại thời điểm 11 - 13⁺⁶ tuần thai kỳ và đánh giá can thiệp dự phòng bằng aspirin liều thấp, nghiên cứu chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

1. KẾT QUẢ SÀNG LỌC BỆNH LÝ TIỀN SẢN GIẬT - SẢN GIẬT TẠI THỜI ĐIỂM 11 - 13⁺⁶ TUẦN THAI KỲ

- Tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ là 5,23%, trong đó TSG chiếm tỷ lệ 3,80%. Tiền sử mang thai bị TSG - SG, gia đình có người mang thai bị TSG - SG, tuổi mẹ ≥ 35 tuổi và các bệnh lý gồm tăng HA mạn tính, đái tháo đường, Lupus ban đỏ hệ thống, bệnh thận mạn tính là các yếu tố nguy cơ TSG.

- Dự báo TSG sớm và TSG muộn dựa vào HATB ở mức khá (AUC tương ứng 0,779 và 0,702). Dự báo TSG sớm dựa vào các chỉ số UtA-PI ở mức tốt (AUC: 0,794 - 0,864), dự báo TSG muộn ở mức khá (AUC: 0,716 - 0,761). Dự báo TSG sớm và TSG muộn dựa vào PAPP-A chỉ ở mức trung bình (AUC tương ứng 0,692 và 0,603).

- Phối hợp nguy cơ mẹ với HATB, UtA-PI thấp nhất, PAPP-A là mô hình dự báo TSG sớm tốt nhất (AUC 0,927; 95% CI: 0,874 - 0,979), tỷ lệ phát hiện 75,0%, tỷ lệ dương tính giả 6,8%. Điểm cắt nguy cơ tối ưu của mô hình là 1%.

- Phối hợp nguy cơ mẹ với HATB và UtA-PI thấp nhất là mô hình dự báo TSG muộn tốt nhất (AUC 0,860; 95% CI: 0,806 - 0,914), tỷ lệ phát hiện 58,7%, tỷ lệ dương tính giả 5,1%. Điểm cắt nguy cơ tối ưu của mô hình là 3%.

2. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG BỆNH LÝ TIỀN SẢN GIẬT - SẢN GIẬT BẰNG ASPIRIN LIỀU THẤP Ở NHÓM NGUY CƠ CAO

- Tỷ lệ TSG trong nhóm can thiệp aspirin liều thấp là 10,14%, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chúng là 22,78% ($p = 0,004$).

- Can thiệp aspirin liều thấp làm giảm nguy cơ cho mọi trường hợp TSG là 50% (RR 0,50; 95% CI: 0,30 - 0,84). Hiệu quả chủ yếu

làm giảm nguy cơ TSG \leq 37 tuần (RR 0,21; 95% CI: 0,07 - 0,59), và TSG < 34 tuần (RR 0,21; 95% CI: 0,05 - 0,92). Tuy nhiên, chưa phát hiện hiệu quả can thiệp aspirin liều thấp đến nhóm TSG > 37 tuần, TSG nặng và TSG trên người tăng HA mạn tính.

- Xác suất can thiệp aspirin liều thấp làm giảm nguy cơ TSG trên 15% là 97,11%, can thiệp có ý nghĩa lâm sàng.

- Trong nhóm can thiệp aspirin liều thấp, cân nặng và BMI ở những trường hợp xuất hiện TSG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những trường hợp không xuất hiện TSG.

KIẾN NGHỊ

1. Có thể áp dụng mô hình phối hợp yếu tố nguy cơ mẹ, huyết áp động mạch trung bình, siêu âm doppler chỉ số xung động mạch tử cung và xét nghiệm PAPP-A để sàng lọc bệnh lý tiền sản giật tại thời điểm 11 – 13⁺⁶ tuần thai kỳ
2. Mô hình sàng lọc phối hợp ở thời điểm 11 – 13⁺⁶ tuần thai kỳ cần tập trung vào nhóm tiền sản giật sớm.
3. Có thể can thiệp dự phòng bệnh lý tiền sản giật ở nhóm nguy cơ cao bằng aspirin liều thấp, bắt đầu can thiệp sau khi có kết quả sàng lọc ở thời điểm 11 – 13⁺⁶ tuần thai kỳ.
4. Cần đánh giá ảnh hưởng của trọng lượng mẹ, BMI đến hiệu quả điều trị dự phòng tiền sản giật bằng aspirin liều thấp.

DANH SÁCH CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Võ Văn Đức, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Cao Ngọc Thành, Nguyễn Trần Thảo Nguyên, Trần Mạnh Linh (2014), “Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và giá trị doppler động mạch tử cung trong dự báo tiền sản giật ở tuổi thai 11 tuần - 13 tuần 6 ngày”, Tạp chí Phụ Sản, 12(1), tr. 46-49.
2. 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 (2015), “Khảo sát nồng độ PAPP-A và sinh hóa máu mẹ tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày tuổi thai và giá trị dự báo tiền sản giật”, Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế, số 28+29, tr. 143-152.
3. Cao Ngọc Thành, Nguyễn Việt Nhân, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Hà Thị Minh Thi, Lê Phan Tường Quỳnh, Đoàn Hữu Nhật Bình, Trần Thị Hạ Thi, Lê Tuấn Linh, Trần Mạnh Linh (2015), “Ứng dụng kỹ thuật Realtime PCR để định lượng Serpine1-mRNA nguồn gốc rau thai trong huyết tương của thai phụ và khảo sát mối liên quan với tiền sản giật - sản giật”, Tạp chí Phụ Sản, 13(3), tr. 79-85.
4. Nguyễn Việt Nhân, Cao Ngọc Thành, Hà Thị Minh Thi, Võ Văn Đức, Trương Quang Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Trần Mạnh Linh (2015), “Vai trò tỷ số sFlt-1/PIGF trong dự báo và chẩn đoán tiền sản giật”, Tạp chí Phụ Sản, 13(4), tr. 12-19.
5. Cao Ngọc Thành, Võ Văn Đức, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Nguyễn Việt Nhân, Hà Thị Minh Thi, Nguyễn Trần Thảo Nguyên, Trần Mạnh Linh (2015), “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”, Tạp chí Phụ Sản, 13(3), tr. 38-46.

6. Cao Ngọc Thành, Trương Quang Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Võ Văn Đức, Trần Mạnh Linh, Võ Văn Khoa (2015), “Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý tiền sản giật - sản giật bằng aspirin ở những thai phụ có nguy cơ cao”, Tạp chí Phụ Sản, 13(3), tr. 47-53.
7. Trương Quang Vinh, Cao Ngọc Thành, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Võ Văn Đức, Nguyễn Thị Diễm Thư, Trần Mạnh Linh (2015), “Nghiên cứu hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý tiền sản giật - sản giật bằng canxi ở những thai phụ có nguy cơ cao”, Tạp chí Phụ Sản, 13(3), tr. 54-61.
8. Nguyễn Viết Nhân, Cao Ngọc Thành, Hà Thị Minh Thi, Võ Văn Đức, Trương Quang Vinh, Trần Mạnh Linh (2015). “Thiết kế phần mềm “in house” dựa trên các đặc điểm của mẹ và huyết áp trung bình để dự báo tiền sản giật ở tuần 11-13 tại tuyến y tế cơ sở”, Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế, số 27, tr. 115-126.
9. Cao Ngọc Thành, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Võ Văn Đức, Trần Mạnh Linh, Nguyễn Trần Thảo Nguyên (2016), “Đánh giá kết quả sàng lọc bệnh lý tiền sản giật tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày của thai kỳ dựa vào siêu âm doppler động mạch tử cung”, Tạp chí Y học thực hành, số 1005-2016, tr. 298-304.
10. Cao Ngọc Thành, Hà Thị Minh Thi, Nguyễn Viết Nhân, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Lê Phan Tường Quỳnh, Đoàn Hữu Nhật Bình, Trần Thị Hạ Thi, Lê Tuấn Linh, Đoàn Thị Duyên Anh, Võ Văn Đức, Nguyễn Trần Thảo Nguyên, Trần Mạnh Linh (2016), “Ứng dụng kỹ thuật Realtime RT - PCR để định lượng Flt-1 mRNA nguồn gốc nhau thai trong huyết tương của thai phụ và khảo sát mối liên quan với tiền sản giật - sản giật”, Tạp chí Phụ sản, 13(4), Tr. 06-11.
11. Trương Quang Vinh, Cao Ngọc Thành, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Võ Văn Đức, Nguyễn Viết Nhân, Trần Mạnh Linh (2016), “Huyết áp động mạch tại thời điểm 11 - 13 tuần 6 ngày ở các thai phụ phát triển tiền sản giật và giá trị dự báo”, Tạp chí Phụ Sản, 14(2), tr. 33-36.

12. Ngoc Thanh Cao, Quoc Huy Nguyen Vu, Quang Vinh Truong, Van Duc Vo, Manh Linh Tran (2017), “Effectiveness of low-dose aspirin for the prevention of pre-eclampsia”, J.Obstet. Gynacol. Res.Vol. 43, No. S1 56-82. June 2017. (Báo cáo POSTER tại AOFOG 2017)
13. Tran Manh Linh, Nguyen Tran Thao Nguyen, Cao Ngoc Thanh, Nguyen Vu Quoc Huy, Vo Van Duc, Truong Quang Vinh, Nguyen Viet Nhan (2017), “The model screening preeclampsia at 11^{+0} - 13^{+6} weeks of gestation”, J.Obstet. Gynacol. Res. Vol. 43, No. S1 165-171. June 2017. Doi:10.1111/jog.13395. (Báo cáo tại AOFOG 2017).
14. Cao Ngọc Anh, Trần Mạnh Linh, Võ Văn Đức (2017), “Nồng độ Lactate Dehydrogenase huyết thanh ở thai phụ tiền sản giật - sản giật và mối liên quan với mức độ nặng của bệnh, kết quả thai kỳ”, Tạp chí Phụ Sản, 15(3), tr. 54-60.
15. Nguyễn Vũ Quốc Huy, Cao Ngọc Thành, Trần Mạnh Linh (2017), ‘Tiếp cận sàng lọc bệnh lý tiền sản giật”, Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế, 7(5), tr. 11-18.
16. Nguyễn Vũ Quốc Huy, Cao Ngọc Thành, Trần Mạnh Linh (2017), “Dự báo và điều trị dự phòng tiền sản giật”, Tạp chí Phụ sản, Số đặc biệt: Sản phụ khoa từ băng chứng đến thực hành 8, tr. 13-27.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

TRAN MANH LINH

**SCREENING FOR PREECLAMPSIA - ECLAMPSIA
BY UTERINE ARTERY DOPPLER, PAPP-A AND
THE EFFECT OF PROPHYLACTIC TREATMENT**

**SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL
DISSERTATION**

HUE, 2020

The study was completed at:

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

Scientific Supervisor:

- 1. Prof. NGUYEN VIET TIEN**
- 2. Prof. NGUYEN VU QUOC HUY**

Reviewer 1: Assoc. Prof. Vu Van Tam

Reviewer 2: Assoc. Prof. Le Hong Cam

Reviewer 3: Assoc. Prof. Le Trong Khoan

The thesis will be defended at the Thesis Evaluation Council of Hue University at:

At:.....

The thesis can be found at:

- National Library of Vietnam
- Library of Hue University
- Library of University of Medicine and Pharmacy, Hue University

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

TRAN MANH LINH

**SCREENING FOR PREECLAMPSIA - ECLAMPSIA
BY UTERINE ARTERY DOPPLER, PAPP-A AND
THE EFFECT OF PROPHYLACTIC TREATMENT**

**SPECIALTY: OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY
CODE: 9 72 01 05**

**SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL
DISSERTATION**

HUE, 2020

INTRODUCTION

1. The necessity of the thesis

Preeclampsia - eclampsia is a common disease in pregnancy. According to WHO, hypertensive disorders in pregnancy affect about 10% of all pregnant women around the world and the prevalence of these disorders is higher in developing countries. This is a disease that causes many complications for the mother and fetus. Despite great efforts in management, up to now, preeclampsia - eclampsia and hypertensive disorders in pregnancy are still a burden in maternal and child health care.

The impact of preeclampsia - eclampsia can be limited by prediction and prophylaxis. The traditional approach to screening for preeclampsia is based on maternal risk factors; however, there are many limitations to the effectiveness of this method. Current evidence supports the screening of preeclampsia based on a combination of maternal risk factors and arterial blood pressure (BP), uterine arterial pulsatility index (UtA-PI), biomarkers, that can predict 91% early preeclampsia, 80% of intermediate preeclampsia and nearly 61% of late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. There are many studies focusing on prophylaxis of preeclampsia - eclampsia, including the role of low - dose aspirin in the prevention of preeclampsia, which has been studied for nearly 50 years.

While the previous studies on preeclampsia - eclampsia in Vietnam were mostly carried out only on pregnant women who already developed this disease, the current studies tend to focus on disease prediction. However, most studies were conducted in late pregnancy when early pathological changes in the progression of preeclampsia have occurred. That would somewhat limit the effectiveness of current recommended prophylactic approaches. On the other hand, there has not been much study data on the efficacy of aspirin in reducing the risk of preeclampsia in Vietnam, especially the effect of this intervention on high-risk pregnancy determined by the combination screening model. To focus on these problems and to provide evidence for the effectiveness of preeclampsia screening in the first trimester of pregnancy and the role of low-dose aspirin prophylaxis, we implement the study: "**screening for preeclampsia -**

eclampsia by uterine artery doppler, PAPP-A and the effect of prophylactic treatment” aiming to investigate the following objectives:

1. *To evaluate the screening results for pre-eclampsia - eclampsia by mean artery blood pressure, PAPP-A and uterine artery doppler at 11 weeks 0 day to 13 weeks 6 days of gestation.*
2. *To assess the efficacy of low-dose aspirin prophylaxis in prevention of preeclampsia in high-risk pregnancy.*

2. The urgency of the study

The optimum of reproductive health care related to preeclampsia are screening and prophylaxis, thereby reducing disease incidence, preventing severe progression as well as complications. Therefore, in 2011, the WHO issued recommendations based on clinical evidence on screening and prophylactic treatment for preeclampsia. However, up to the present time, there is not much data on the early screening of preeclampsia, especially on prophylactic treatment in Vietnam. The National Health Ministry's latest National Guidelines for Reproductive Health Services did not contain preeclampsia screening and prophylaxis recommendations.

In the changing trend of the current antenatal care model, predicting and preventing prophylaxis are the first concerns in preeclampsia management. Combination models for screening preeclampsia have been studied and applied in the world for about 5 years. But the differences in the prevalence of diseases, risk factors; physiological and biochemical characteristics among races require study data from different populations to develop the optimal models for preeclampsia screening.

Asevaluating the effectiveness of a combination screening model based on the characteristics of the study population, this study is needed to provide data to assess the effectiveness of low-dose aspirin prophylaxis at early onset in pregnancy, select high-risk groups to intervene by a combination screening model in Vietnamese. This study provides significant clinical evidence that contributes to the current management of preeclampsia - eclampsia.

3. Scientific significance and contributions of the thesis

- Investigate changes at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation with physiological characteristics and biomarkers associated with preeclampsia, including UtA-PI, BP and PAPP-A.

- Determine the role of preeclampsia screening based on BP, UtA-PI and PAPP-A at 11- 13⁺⁶ weeks of gestation.

- Develop a model for predicting preeclampsia appropriate to the maternal risk factors, physiological characteristics and biomarkers of Vietnamese people based on the combination of maternal priori risks, UtA-PI, BP, PAPP-A at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation.

- Evaluate the effectiveness of the method for the identification of the high-risk preeclampsia groups require prophylactic interventions based on maternal risk factors following on NICE, ACOG recommendations and based on combination screening model.

- Evaluate the effectiveness of low-dose aspirin prophylactic interventions through a comparative clinical trial, interventions begin from 13 to 26 weeks of gestation and select high-risk groups with a combination screening model.

- Evaluate the prophylactic effect of low dose aspirin for each group of early preeclampsia, late preeclampsia, severe preeclampsia, preeclampsia superimposed on chronic hypertension, and gestational hypertension. Assess the role of the maternal weight, BMI on the effect of low-dose aspirin prophylaxis.

The novelty and general significance of this research is to evaluate the effectiveness of preeclampsia screening method in 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation by a multi-factors combination model based on the specific characteristics of the study population, to provide evidence of the effectiveness of low-dose aspirin prophylaxis for the treatment of preeclampsia based on the selection of risk groups according to the combination model; thereby contribute to assessing the ability to apply integrated preeclampsia screening with routine first trimester screening in the management of pregnancy.

4. Thesis layout

The thesis is 133 pages including: introduction with 2 study objectives (2 pages), literature review (35 pages), materials and methods (21 pages), results (36 pages), discussion (36 pages). The conclusion is 2 pages and includes 4 recommendations.

The thesis contains 43 tables, 12 charts, 2 diagrams and 2 illustrations.

The annex has 162 references including 25 Vietnamese documents and 137 English documents.

Chapter I: LITERATURE OVERVIEW

1.1. OVERVIEW ABOUT PREECLAMPSIA - ECLAMPSIA

1.1.1. Definition of preeclampsia - eclampsia

Preeclampsia is a condition that can develop during pregnancy characterized by high blood pressure after the 20th week of gestation and proteinuria or multisystem dysfunction associated with disease.

1.1.2. Epidemiological characteristics

The rate of preeclampsia varies from 2% to 10% in all pregnancy, this rate is higher in developing countries. In Vietnam, studies have reported a preeclampsia rate of between 2.8 % and 5.5% throughout pregnancy,

1.2. ETIOLOGY AND PATHOGENESIS MECHANISMS

- 1.2.1. Maternal's response to the inflammatory system
- 1.2.2. Failure to invade and remodeling uterine arteries
- 1.2.3. Injury and increased activation of endothelial cells
- 1.2.4. Immunological theory
- 1.2.5. Genetic factors

1.3. DIAGNOSIS, CLASSIFICATION OF HYPERTENSIVE DISORDER IN PREGNANCY AND COMPLICATIONS

1.3.1. Symptoms of preeclampsia

High blood pressure: SBP \geq 140 mmHg and / or DBP \geq 90 mmHg, measured 2 times at least 4 hours apart, appear after 20 weeks of gestation in normotension women. Proteinuria: \geq 300 mg/24 hours, or protein/creatinine ratio \geq 0.3 (mg/dl) in random samples, or \geq 2 (+) with urine test strips.

Symptoms reflect multi-organ damage related to preeclampsia such as thrombocytopenia, decreased renal function, decreased liver function, pulmonary edema or neurological and visual symptoms.

1.3.2. Diagnosis and classification of hypertension in pregnancy

Including 4 groups: gestational hypertension, preeclampsia, chronic hypertension, preeclampsia superimposed on chronic hypertension.

1.3.3. Complications

1.3.3.1. Maternal complications

Preeclampsia and hypertensive disorders in pregnancy is the second leading cause of maternal mortality. Complications include

eclampsia, HELLP syndrome, coagulation disorders, hepatic rupture, acute pulmonary edema and acute renal failure.

1.3.3.2. Fetal complications

Perinatal mortality related preeclampsia is mainly due to premature birth, intrauterine growth retardation, nerve damage due to lack of oxygen and stillbirth.

1.4. PREECLAMPSIA SCREENING

1.4.1. Maternal risk factors

Screening preeclampsia can base on maternal factors, obstetric history and family factors, this is the traditional preeclampsia screening approach. Currently, recommendations of WHO, NICE, ACOG still use maternal risk factors to identify high-risk groups for preeclampsia - eclampsia.

1.4.2. Arterial blood pressure

Screening for preeclampsia with BP is a highly feasible, low-cost method. This is the FIGO-recommended approach for countries with limited resources. In the first trimester, the combination of maternal characteristics and mean arterial blood pressure (MAP) had detection rate for early preeclampsia and late preeclampsia about 75.7%, 52.3% respectively with false positive rate of 10%.

1.4.3. Uterine arterial doppler

Analysis of uterine arterial doppler waves has been shown to predict pregnancy complications related to vascular uterine insufficiency before the appearance of clinical symptoms. In the first trimester, UtA-PI at the 95th percentile has 77.2% of cases of early preeclampsia, 35.9% of cases of intermediate preeclampsia and 21.9% of cases of late preeclampsia.

1.4.4. Screening for preeclampsia based on biomarkers

1.4.4.1. Pregnancy-associated plasma protein A

1.4.4.2. Antiangiogenic and angiogenic proteins

1.4.4.3. Free fetal hemoglobin and α1 - Microglobulin

1.4.4.4. Placental protein 13

1.4.4.5. Study of metabolites

1.4.5. Studies on preeclampsia screening

In 2004, a systematic review by WHO concluded that no single screening factor was really useful for predicting preeclampsia.

However, subsequent studies have found that combination models of physiological and biochemical characteristics in the first trimester of pregnancy can predict 91% of cases of early preeclampsia, 80% of cases of intermediate preeclampsia and about 61% of cases of late preeclampsia. This approach also has a better preeclampsia screening effect than methods recommended by NICE, ACOG.

1.5. PROPHYLAXIS OF PREECLAMPSIA

1.5.1. Identify high-risk group for prophylactic intervention

WHO, NICE, ACOG recommend prophylaxis of preeclampsia based on maternal risk factors. ASPRE trial for prophylactic intervention when the risk of preeclampsia at 37 weeks is more than 1/100 (1%). FIGO's 2019 recommendation uses a cut-off of $\geq 1/100$ according to the combination screening.

1.5.2. Prophylaxis of preeclampsia by medicine

1.5.2.1. Low-dose aspirin

NICE recommends aspirin 75-150 mg/day from 12 week of gestation to a week before birth. USPSTF recommends aspirin 81 mg/day between 12 and 28 weeks of gestation. FIGO recommends aspirin 150 mg/night, from 11 - 14^{+6} weeks to 36 weeks in high-risk groups. Evidence from current meta-analyses suggests that low-dose aspirin is associated with a reducing risk of early preeclampsia, especially if intervention is conducted before 16 weeks of gestation.

1.5.2.2. Supplement calcium

1.5.2.3. Role of statins

1.5.2.4. Anticoagulant factors

1.5.2.5. Other prophylactic interventions

1.5.3. Prophylaxis of preeclampsia by non-medicine

1.5.4. Studies on preeclampsia prevention in Vietnam

The study data on preeclampsia prophylaxis in Vietnam are still limited.

The National Guideline of the Ministry of Health has not any recommendations for preeclampsia prophylaxis.

The Tu Du Hospital's Obstetrics and Gynecology Regimen 2019 recommends preeclampsia prophylaxis with aspirin 81 - 162 mg/day starting at the end of the first trimester to 36 weeks of gestation in high-risk groups selected with a combination screening model.

Chapter II: SUBJECTS AND METHODS

2.1. SUBJECT OF STUDY

2.1.1. Subject of study of objective 1

The selection criteria included 1,894 single pregnancies in the first trimester screening at Hue University of Medicine and Pharmacy hospital.

Exclusion: multiple pregnancies, fetal deformities, miscarriage, intrauterine fetal demise.

2.1.2. Subject of study of objective 2

The selection criteria were high risk for preeclampsia women identified by using Astraia 2.3 prenatal screening software with the FMF preeclampsia screening algorithm at risk of hypertensive disorders in pregnancy $\geq 1\%$.

Excluding: multiple pregnancies, fetal deformities, miscarriage, intrauterine fetal death, contraindication to aspirin, participating in other preeclampsia prophylactic interventions.

2.2. METHOD OF STUDY

2.2.1. Method of study of objective 1

Cohort study, progressive study.

Select all cases participating in the first trimester screening at Hue University College of Medicine and Pharmacy hospital that are eligible for the data collection period, from 11/2012 to 11/2015.

2.2.2. Method of study of objective 2

Design a randomized clinical trial with a minimum sample of 120 cases in each group, identify the sample based on the formula to estimate the difference in preeclampsia rate between intervention and control groups. Pregnant women were selected to the intervention and control groups in a 1:1 ratio. Data collection period was from 11/2012 to 11/2015.

2.2.3. Steps to conduct the study

Medical history and medical information: PARA, natural or assisted conception, history of preeclampsia pregnancy, conditions related to preeclampsia risk, family history of preeclampsia.

Clinical examination: maternal age, gestational age, BMI, measuring SBP, DBP and MAP values with an automatic, calibrated BP meter.

Sonography: ultrasound screening in the first trimester, measuring CRL, measuring UtA-PI on both sides.

PAPP-A: assay by electrochemical luminescence immunization method on COBAS 6000 (Roche) system.

Risks of preeclampsia: based on Astraia 2.3 prenatal screening software using algorithms for calculating preeclampsia risk with the FMF multivariate model, select the intervention group when the risk of hypertensive disorders in pregnancy $\geq 1\%$.

Prophylactic intervention subgroups:

Randomly group prophylactic intervention with low-dose aspirin group (As group) and control group (Ch group) in a ratio of 1:1.

- **As group:** Use aspirin 81 mg/day, orally intake 15 - 30 minutes after dinner. The duration of treatment is from 13 to 26 weeks of gestation.

- **Ch group:** Control group, monitor and manage pregnancy like all cases with a high risk of preeclampsia - eclampsia.

2.2.4. Follow-up

2.2.4.1. Pregnancy outcomes

- Gestational age by sonography with CRL measurement in 11 - 13^{+6} weeks of gestation is used as a basis for monitoring throughout the entire pregnancy. Routine pregnancy management at the Department of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy hospital, includes second-trimester screening in 20 - 22 weeks of gestation, third-trimester screening in 34 weeks of gestation, examination in 37 weeks of gestation and results of pregnant outcomes.

2.2.4.2. Monitor for hypertensive disorders during pregnancy

- Hypertension disorders during pregnancy are classified into 4 categories: gestational hypertension, preeclampsia, chronic hypertension, and preeclampsia superimposed on chronic hypertension.

- The definition of preeclampsia consists of 2 criteria: high blood pressure after the 20th weeks of gestation and proteinuria.

Preeclampsia can be subclassified into:

- Early preeclampsia: early-onset preeclampsia $< 34^{+0}$ weeks of gestation;

- Late preeclampsia: late-onset preeclampsia $\geq 34^{+0}$ weeks of gestation.

- Preeclampsia: preeclampsia without severe symptoms.

- Severe preeclampsia: preeclampsia with severe symptoms.

2.2.4.3. Monitor the results of prophylactic intervention

- Monitor therapy according to regimen; monitor symptoms and adverse effects on pregnancy.

2.3. DATA ANALYSIS

2.3.1. Study variables

2.3.2. Analyze preeclampsia screening results and develop the predictive model

2.3.2.1. Calculate the maternal priori risks

Risk of preeclampsia = Odds / (1 + Odds), where Odds = e^Y , the Y is derived from logistic regression analysis of PAPP-A (MoM), MAP (MoM), UtA-PI (MoM) and log transformed a priori risks for early preeclampsia, late preeclampsia and gestational hypertension based on combinations of maternal risk factors. Maternal risk factors were used as a priori risk to combine with other screening factors.

2.3.2.2. Adjust arterial blood pressure values

2.3.2.3. Correct uterine artery pulsatility index

2.3.2.4. Correct PAPP-A values

2.3.2.5. Develop a preeclampsia prediction model

Preeclampsia prediction model is applied according to the following principles: [Maternal Priori risk] + [Predictive factors include MAP, UtA-PI, PAPP-A]: = [Specific risk (Posterior risk)].

The maternal priori risk combination model associates with the following factors:

- MAP; UtA-PI; PAPP-A
- MAP + UtA-PI; MAP + PAPP-A; UtA-PI + PAPP-A.
- MAP + UtA-PI + PAPP-A

Predicted value assessed through AUC calculation

2.3.3. Assess the effectiveness of preeclampsia prophylaxis with low-dose aspirin

Compare the preeclampsia rate between the aspirin intervention group and the control group, calculate Relative risk (RR) to evaluate the relationship between the two binary variables taking into consideration the strength - weakness level.

Interpret the intervention results according to Bayes's theorem: [Previous information] x [Current information] = [New information].

The intervention is clinically significant when the probability of intervention reduces the risk of disease more than 15% for cases with 95% confidence interval.

2.4. STUDY ETHICS:

The study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University.

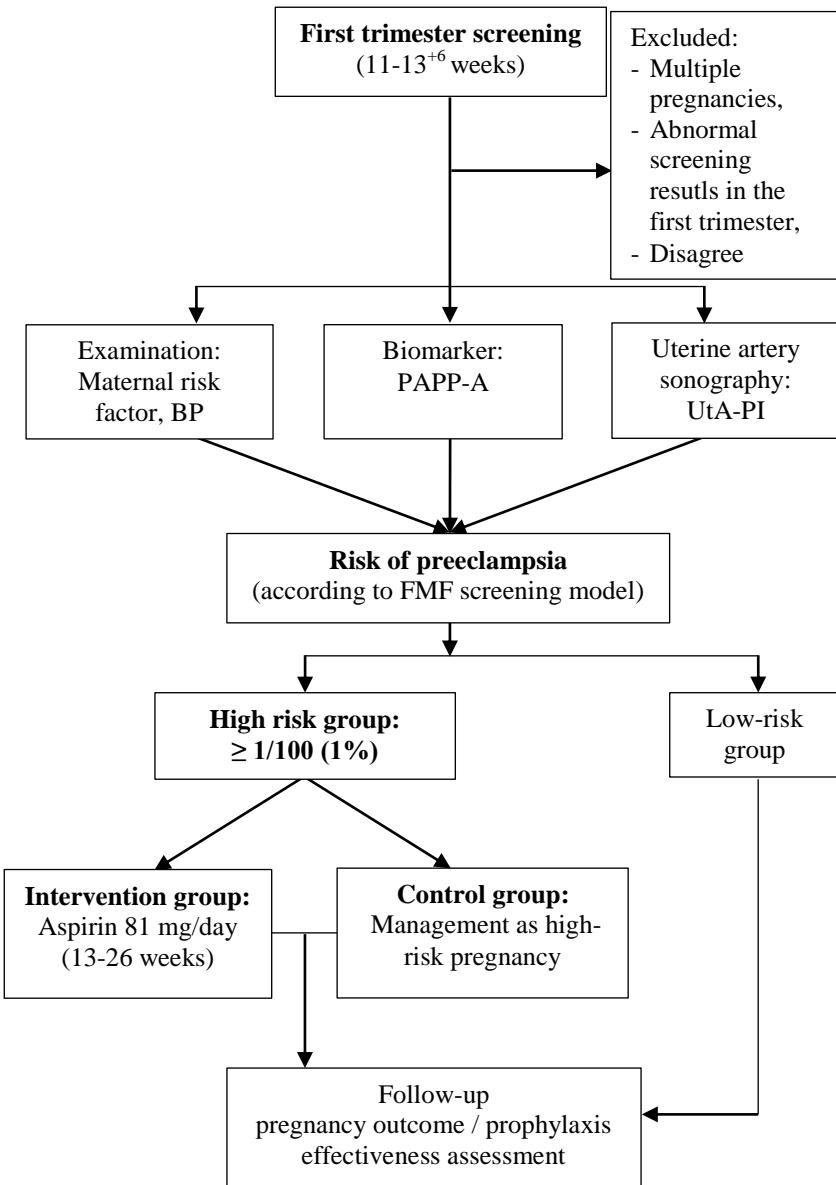


Figure 2.1. Study scheme.

Chapter III: STUDY RESULTS

3.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY SAMPLE

3.1.1. General results

There were 2,206 pregnant women have been preeclampsia screened, We excluded 312 cases (14.14%), remaining analytical samples was 1,894 pregnant

3.1.2. Hypertensive disorders in pregnancy

Table 3.2. Hypertensive disorders in pregnancy.

Hypertensive disorders	n	%
Normotension	1,795	94.77
Hypertensive disorders:	99	5.23
Gestational hypertension	15	0.79
Preeclampsia	72	3.80
Chronic hypertension	5	0.26
Preeclampsia superimposed on chronic hypertension	7	0.37
Total	1,894	100.00

The rate of hypertensive disorders in pregnancy was 5.23%, of which preeclampsia accounted for 3.80%.

Table 3.3. Classification of preeclampsia.

Classification of preeclampsia	n (n = 1,894)	% (n = 79)*
The onset of preeclampsia:		
- Early preeclampsia	16	0.84
- Late preeclampsia	63	3.33
The severity of preeclampsia:		
- Severe preeclampsia	27	1.43
- Preeclampsia	52	2.74
Total	79	4.17
		100.00

(*) Includes preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension group.

Early preeclampsia accounted for 0.79%, severe preeclampsia accounted for 1.27% in all pregnancy.

3.2. PREECLAMPSIA SCREENING RESULTS AT 11 - 13⁺⁶ WEEKS OF GESTATION

3.2.1. Preeclampsia risk factors

Logistic multivariate regression analysis corrected preeclampsia risk factors and identified risk factors including:

- History of pregnancy with preeclampsia: OR 16.72; 95% CI: 6.96 – 40.18, $p < 0.001$.
- Families preeclampsia (mothers, sisters who have been pregnant have preeclampsia): OR 13.00; 95% CI: 6.96 – 26.08, $p < 0.001$.
- Diseases associated with an increased risk of preeclampsia: OR 8.69; 95% CI: 2.93 – 25.76, $p < 0.001$.
- Mothers ≥ 35 years old: OR 2.00; 95% CI: 1.11 – 3.58, $p = 0.02$.

3.2.3. Predicting preeclampsia by arterial blood pressure

3.2.3.2. Preeclampsia screening results based on arterial blood pressure at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation

Table 3.8. Predicting preeclampsia based on BP values at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation.

		Screening results		
		AUC	SE	95% CI
SBP	Gestational hypertension	0.597	0.090	0.420 - 0.773
	Late preeclampsia	0.675	0.040	0.596 - 0.754
	Early preeclampsia	0.730	0.078	0.578 - 0.882
DBP	Gestational hypertension	0.534	0.072	0.393 - 0.675
	Late preeclampsia	0.698	0.035	0.630 - 0.766
	Early preeclampsia	0.714	0.071	0.575 - 0.854
MAP	Gestational hypertension	0.586	0.080	0.429 - 0.742
	Late preeclampsia	0.702	0.034	0.636 - 0.768
	Early preeclampsia	0.779	0.067	0.647 - 0.911

The AUC predicts early preeclampsia based on BP values show fairly good, between 0.714 - 0.779, the AUC predicts late preeclampsia show moderate results, AUC was from 0.675 to 0.702.

3.2.4. Predicting preeclampsia by uterine arterial doppler

3.2.4.2. Preeclampsia screening results based on UtA-PI at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation.

Table 3.10. Predicting preeclampsia based on UtA-PI at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation.

		Screening results		
		AUC	SE	95% CI
Highest UtA-PI	Gestational hypertension	0.587	0.066	0.456 - 0.717
	Late preeclampsia	0.716	0.029	0.703 - 0.772
	Early preeclampsia	0.794	0.049	0.699 - 0.890
Lowest UtA-PI	Gestational hypertension	0.635	0.063	0.512 - 0.758
	Late preeclampsia	0.761	0.029	0.703 - 0.819
	Early preeclampsia	0.864	0.037	0.792 - 0.936
Mean UtA-PI	Gestational hypertension	0.613	0.064	0.487 - 0.739
	Late preeclampsia	0.760	0.028	0.704 - 0.815
	Early preeclampsia	0.842	0.041	0.762 - 0.921

The AUC predicts early preeclampsia based on the UtA-PI indices between 0.794 - 0.864, and the late preeclampsia with the UtA-PI indices between 0.716 - 0.761.

Table 3.11. The risk of preeclampsia based on the lowest UtA-PI (MoM) at the 90th percentile.

	Lowest UtA-PI (MoM) at the 90 th percentile						<i>p</i>
	OR	95% CI	Se	Sp	PPV	NPV	
Preeclampsia	8.52 ± 2.06	5.31-13.68	44.30	91.46	18.42	97.42	<0.001
Early preeclampsia	9.32 ± 4.71	3.46-25.12	50.00	90.31	4.21	99.53	<0.001
Late preeclampsia	7.67 ± 0.05	4.54-12.96	42.86	91.10	14.21	97.89	<0.001

The lowest UtA-PI (MoM) at 90th percentile show increase risk of preeclampsia.

3.2.5. Predicting preeclampsia by biomarker

3.2.5.2. Preeclampsia screening results based on PAPP-A at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation

Table 3.13. Preeclampsia risk at the PAPP-A cutoff (MoM) below the 5th percentile and the 10th percentile.

	PAPP-A	OR	SE	95% CI	<i>p</i>
10 th percentile	0.485	3.05	1.78	0.97-9.55	0.056
5 th percentile	0.362	4.53	2.94	1.27-6.16	0.020

The risk of preeclampsia increases by about 4.5 times if PAPP-A (MoM) was under the 5th percentile.

Table 3.15. Predicting preeclampsia based on PAPP-A at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation.

	Screening results		
	AUC	SE	95% CI
Preeclampsia	0.623	0.036	0.553 - 0.694
Early preeclampsia	0.692	0.064	0.565 - 0.817
Late preeclampsia	0.603	0.042	0.521 - 0.685

Based on PAPP-A at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation, AUC predicts early preeclampsia was 0.692 (95% CI: 0.565 - 0.817), predicts late preeclampsia was 0.603 (95% CI: 0.521 - 0.685).

3.2.6. Preeclampsia screening results based on a multivariate combination model

3.2.6.1. The late preeclampsia screening model

Table 3.16. Late preeclampsia screening models.

	Screening results			AUC	SE	95% CI	Se	Sp	PPV	NPV
The maternal priori risk for late preeclampsia combined with:										
MAP	0.769	0.036	0.699-0.838	69.80	75.60	8.98	98.60			
UtA-PI	0.844	0.026	0.793-0.894	73.00	85.40	14.70	98.90			
MAP, UtA-PI	0.860	0.028	0.806-0.914	82.50	80.50	12.70	99.30			

The model combined maternal priori risk with MAP, lowest UtA-PI has AUC predicting late preeclampsia was 0.860, the sensitivity and specificity were 82.5% and 80.5%, respectively.

3.2.6.2. The early preeclampsia screening model

Table 3.17. Early preeclampsia screening models.

	Screening results			AUC	SE	95% CI	Se	Sp	PPV	NPV
The maternal priori risk for early preeclampsia combined with:										
PAPP-A	0.735	0.053	0.630-0.839	75.00	66.60	1.88	99.70			
MAP	0.802	0.064	0.676-0.929	75.00	81.60	3.35	99.70			
UtA-PI	0.864	0.038	0.789-0.939	87.50	79.60	3.52	99.90			
MAP, PAPP-A	0.844	0.050	0.745-0.942	75.00	83.90	3.82	99.70			
PAPP-A, UtA-PI	0.896	0.026	0.846-0.946	87.50	77.20	3.16	99.90			
MAP, UtA-PI	0.907	0.033	0.841-0.972	81.30	90.60	6.84	99.80			
MAP, UtA-PI, PAPP-A	0.927	0.027	0.874-0.979	87.50	84.90	4.70	99.90			

The model combined maternal prior risk with MAP and lowest UtA-PI, PAPP-A has AUC predicting early preeclampsia was 0.927 (95% CI: 0.874 - 0.979), the sensitivity and specificity were 87.5% and 84.9%, respectively.

Table 3.18. Cut-off and preeclampsia detection rate of the prediction model.

	Prediction model	AUC	Cut-off	DR	FPR
Early preeclampsia	Maternal risk for early preeclampsia, PAPP-A, MAP, UtA-PI	0.927	0.01 (1%)	75.00	6.80
Late preeclampsia	Maternal risk for late preeclampsia, MAP, UtA-PI	0.860	0.03 (3%)	58.70	5.10

The model combined maternal prior risk with MAP, UtA-PI, PAPP-A has detection rate of early preeclampsia was 75.0%, with the false positive rate at 6.8%.

The model combined maternal prior risk with MAP, UtA-PI has the detection rate of late preeclampsia was 58.7%, with the false positive rate at 5.1%.

3.3. RESULTS FOR PREECLAMPSIA PROPHYLACTIC TREATMENT WITH LOW-DOSE ASPIRIN

3.3.1. Identify the high-risk pregnancy

Table 3.23. The rate of hypertensive disorders, preeclampsia based on risk cut-off according to FMF.

Cut-off	n	Hypertensive disorders	Preeclampsia
≥ 1/150	812	91 (11.21)	73 (8.99)
≥ 1/100 (1%)	416	83 (19.95)	65 (15.63)
≥ 1/50 (2%)	271	74 (27.31)	59 (21.77)
≥ 1/25 (4%)	104	51 (49.04)	38 (36.54)
≥ 1/15 (6.7%)	40	29 (72.50)	22 (55.00)

The rate of preeclampsia in the group with risk cut-off point ≥ 1% was 15.63%.

3.3.2. General results in preeclampsia prophylactic group

In the aspirin group, 152 pregnancy have been intervened, we excluded 14 cases, the remaining analytical sample was 138 cases. In

the control group, 159 cases have been screened, we lose a case, the remaining analytical samples was 158 cases.

3.3.3. The rate of hypertensive disorders during pregnancy

Table 3.27. The rate of hypertensive disorders in intervention group and control group.

Hypertensive disorders in pregnancy	Control group	Aspirin group	p
Normotension	114 (72.15)	111 (8,043)	
Hypertensive disorders:	44 (27.85)	27 (19.57)	0.096
Gestational hypertension	5 (3.16)	5 (3.62)	0.828
Preeclampsia	36 (22.78)	14 (10.14)	0.004
Chronic hypertension	3 (1.90)	8 (5.80)	0.088
Preeclampsia superimposed on chronic hypertension	3 (1.90)	3 (2.17)	0.867
The onset of preeclampsia:			
Early preeclampsia	11 (6.96)	2 (1.45)	0.021
Late preeclampsia	28 (17.72)	15 (10.87)	0.095
The severity of preeclampsia:			
Severe preeclampsia	16 (10.13)	6 (4.35)	0.059
Preeclampsia	23 (14.56)	11 (7.97)	0.076

The rate of preeclampsia in the low-dose aspirin prophylactic group was significantly lower than the control group, 10.14% compared to 22.78% respectively, $p = 0.004$.

3.3.4. The effectiveness of preeclampsia prophylaxis with low-dose aspirin

Table 3.28. Assess the effectiveness of preeclampsia prophylaxis with low-dose aspirin.

	Aspirin group	Control group	RR	95% CI	p
Hypertensive disorder	27 (19.57)	44 (27.85)	0.70	0.46-1.07	0.100
Preeclampsia	17 (12.32)	39 (24.68)	0.50	0.30-0.84	0.009

Low-dose aspirin interventions reduce the relative risk of preeclampsia by 50%, RR = 0.50 (95% CI: 0,30 - 0,84), $p = 0,009$.

Table 3.29. Interpret the study results according to the Bayes method.

	Prior information	Study results	Posterior information
	RR_0 (95% CI)	RR_1 (95% CI)	RR (95% CI)
Hypertensive disorder	1 (0.20-5.00)	0.70 (0.46-1.07)	0.84 (0.62-1.13)
Preeclampsia	1 (0.20-5.00)	0.50 (0.30-0.84)	0.53 (0.33-0.86)

Posterior RR value after adjustment according to prior information and study results was 0.53 (95% CI: 0.33 – 0.86).

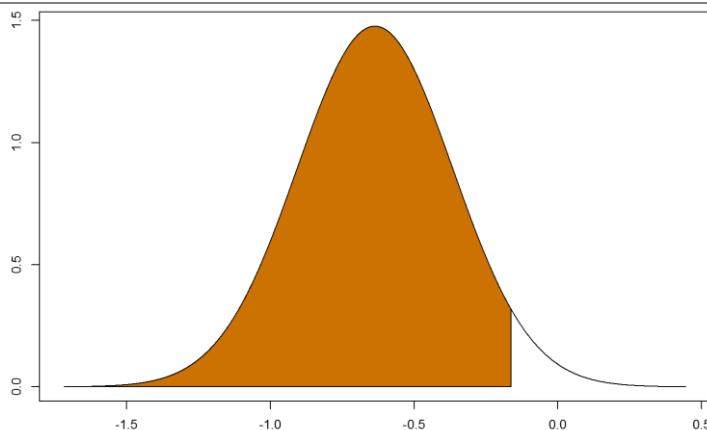


Diagram 3.10. The log distribution (RR) of low-dose aspirin interventions affects the risk of preeclampsia.

The probability of low-dose aspirin intervention reduces the risk of preeclampsia more than 15%: $P(\log RR < -0.163) = 0.9711$.

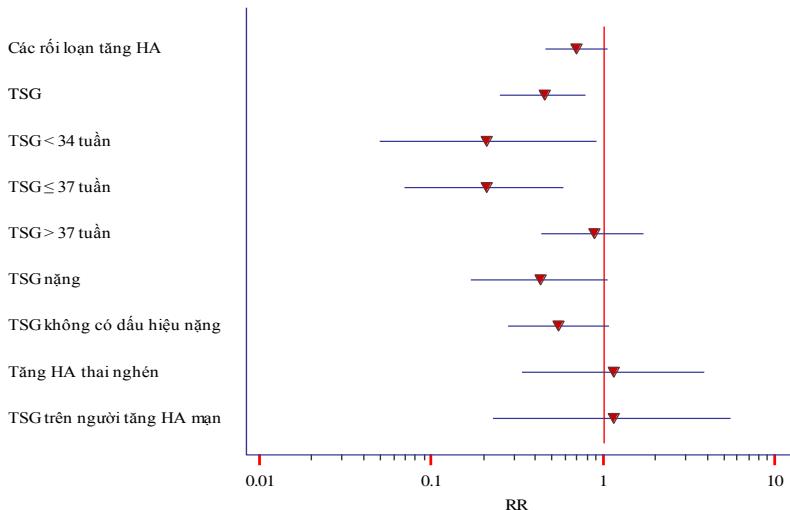


Diagram 3.12. The impact of low-dose aspirin interventions on the risk of preeclampsia and hypertensive disorders in pregnancy.

Low-dose aspirin interventions primarily reduce the relative risk of preeclampsia (RR 0.50; 95% CI: 0.30 – 0.84), especially in preeclampsia \leq 37 weeks (RR 0.21; 95% CI: 0.07 – 0.59) and in preeclampsia \leq 34 weeks (RR 0.21; 95% CI: 0.05 – 0.92).

However, the effectiveness of low-dose aspirin interventions has not been found to reduce the risk of severe preeclampsia, the risk of preeclampsia superimposed on chronic hypertension and the risk of hypertensive disorders.

Table 3.31. BMI, maternal weight, risk according to results of low-dose aspirin intervention.

	Group with preeclampsia	Group without preeclampsia	<i>p</i>
BMI	23.1 ± 2.2	21.3 ± 2.8	0.013
Weight	57.1 ± 8.9	51.3 ± 7.5	0.004
Risk score	0.28 ± 0.36	0.04 ± 0.05	<0.001

In low-dose aspirin intervention group, maternal weight and BMI in cases who developed preeclampsia were statistically significant higher than normotension case.

Chapter IV: DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS

4.1.1. The rate of hypertensive disorders in pregnancy

The rate of preeclampsia in this study was similar to the current general rate of preeclampsia, in the range of 2% to 10%.

4.2. EFFECTIVENESS OF PREECLAMPSIA SCREENING IN WEEK 11-13⁺⁶ OF GESTATION

4.2.1. Preeclampsia risk factors

Preeclampsia risk factors include a history of preeclampsia pregnancy, family history of preeclampsia, preeclampsia-related conditions including chronic hypertension, diabetes, and chronic kidney disease, systemic Lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and maternal age ≥ 35 years. These factors were used to calculate a prior risk for each group of early preeclampsia, late preeclampsia and used as a priori risk when combined in preeclampsia screening models. These were also proven factors closely related to preeclampsia risk in a large meta-analysis of 92 cohort studies, preeclampsia risk factors including a history of pregnancy with preeclampsia (RR 8.4; 95% CI: 7.1 - 9.9), chronic hypertension (RR 5.1; 95% CI: 4.0 - 6.5), diabetes mellitus (RR 3.7; 95% CI: 3.1 - 4.3), antiphospholipid syndrome (RR 2.8; 95% CI: 1.8 - 4.3), chronic kidney diseases (RR 1.8; 95% CI: 1.5 - 2.1).

4.2.2. The effectiveness of preeclampsia screening based on arterial blood pressure

SBP, DBP and MAP at 11-13⁺⁶ week of gestation were statistically significant higher in early preeclampsia and late preeclampsia group than normotension group. Prediction values for early preeclampsia and late preeclampsia based on MAP at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation were fairly good, AUC were 0.779 ± 0.067 and 0.770 ± 0.033 respectively. The combination of maternal risk and MAP improved the early preeclampsia prediction value, the AUC increased to 0.802 ± 0.064 and for late preeclampsia, the AUC increased to 0.769 ± 0.036 .

Prediction of preeclampsia by MAP was better than other BP values (SBP, DBP) and results of early preeclampsia were more effective than late preeclampsia. However, BP values were not significant in predicting for gestational hypertensive.

4.2.3. The effectiveness of preeclampsia screening based on uterine arterial doppler

The lowest and mean UtA-PI provided better preeclampsia prediction results than the highest UtA-PI, the AUC predicted early preeclampsia based on the lowest UtA-PI and the mean UtA-PI, which were 0.864 and 0.842 respectively, while the highest UtA-PI with AUC predicting early preeclampsia, late preeclampsia were quite good, which were 0.794 and 0.716 respectively. This result was consistent when the ISUOG guidance in 2018 accepted the use of these two values in preeclampsia prediction.

Based on UtA-PI, early preeclampsia prediction results were better than late preeclampsia, but it relatively limited in predicting gestational hypertensive.

4.2.4. The effectiveness of preeclampsia screening based on biomarker

PAPP-A (MoM) in the early preeclampsia group and the late preeclampsia group were statistically significant higher than the normal BP pregnant group. However, using only PAPP-A was not an effective preeclampsia screening method. At $11-13^{+6}$ weeks of gestation, cut-off of PAPP-A (MoM) at the 5th percentile show risk of preeclampsia increased 4.5 times. PAPP-A should be used in combination with the early preeclampsia model to increase its prediction effect.

4.2.5. The effectiveness of preeclampsia screening based on combination models

For late preeclampsia, PAPP-A gives limited prediction results but models combined with UtA-PI give better prediction results. The best prediction model for late preeclampsia was the combination of maternal priori risk for late preeclampsia and MAP, UtA-PI, this model identified 58.7% of late preeclampsia with a false positive rate of 5.1%.

Screening for late preeclampsia in the first trimester still has many challenges. Although the effects of late preeclampsia are not significant when compared with early preeclampsia, but this group of diseases has a high rate of incidences, requiring appropriate approaches for this group.

At $11 - 13^{+6}$ weeks of gestation, the results of early preeclampsia prediction were more promising than those of late preeclampsia. The

combination model of maternal priori risk factors for early preeclampsia and MAP, UtA-PI, PAPP-A has a rate of detection for early preeclampsia of 75.0% with a false positive rate of 6.8%. This result is equivalent to the screening studies under the current multivariate combination model.

These findings suggest a change in the approach to preeclampsia management in terms of screening and prophylaxis. The high detection rate for early preeclampsia of combined prediction models will provide evidence to apply screening preeclampsia in the first trimester routine screening, and the basis for further preeclampsia screening in second and third trimesters as well as early intervention methods for preeclampsia.

4.3. THE EFFECTIVENESS OF PREECLAMPSIA PROPHYLAXIS WITH LOW-DOSE ASPIRIN

4.3.2. The effectiveness of selecting high-risk groups for prophylactic intervention

The study found limitations when selecting prophylactic intervention groups based on maternal risk factors. Using a combination screening model identified nearly 22% of high-risk cases for all hypertensive disorders in pregnancy (risk of $\geq 1\%$). Of these cases, with prophylactic treatment, nearly 84% of the cases will be determined by a combination screening model, 41% of the cases will be determined based on NICE's prophylaxis recommendations and only 21% of cases will be determined by ACOG's prophylaxis recommendations.

We propose the 1/100 (1%) and 1/50 (2%) risk cut-off of the combination screening model to be clinically applicable for identifying high-risk groups that need prophylactic intervention.

4.3.3. The effectiveness of preeclampsia treatment with low-dose aspirin

Low-dose aspirin interventions of 81 mg/day reduced the relative risk for all preeclampsia cases by 50%, (RR 0.50; 95% CI: 0.30 - 0.84), while this intervention was not significant to reduce the risk of hypertensive disorders during pregnancy, $p = 0.100$. Rectification of the RR according to the Bayes method further strengthens the results of low-dose aspirin intervention to the risk of pre-eclampsia. This result is consistent with recent evidence that aspirin is effective at early intervention in pregnancy. A 2017 meta-

analysis concluded that low-dose aspirin interventions before 16 weeks of gestation were associated with a 43% reduction in the risk of preeclampsia (RR 0.57; 95% CI: 0.43 - 0.75). Meanwhile, the intervention after 16 weeks of gestation did not significantly reduce the risk of preeclampsia (RR 0.81; 95% CI: 0.66 - 0.99).

The ASPRE trial investigated the effectiveness of low-dose aspirin prophylaxis in a randomized, multicenter, controlled trial of low-dose aspirin starting from 11 - 14 weeks of gestation. Research results demonstrate that aspirin intervention reduces the risk of preeclampsia by 62% before 37 weeks of gestation (OR 0.38; 95% CI: 0.2 - 0.74). Our study found that aspirin prophylaxis was mainly effective for the preeclampsia \leq 37 weeks (RR 0.21; 95% CI: 0.07 - 0.59) and limited for the preeclampsia $>$ 37 weeks, severe preeclampsia.

In addition, our study has not found this intervention to be effective in prophylaxis against hypertensive disorders and preeclampsia superimposed on chronic hypertension.

4.3.4. The number of objects that need intervention

The number of subjects requiring prophylaxis to reduce 1 case of preeclampsia is about 8 cases (5 - 28). Accessing to preeclampsia prophylaxis and selecting risk groups based on a combination model in the study that showed clinical effectiveness begins in 13 to 26 weeks of gestation.

4.3.5. Factors affecting treatment effectiveness

In intervention group, BMI and maternal weight in women who developed preeclampsia (the group that failed the prophylactic treatment) were higher than normotension group (as the successful preventive treatment group). This finding is noteworthy and is consistent with recent recommendations for increasing the dose of aspirin.

CONCLUSION

Screening results for preeclampsia - eclampsia on 1,894 cases at 11 - 13⁺⁶ week of gestation and evaluating prophylactic interventions with low-dose aspirin, our study offers the following conclusions:

1. PREECLAMPSIA - ECLAMPSIA SCREENING RESULTS AT 11 - 13⁺⁶ WEEKS OF GESTATION

- The prevalence of hypertensive disorders was 5.23%, the

prevalence of pre-eclampsia - eclampsia was 3.80%. Previous history of pre-eclampsia - eclampsia, family history of pre-eclampsia - eclampsia, maternal age \geq 35 years old, and chronic hypertensive disorders, diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, chronic renal disease were high risk factors related to preeclampsia - eclampsia.

- At 11 weeks 0 day to 13 weeks 6 days of gestation, prediction of early preeclampsia and late preeclampsia based on MAP were quite good (AUC: 0.779 and 0.702). Prediction of early preeclampsia based on UtA-PI was good (AUC: 0.794 - 0.864), prediction of late preeclampsia was quite good (AUC: 0.716 - 0.761). Prediction of early preeclampsia and late preeclampsia based on PAPP-A were only moderate (AUC: 0.692 and 0.603).

- The model combined maternal risk factors with MAP, lowest UtA-PI, PAPP-A detected 75.0% of early pre-eclampsia, at a 6.8% false positive rate. The optimal cut-off value of this model was 1%.

- The model combined maternal risk factors with MAP, lowest UtA-PI detected 58.7% of late pre-eclampsia, at a 5.1% false positive rate. The optimal cut-off value of this model was 3%.

2. THE EFFECTIVENESS OF PROPHYLACTIC TREATMENT FOR PREECLAMPSIA - CLAMPSIA BY LOW-DOSE ASPIRIN IN HIGH_RISKS GROUP

- The rate of preeclampsia in the low-dose aspirin intervention group was 10.14%, significantly lower than the control group of 22.78% ($p = 0.004$).

- Low-dose aspirin was associated with 50% reduction in the relative risk of pre-eclampsia (RR 0.50; 95% CI: 0.30 - 0.84), especially reduction the risk of pre-eclampsia \leq 37 weeks (RR 0.21; 95% CI: 0.07 - 0.59) and pre-eclampsia $<$ 34 weeks (RR 0.21; 95% CI: 0.05 - 0.92). Using Bayes' theorem for calculating the posterior probability of relative risk. The results showed this intervention was clinically significant, the posterior probability to reduce the risk of pre-eclampsia more than 15% was 97.1%

- However, the effect of low-dose aspirin interventions has not been found in pre-eclampsia $>$ 37 weeks group, severe pre-eclampsia group and pre-eclampsia superimposed on chronic hypertension group.

- In the low-dose aspirin intervention group, maternal weight and BMI of pregnant who developed pre-eclampsia were statistically significant higher than normotensive group.

RECOMMENDATIONS

1. Combination models of maternal risk factors, mean arterial blood pressure, uterine arterial pulsatility and PAPP-A could be applied for routine screening of preeclampsia in the first trimester
2. The screening model for preeclampsia at 11-13⁶ weeks of gestation should be focused on early onset preeclampsia.
3. Preeclampsia prophylaxis can be intervened in high-risk groups with low-dose aspirin, starting with intervention after screening results in 11 - 13⁺⁶ week of gestation.
4. The impact of maternal weight and BMI on the effectiveness of prophylaxis for preeclampsia by low-dose aspirin needs more future studies.

LIST OF SCIENTIFIC STUDIES RELATED TO THIS THESIS

1. Vo Van Duc, Nguyen Vu Quoc Huy, Cao Ngoc Thanh, Nguyen Tran Thao Nguyen and Tran Manh Linh (2014), "Clinical characteristic and values of uterine artery Doppler in predicting preeclampsia at 11 - 13⁺⁶ week of gestation", Journal of Obstetrics and Gynecology, 12 (1), p. 46-49.
2. Cao Ngoc Thanh, Vo Van Duc, Nguyen Vu Quoc Huy, Truong Quang Vinh, Nguyen Viet Nhan, Ha Thi Minh Thi, Nguyen Tran Thao Nguyen and Tran Manh Linh (2015), "Maternal serum PAPP-A level at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ weeks of gestation and the prediction of preeclampsia", Journal of Medicine and Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Vol 28+29, p. 143-152.
3. Cao Ngoc Thanh, Nguyen Viet Nhan, Nguyen Vu Quoc Huy, Ha Thi Minh Thi, Le Phan Tuong Quynh, Doan Huu Nhat Binh, Tran Thi Ha Thi, Le Tuan Linh, Tran Manh Linh (2015), "Application of Realtime PCR techniques for quantifying Serpine1-mRNA of placental origin in the plasma of pregnant women and examining the association with preeclampsia - eclampsia" Journal of Obstetrics and Gynecology, 13(3), p. 79-85.
4. Nguyen Viet Nhan, Cao Ngoc Thanh, Ha Thi Minh Thi, Vo Van Duc, Truong Quang Vinh, Nguyen Vu Quoc Huy, Tran Manh Linh (2015), "The role of sFlt-1/PIGF ratio in predicting and diagnosing eclampsia", Journal of Obstetrics and Gynecology, 13(4), p. 12-19.
5. Cao Ngoc Thanh, Vo Van Duc, Nguyen Vu Quoc Huy, Nguyen Viet Nhan, Ha Thi Minh Thi, Nguyen Tran Thao Nguyen and Tran Manh Linh (2015), "Preeclampsia screening model at 11 - 13⁺⁶ weeks of gestation based on maternal risk factors, arterial blood pressure, PAPP-A and uterine artery doppler sonography", Journal of Obstetrics and Gynecology, 13(3), p. 38-46.
6. Cao Ngoc Thanh, Truong Quang Vinh, Nguyen Vu Quoc Huy, Vo Van Duc, Tran Manh Linh, Vo Van Khoa (2015), "Evaluate the effectiveness of treatment for the prophylaxis of preeclampsia - eclampsia by aspirin in high-risk pregnant women", Journal of Obstetrics and Gynecology, 13(3), p. 47-53.

7. Truong Quang Vinh, Cao Ngoc Thanh, Nguyen Vu Quoc Huy, Vo Van Duc, Nguyen Thi Diem Thu and Tran Manh Linh (2015), "Study on the effectiveness of prophylactic treatment of preeclampsia - eclampsia by calcium in high-risk pregnant women", Journal of Obstetrics and Gynecology, 13(3), p, 54-61.
8. Nguyen Viet Nhan, Cao Ngoc Thanh, Ha Thi Minh Thi, Vo Van Duc, Truong Quang Vinh, Tran Manh Linh (2015). "In-house software design based on maternal characteristics and mean blood pressure to predict preeclampsia at 11-13 weeks of gestation at grassroots level health care facilities", Journal of Medicine and Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Vol. 27, p. 115-126.
9. Cao Ngoc Thanh, Nguyen Vu Quoc Huy, Vo Van Duc, Tran Manh Linh and Nguyen Tran Thao Nguyen (2016), "Evaluation of preeclampsia screening results at 11 weeks to 13 weeks 6 day of gestation based on uterine arterial doppler", Journal of Practical Medicine, Vol. 1005-2016, p. 298-304.
10. Cao Ngoc Thanh, Ha Thi Minh Thi, Nguyen Viet Nhan, Nguyen Vu Quoc Huy, Le Phan Tuong Quynh, Doan Huu Nhat Binh, Tran Thi Ha Thi, Le Tuan Linh, Doan Thi Duyen Anh, Vo Van Duc, Nguyen Tran Thao Nguyen, Tran Manh Linh (2016), "Application of Realtime RT - PCR technique to quantify Flt-1 mRNA of placental origin in plasma of pregnant women and investigate the relationship with preeclampsia - eclampsia", Journal of Obstetrics and Gynecology, 13(4), p. 06-11.
11. Truong Quang Vinh, Cao Ngoc Thanh, Nguyen Vu Quoc Huy, Vo Van Duc, Nguyen Viet Nhan and Tran Manh Linh (2016), "Arterial blood pressure at 11-13⁺⁶ weeks of gestation and prediction value for preeclampsia ", Journal of Obstetrics and Gynecology, 14(2), p. 33-36.
12. Ngoc Thanh Cao, Quoc Huy Nguyen Vu, Quang Vinh Truong, Van Duc Vo, Manh Linh Tran (2017), "Effectiveness of low-dose aspirin for the prophylaxis of preeclampsia", J.Obstet. Gynaecol. Res.Vol. 43, No. S1 56-82. June 2017. (POSTER report at AOFOG 2017)
13. Tran Manh Linh, Nguyen Tran Thao Nguyen, Cao Ngoc Thanh, Nguyen Vu Quoc Huy, Vo Van Duc, Truong Quang Vinh, Nguyen Viet Nhan (2017), "The model screening preeclampsia

at 11^{+0} - 13^{+6} weeks of gestation”, J.Obstet. Gynacol. Res. Vol. 43, No. S1 165-171. June 2017. Doi:10.1111/jog.13395. (Reported at AOFOG 2017).

14. Cao Ngoc Anh, Tran Manh Linh, Vo Van Duc (2017), "Serum Lactate Dehydrogenase concentration in preeclampsia - eclampsia and its association with the severity of the disease, pregnancy outcome", Journal of Obstetrics and Gynecology, 15(3), p. 54-60.
15. Nguyen Vu Quoc Huy, Cao Ngoc Thanh, Tran Manh Linh (2017), “Approaching screening for preeclampsia disease”, Journal of Medicine and Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, 7(5), p. 11-18.
16. Nguyen Vu Quoc Huy, Cao Ngoc Thanh, Tran Manh Linh (2017), "Preeclampsia prediction and prophylaxis", Journal of Obstetrics and Gynecology, Special issue: Obstetrics and gynecology from evidence to practice 8, p. 13-27.