

- Potentially hazardous environmental factors for poisoning in rural Vietnam: a community-based survey. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health, 41(4), 1021–1027.
6. **Pompili, M., Serafini, G., Innamorati, M., Dominici, G., Ferracuti, S., Kotzalidis, G. D., Serra, G., Girardi, P., Janiri, L., Tatarelli, R., Sher, L., & Lester, D.** (2010). Suicidal behavior and alcohol abuse. International journal of environmental research and public health, 7(4), 1392–1431. <https://doi.org/10.3390/ijerph7041392> (bế tắc cuộc sống và lạm dụng rượu là yếu tố thuận lợi dẫn đến hành vi tự tử)
 7. **Poojari PG, Thunga G, Nair S, Kunhikatta V, Rao M.** (2019). A Global Overview of Poison Treatment Apps and Databases. International Journal of Toxicology. Vol. 38(2): p. 146-153. doi:10.1177/1091581819827801
 8. **Ramesha, K. N., Rao, K. B., & Kumar, G. S.** (2009). Pattern and outcome of acute poisoning cases in a tertiary care hospital in Karnataka, India. Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 13(3), 152–155. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.58541>
 9. **Soaa, M., & Gaston, K. J.** (2020). The ecology of human-nature interactions. Proceedings. Biological sciences, 287(1918), 20191882. <https://doi.org/10.1098/rsob.2019.1882>
 10. **The five-year socio-economic development plan 2016-2020.** (2016). Socialist Republic of Vietnam. p.32-34 <https://pubdocs.worldbank.org/en/839361477533488479/Vietnam-SEDP-2016-2020.pdf>

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ MMP-2 TRONG HUYẾT TƯƠNG THAI PHỤ TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Khánh Linh¹, Nguyễn Thanh Thúy²,
Nguyễn Thị Minh Thanh³, Lê Ngọc Anh⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định nồng độ MMP-2 trong huyết tương thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật (TSG); đánh giá mối liên quan giữa nồng độ MMP-2 huyết tương với một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng của thai phụ TSG. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện trên hai nhóm thai phụ gồm 120 thai phụ bình thường (nhóm chứng) và 120 thai phụ TSG (nhóm bệnh), mẫu bệnh phẩm là mẫu huyết tương của các thai phụ được thu thập tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Nồng độ MMP-2 được xác định bằng kỹ thuật ELISA. **Kết quả:** Nồng độ MMP-2 trung bình trong huyết tương ở nhóm thai phụ TSG là $486,19 \pm 280,15$ ng/ml lớn hơn ở nhóm thai phụ bình thường là $314,67 \pm 180,44$ ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Có sự tương quan thuận giữa nồng độ MMP-2 và chỉ số huyết áp tâm thu với $R=0,197$ ($p<0,05$). Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ MMP-2 và số lượng tiểu cầu với $R = -0,201$ ($p<0,05$). **Kết luận:** Nồng độ MMP-2 trong huyết tương thai phụ TSG cao hơn so với thai phụ bình thường. Có mối liên quan giữa nồng độ MMP-2 với huyết áp tâm thu và số lượng tiểu cầu ở thai phụ TSG.

Từ khóa: Tiền sản giật, Matrix Metalloproteinase (MMP), MMP-2

SUMMARY

RESEARCH OF MMP-2 CONCENTRATIONS IN THE PLASMA OF PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN

Objectives: The study aims to evaluate the plasma concentration of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in healthy pregnant women and those with preeclampsia, and to investigate the relationship between MMP-2 levels and specific clinical and paraclinical parameters in preeclamptic patients. **Subjects and Methods:** The research was conducted at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital and included two cohorts: 120 healthy pregnant women (control group) and 120 preeclamptic pregnant women (patient group). Plasma MMP-2 levels were measured using a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. **Results:** The mean plasma concentration of MMP-2 in the preeclamptic group was 486.19 ± 280.15 ng/mL, significantly higher than the 314.67 ± 180.44 ng/mL observed in the control group ($p < 0.001$). A statistically significant positive correlation was identified between MMP-2 levels and systolic blood pressure ($R = 0.197$, $p = 0.031$), while a negative correlation was found between MMP-2 levels and platelet count ($R = -0.201$, $p = 0.027$). **Conclusion:** Elevated plasma MMP-2 concentrations were observed in preeclamptic women compared to their healthy counterparts. MMP-2 levels were positively associated with systolic blood pressure and negatively associated with platelet count in preeclamptic women. **Keywords:** Pre-eclampsia, Matrix Metalloproteinase (MMP), MMP-2

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật là một trong số những nguyên nhân dẫn đến những biến chứng nặng cho mẹ

¹Trường Đại học Y Khoa Vinh

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

⁴Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc Anh

Email: lengocanh.ump@vnu.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.9.2024

Ngày phản biện khoa học: 15.10.2024

Ngày duyệt bài: 14.11.2024

như sản giật, rau bong non, rối loạn đông máu, suy gan, suy thận, chảy máu, phù phổi cấp. Đối với thai nhi có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng như thai chậm phát triển, suy thai thậm chí có thể gây chết thai. Vì vậy, việc phát hiện sớm TSG là một trong những mục tiêu quan trọng trong sản khoa để theo dõi và điều trị. Tuy nhiên, hiện nay việc chẩn đoán TSG không phải luôn dễ dàng, đòi hỏi phải dựa vào nhiều yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng. Để chẩn đoán TSG, cần phải có tăng huyết áp và protein niệu, đôi khi xảy ra những khó khăn trong việc phân biệt và chẩn đoán là tăng huyết áp thai kỳ mới khởi phát ở tuổi thai > 20 tuần không kèm theo protein niệu (PIH-Pregnancy Induced Hypertension) hay TSG ở một số trường hợp thai phụ cụ thể.¹ Do đó, việc tìm kiếm các dấu ấn mới nhằm phát hiện sớm tiền sản giật là hết sức cần thiết.

Matrix metalloproteinase (MMP) là một họ endoproteinase có tác dụng phân giải các thành phần mô liên kết của chất nền ngoại bào. Trong thai kì bình thường, MMP có vai trò tái cấu trúc nội mạc tử cung và mạch máu, giúp cho sự xâm nhập của các tế bào gai rau vào sâu lớp nội mạc và lớp cơ tử cung. MMP-2 (gelatinase A) là một trong những enzym quan trọng của họ MMP. Với cấu trúc đặc biệt ở miền xúc tác, MMP-2 được tiết từ nhau thai có thể phân giải collagen ở màng nền mạch máu, đóng vai trò chủ yếu trong tái tạo mạch máu và tạo mạch ở 3 tháng đầu thai kì.² Những biến đổi trong nồng độ của MMP-2 có thể dẫn đến bất thường nhau thai, góp phần vào cơ chế bệnh sinh của TSG. Giảm biểu hiện MMP-2 tại nhau thai có thể dẫn đến giảm quá trình luân chuyển collagen loại I và IV, từ đó ảnh hưởng đến tái cấu trúc chất nền ngoại bào tử cung và động mạch xoắn ốc. Các yếu tố hoạt tính tế bào khác nhau được giải phóng gây ra sự lắng đọng quá mức collagen, ngăn chặn sự xâm lấn của nguyên bào nuôi vào các động mạch xoắn ốc, mất cân bằng tạo mạch, giảm áp lực tưới máu tử cung và rối loạn lưu lượng máu đến cả nhau thai và thai nhi.² Tuy nhiên, khi khảo sát nồng độ MMP-2 trong huyết tương của các thai phụ tiền sản giật, nhiều báo cáo nhận thấy có sự gia tăng nồng độ MMP-2 trong huyết tương. Sự tăng MMP-2 trong huyết tương là do MMP-2 được kích thích sản xuất bởi yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) mà không làm tăng các chất ức chế nội sinh của MMP (hay còn gọi là TIMP).² Do đó, MMP-2 đóng vai trò quan trọng trong thai kỳ bình thường cũng như trong bệnh sinh TSG. Vì vậy, MMP-2 có thể trở thành một dấu ấn sinh học tiềm năng để đánh giá nguy cơ mắc TSG sớm, giúp sàng lọc và chẩn đoán TSG ở

giai đoạn sớm của thai kỳ. Ở Việt Nam cho tới hiện tại vẫn chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa MMP-2 và bệnh lý TSG. Chính vì những lí do trên, chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu:

1. Xác định nồng độ MMP-2 trong huyết tương thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật.
2. Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ MMP-2 với một số biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của tiền sản giật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu tiến hành trên 240 thai phụ bao gồm 120 thai phụ bình thường (nhóm chứng) và 120 thai phụ TSG (nhóm bệnh).

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Nhóm thai phụ TSG: là các thai phụ mang thai sau tuần thứ 20 của thai kỳ, được chẩn đoán xác định TSG theo tiêu chuẩn chẩn đoán của "Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản" của Bộ Y tế năm 2016.¹

+ Nhóm thai phụ bình thường: là những thai phụ bình thường, không có tiền sử mắc TSG và không có các triệu chứng TSG (huyết áp bình thường, không có protein niệu), hay các bệnh lý khác trong suốt quá trình mang thai. Các thai phụ được theo dõi đến khi đẻ.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** thai phụ có tiền sử thai chết lưu, sảy thai liên tiếp, đa thai, đa ối, thai dị dạng, tình trạng viêm cấp tại thời điểm lấy mẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2023 đến tháng 01/2024 .

- Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Sinh lý bệnh – Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

- Cỡ mẫu và chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ, thuận tiện (chúng tôi lấy toàn bộ những bệnh án và thai phụ thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu). Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 120 mẫu thai phụ bình thường và 120 mẫu thai phụ TSG.

2.2.2. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.2.3. Thu thập mẫu nghiên cứu

- Tiến hành lấy 2-5ml máu tĩnh mạch thai phụ vào ống chống đông bằng EDTA, thông tin về lâm sàng và cận lâm sàng được thu thập từ bệnh án lâm sàng vào bệnh án nghiên cứu. Trong vòng 24h sau khi lấy mẫu, ly tâm mẫu máu 4000 vòng/phút trong 5 phút rồi tách huyết

tương vào ống eppendorf và bảo quản mẫu ở nhiệt độ -80°C cho tới khi tiến hành định lượng.

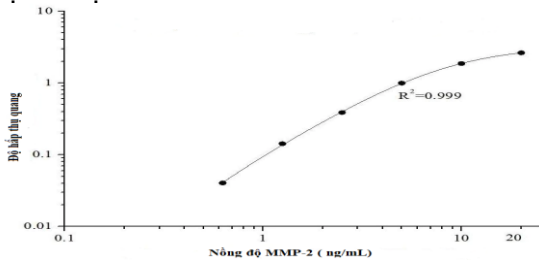
2.2.4. Kỹ thuật ELISA định lượng MMP-2

a. Nguyên lý. Định lượng MMP-2 bằng kỹ thuật ELISA dựa trên nguyên lý ELISA sandwich, sử dụng bộ kit Human Total MMP-2 Sandwich ELISA Kit KE00077 của hãng Proteintech.

b. Trang thiết bị. Máy ly tâm thường (Eppendorf Centrifuge 5804), máy đo độ hấp thụ quang (Biotek ELx808 Absorbance Plate Reader), máy ủ lắc vi tấm (ELMI DTS-4 Microplate Thermostatic Shaker), máy rửa tự động (Biotek 50TS Microplate Washer), máy tính thống kê có phần mềm phân tích dữ liệu ELISA: GEN-5 (3.05).

c. Xây dựng đường chuẩn và xác định độ pha loãng mẫu

- Chất chuẩn được pha loãng nối tiếp theo tỉ lệ 1:2 thành 6 nồng độ khác nhau, sử dụng 5 nồng độ (bao gồm các nồng độ 20 ng/ml; 10 ng/ml; 5 ng/ml; 1,25 ng/ml và 0,625 ng/ml) để xây dựng đường cong 4 tham số theo khuyến nghị của bộ kit.



Hình 1. Dựng đường cong chuẩn qua 5 điểm

- Khuyến cáo pha loãng mẫu huyết tương theo bộ kit là pha loãng 50 lần. Tuy nhiên, chúng tôi đã tính toán dựa trên nồng độ MMP-2 trong các nghiên cứu trên thế giới kết hợp với chạy thử các mẫu thai phụ tại Việt Nam, chúng tôi quyết định pha loãng mẫu 100 lần.

2.3.5. Định lượng nồng độ MMP-2 trong huyết tương thai phụ TSG

- Đọc kết quả: nồng độ các mẫu được xác định thông qua sử dụng đường chuẩn đã dựng.

- Lưu ý: lỗi lấy mẫu có thể gặp như vỡ hồng cầu, huyết thanh đục. Các mẫu không đủ tiêu chuẩn đều bị loại bỏ và được lấy lại đảm bảo tiêu chuẩn.

2.4. Xử lý số liệu. Phân tích số liệu sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả các biến định tính bằng tần suất, tỉ lệ phần trăm; mô tả biến định lượng bằng trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh trung bình hai biến định lượng phân bố theo quy luật chuẩn bằng kiểm định T-test. So sánh các tỉ lệ bằng kiểm định Khi bình phương hoặc kiểm định Fisher's Exact.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên

cứu này là một phần của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội "Đánh giá biểu hiện gen của các enzyme tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội". Đề tài đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của bệnh viện Phụ sản Hà Nội chấp thuận thông qua (số 734 CN/BVPS – TT ĐT CĐT).

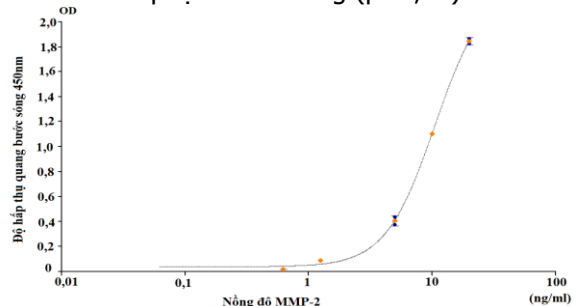
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm chứng (n=120)	Nhóm thai phụ TSG (n=120)	P
Tuổi mẹ	27,95±5,3	31,24±6,35	<0,001*
Tuần thai	34,65 ± 5,92	34,28 ± 4,2	0,013*
Huyết áp tâm thu	109,63 ± 3,68	152,96 ± 16,83	<0,001*
Huyết áp tâm trương	69,89 ± 3,56	96,26 ± 9,18	<0,001*
Protein niệu(g/l)	0,02 ± 0,07	4,41 ± 6,67	<0,001*
Tiểu cầu (G/l)	233,45±58,71	216,48±66,1	0,033*
Hemoglobin	122,59 ± 10,93	126,84 ± 17,46	0,004*
AST (U/L)	20,91±20,13	28,33 ±17,26	<0,001*
ALT (U/L)	15,5 ± 29,68	22,09±21,19	<0,001*
Creatinin	57,56±11,61	70,26±15,74	<0,001*
Albumin	35,93 ± 2,27	31,65±3,87	<0,001*

*Kiểm định Mann-Whitney

Nhận xét: Tuổi của các thai phụ ở nhóm TSG cao hơn so với nhóm chứng, với p<0,001. Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình của nhóm thai phụ TSG lần lượt là 152,96 ± 16,83 và 96,26 ± 9,18 mmHg. Nồng độ protein niệu ở nhóm thai phụ TSG cũng cao hơn so với thai phụ bình thường (p<0,001). Số lượng tiểu cầu trung bình, nồng độ albumin huyết tương trung bình nhóm TSG thấp hơn nhóm chứng (p<0,05). Nồng độ hemoglobin, hoạt độ AST, ALT, nồng độ creatinin trong máu thai phụ TSG cao hơn thai phụ bình thường (p<0,05).



Hình 2. Đường cong chuẩn MMP-2

Chúng tôi đã dựng được đường chuẩn là một đường cong 4 tham số với R²=0,999; đảm bảo

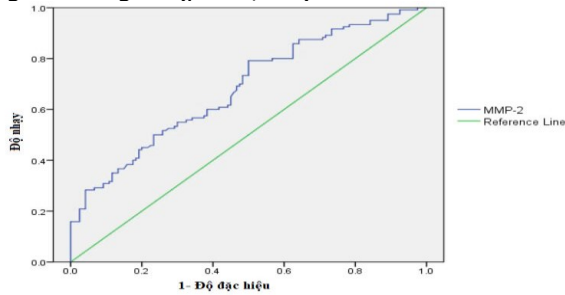
độ chính xác để xác định nồng độ MMP-2 trong các mẫu huyết tương của các thai phụ.

Bảng 2. Nồng độ MMP-2 ở hai nhóm thai phụ

MMP-2 \ Nhóm	Thai phụ TSG (n=120)	Thai phụ bình thường (n=120)	P
Trung bình (ng/ml)	486,19 ± 280,15	314,29 ± 180,44	< 0,001
Trung vị (ng/ml) Khoảng tứ phân vị	418,7 (278,7 – 641,18)	270,55 (178,3- 270,55)	
Giá trị lớn nhất (ng/ml)	1306,6	804,7	
Giá trị nhỏ nhất (ng/ml)	29,2	26,6	

*Kiểm định Mann-Whitney

Nhận xét: Nồng độ MMP-2 của các thai phụ trong nghiên cứu không phân bố theo quy luật chuẩn. Do vậy, so sánh giá trị trung vị nồng độ MMP-2 trong huyết tương hai nhóm thai phụ thấy nồng độ MMP-2 huyết tương thai phụ TSG cao hơn thai phụ bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).



Hình 3: Đường cong ROC của nồng độ MMP-2 huyết tương trong bệnh lý TSG

Nhận xét: Nồng độ MMP-2 trong huyết tương có khả năng dự báo TSG với AUC= 0,682, và tại ngưỡng xét nghiệm 260,7 ng/ml cho độ nhạy là 79,2% và độ đặc hiệu là 50%

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ MMP-2 với một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của TSG

	Nồng độ MMP-2 thai phụ TSG (n=120)	
	R	P
HA tâm thu (mmHg)	0,197	0,031
HA tâm trương (mmHg)	0,092	0,318
Protein niệu (g/l)	0,098	0,289
Tiểu cầu (G/l)	-0,201	0,027
Hemoglobin (g/L)	0,171	0,062
AST (U/L)	0,155	0,091
ALT (U/L)	0,159	0,082
Creatinin (µmol/L)	0,143	0,119

Albumin (g/L)		-0,109	0,238
		X ± SD (ng/ml)	P
Phù	Có (n=100)	500,19 ± 296,17	0,443*
	Không (n=20)	416,20 ± 168,30	
Đau đầu	Có (n=57)	494,96 ± 248,53	0,719*
	Không (n=63)	478,25 ± 307,75	
Nhìn mờ	Có (n=11)	422,49 ± 150,95	0,428*
	Không (n=109)	492,62 ± 289,68	

*Kiểm định Mann-Whitney

Nhận xét: có sự tương quan thuận giữa nồng độ MMP-2 với chỉ số huyết áp tâm thu. Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ MMP-2 và số lượng tiểu cầu.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành định lượng nồng độ MMP-2 trong huyết tương của hai nhóm thai phụ bằng kỹ thuật ELISA sandwich. Theo khuyến nghị của nhà sản xuất tỷ lệ pha loãng mẫu huyết tương khi thực hiện ELISA là 50 lần. Thực tế sau khi hoàn thiện kĩ thuật, độ pha loãng mẫu phù hợp chúng tôi sử dụng là 100 lần. Điều này được giải thích dựa trên dải nồng độ để xây dựng đường chuẩn MMP-2 là 0,625 – 20 ng/mL, trong khi nồng độ MMP-2 đo được trong nghiên cứu của Laskowska và cộng sự năm 2017 ở nhóm thai phụ bình thường là 195,30 ± 43,53 ng/mL, ở nhóm thai phụ TSG là 242,93 ± 68,64 ng/mL;³ còn nghiên cứu của Eleuterio và cộng sự năm 2015 đo được nồng độ MMP-2 ở nhóm thai phụ bình thường là 241,1 ± 35,3 ng/mL và ở nhóm thai phụ TSG là 290,5 ± 48,4 ng/mL.⁴ Tuy nhiên, theo khuyến cáo của bộ kit ELISA định lượng MMP-2 của hãng Proteintech sử dụng trong nghiên cứu này pha loãng mẫu 50 lần, thì xu hướng kết quả các mẫu nằm ngoài tuyến tính của đường chuẩn chiếm tỉ lệ rất cao. Vậy nên, để đảm bảo toàn bộ kết quả nằm trong dải nồng độ của đường chuẩn thì chúng tôi lựa chọn pha loãng mẫu 100 lần. Sau khi tiến hành kỹ thuật trên 240 mẫu nghiên cứu, chúng tôi thu được kết quả hầu hết mẫu nằm trong dải nồng độ của đường chuẩn. Còn một số mẫu nằm ngoài dải nồng độ của đường chuẩn, chúng tôi tiếp tục tiến hành pha loãng mẫu này với tỉ lệ 200 lần và thu được kết quả cuối cùng nằm trong dải nồng độ của đường chuẩn. Để xây dựng đường cong chuẩn, chúng tôi sử dụng 5 nồng độ chất chuẩn bao gồm 0,625 ng/mL; 1,25 ng/mL; 5 ng/mL; 10 ng/mL và 20 ng/mL. Đường chuẩn được xây dựng theo khuyến cáo bộ kit là đường cong 4 tham số, kết quả thu được đường chuẩn (hình 2) có hệ số R2 = 0,999; đảm bảo độ chính xác để xác định nồng độ MMP-2 trong mẫu huyết tương của các thai phụ.

Bảng 2 cho thấy nồng độ MMP-2 trung bình ở nhóm thai phụ TSG là $486,19 \pm 280,15$ ng/ml cao hơn đáng kể ở nhóm chứng là $314,67 \pm 180,44$ ng/ml, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9% ($p < 0,001$). Kết quả của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của Laskowska năm 2017 thực hiện tại Ba Lan, xác định nồng độ MMP-2 trong huyết tương ở thai phụ TSG bằng kỹ thuật ELISA. Nghiên cứu này được thực hiện trên 125 thai phụ (gồm 65 thai phụ bình thường và 60 thai phụ TSG) chỉ ra rằng cả hai nhóm bệnh nhân mắc TSG sớm và muộn đều có nồng độ MMP-2 cao hơn đáng kể so với nhóm chứng khỏe mạnh và được phân bố như sau: $242,93 \pm 68,64$ ng/ml ở giai đoạn TSG khởi phát sớm $234,39 \pm 79,18$ ng/ml ở giai đoạn TSG khởi phát muộn và $195,30 \pm 43,53$ ng/ml ở nhóm đối chứng.³ Nghiên cứu của Timokhina năm 2020 thực hiện trên 92 thai phụ tại Nga (gồm 61 thai phụ TSG và 31 thai phụ bình thường) và nghiên cứu của Palei năm 2012 trên 390 thai phụ tại Brazil (gồm 130 thai phụ bình thường, 130 thai phụ TSG và 130 thai phụ có tăng huyết áp thai kỳ) cũng phát hiện rằng phụ nữ mang thai bị TSG có nồng độ MMP-2 trong huyết tương cao hơn có ý nghĩa so với phụ nữ mang thai khỏe mạnh ($p < 0,05$).^{5,6} Có thể thấy, xu hướng thay đổi MMP-2 trong huyết tương thai phụ TSG so với nhóm chứng của chúng tôi có điểm tương đồng so với nghiên cứu của Laskowska, Timokhina và Palei.^{4,6,7} Sự gia tăng nồng độ MMP-2 huyết tương thai phụ TSG có thể được lý giải do sự tái cấu trúc không đầy đủ của động mạch xoắn dẫn tới thiếu máu nhau thai kích thích tăng sản xuất VEGF, chất này làm tăng biểu hiện MMP-2 mà không làm tăng các chất ức chế nội sinh của MMP (hay còn gọi là TIMP). Như vậy, trong TSG, MMP-2 tăng lên trong máu là sự tăng phản ứng do các tế bào nội mô chế tiết chứ không phải được tiết từ nhau thai.

Hình 3 cho thấy nồng độ MMP-2 trong dự báo TSG với AUC là 0,682; tại ngưỡng xét nghiệm là 260,7ng/ml với độ nhạy 79,2% và độ đặc hiệu 50%. Tương tự với nghiên cứu của tác giả Bahabayi tại Trung Quốc trên 3 nhóm thai phụ ở 3 quý thai kỳ cho kết quả AUC là 0,583 – 0,669. Ngưỡng cut-off của nghiên cứu này ($329,832$ ng/ml ở quý 1; $294,987$ ng/ml ở quý 2 và $298,673$ ng/ml ở quý 3) lớn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi; có thể do sự khác biệt về cỡ mẫu, chủng tộc và quốc gia.⁷ Tuy nhiên độ nhạy tại ngưỡng chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn so với nghiên cứu của tác giả Bahabayi, cho thấy khả năng sàng lọc TSG của

chỉ số MMP-2.

Bảng 3 cho kết quả thể hiện mối tương quan đồng biến giữa nồng độ MMP-2 huyết tương và chỉ số huyết áp tâm thu ở thai phụ TSG ($p < 0,05$). Điều này có thể do MMP-2 tăng làm tăng khả năng phân cắt peptid endothelin-1 từ dạng tiền hoạt động thành dạng hoạt động, gây co mạch và góp phần làm tăng huyết áp hệ thống ở phụ nữ bị TSG. Bên cạnh đó, nồng độ MMP-2 tăng liên quan đến mức độ giảm của số lượng tiểu cầu. Trong TSG, giảm tiểu cầu do sự tổn thương nội mô mạch dẫn đến tăng hoạt hóa, kết tập và tiêu thụ tiểu cầu. Sự tổn thương nội mô mạch do mất cân bằng giữa yếu tố tạo mạch và chống tạo mạch, trong đó có thể có sự tác động vào thành mạch của MMP-2 và một số chất khác.⁸ Ngoài ra, việc co mạch cũng có thể gây nên giảm tốc độ dòng chảy của máu tạo điều kiện kết dính tiểu cầu tạo cục máu đông rải rác góp phần gây giảm số lượng tiểu cầu.

V. KẾT LUẬN

1. Nồng độ MMP-2 huyết tương trung bình ở nhóm thai phụ tiền sản giật là $486,19 \pm 280,15$ ng/ml, cao hơn so với nhóm thai phụ bình thường với nồng độ MMP-2 huyết tương là $314,67 \pm 180,44$ ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

2. Nồng độ MMP-2 huyết tương ở thai phụ tiền sản giật có mối liên quan với chỉ số huyết áp tâm thu và số lượng tiểu cầu.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội "Đánh giá biểu hiện gen của các enzym tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội" do PGS.TS. Nguyễn Thanh Thúy làm chủ nhiệm đề tài. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn sự tham gia của GS.TS. Nguyễn Duy Ánh – Bệnh viện Phụ sản Trung ương, NHS Phạm Thị Tuyết Chinh, NHS Hoàng Thị Liên - Bệnh viện Phụ sản Hà Nội và sự tham gia kỹ thuật của CN Nguyễn Văn Tuất, CN Đỗ Thị Hương, CN Trần Minh Khoa – Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** Hướng Dẫn Quốc Gia về Các Dịch vụ Chăm Sóc Sức Khỏe Sinh Sản. Published Online 2016:109-112.
2. **Nikolov A, Popovski N.** Role of Gelatinases MMP-2 and MMP-9 in Healthy and Complicated Pregnancy and Their Future Potential as Preeclampsia Biomarkers. *Diagnostics*. 2021; 11(3): 480. doi:10.3390/diagnostics11030480

3. **Laskowska M.** Altered Maternal Serum Matrix Metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in Severe Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:6432426. doi:10.1155/2017/6432426
4. **Eleuterio NM, Palei ACT, Rangel Machado JS, Tanus-Santos JE, Cavalli RC, Sandrim VC.** Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2015; 5(2):205-208. doi:10.1016/j.preghy.2015.03.001
5. **Palei ACT, Sandrim VC, Amaral LM, et al.** Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy. *Exp Mol Pathol.* 2012;92(2):217-221. doi:10.1016/j.yexmp.2012.01.008
6. **Timokhina E, Strizhakov A, Ibragimova S, et al.** Matrix Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 Occupy a New Role in Severe Preeclampsia. *Journal of Pregnancy.* 2020;2020:e8369645. doi:10.1155/2020/8369645
7. **Bahabayi A, Yang N, Xu T, et al.** Expression of Matrix Metalloproteinase-2,-7,-9 in Serum during Pregnancy in Patients with Pre-Eclampsia: A Prospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(21):14500. doi:10.3390/ijerph192114500
8. **Choi WS, Jeon OH, Kim HH, Kim DS.** MMP-2 regulates human platelet activation by interacting with integrin α IIB β 3. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2008;6(3): 517-523. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02871.x

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH GÚT VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ ĐA KHOA NGHỆ AN

Nguyễn Thị Thúy¹, Nguyễn Thị Phương Thủy^{2,3},
Tạ Thị Hương Trang², Nguyễn Thị Thanh Thủy⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh gút và một số yếu tố liên quan tại khoa cơ xương khớp, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Nghiên cứu gồm 116 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh gút theo tiêu chuẩn EULAR 2015 tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An từ tháng 8/2023 đến tháng 8/2024. **Kết quả và kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân gút chủ yếu trên 60 tuổi (chiếm tỷ lệ 57,8%). Vị trí khớp viêm trong cơn gút cấp tính đầu tiên chủ yếu là các khớp chi dưới trong đó khớp bàn ngón chân cái chiếm tỷ lệ cao nhất là 54,3%, đa số bệnh nhân chỉ viêm một khớp trong cơn gút đầu tiên chiếm 82,8%, tỷ lệ bệnh nhân có mức độ đau nhiều theo thang điểm VAS trong cơn gút đầu tiên là 71,6%. Nồng độ acid uric máu trung bình của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu là $452,4 \pm 125 \mu\text{mol/L}$, dấu hiệu đường đôi chỉ gặp ở 39,7% các bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ tăng acid uric máu ở bệnh nhân gút mạn là 75,5% cao hơn so với nhóm bệnh nhân gút cấp ($p < 0,05$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ gút mạn tính cao hơn ở nhóm bệnh nhân làm nghề nghiệp nông dân, công nhân và nhóm bệnh nhân có thói quen uống rượu, hút thuốc ($p < 0,05$). Yếu tố nơi cư ngụ không có mối liên quan với thể bệnh gút.

Từ khóa: Gút, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, một số yếu tố liên quan.

SUMMARY

CLINICAL MANIFESTATIONS AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF GOUT AND SOME RELATED FACTORS AT NGHE AN GENERAL FRIENDSHIP HOSPITAL

Objectives: Describe the clinical and paraclinical characteristics of gout and some related factors at the Department of Musculoskeletal, Nghe An General Hospital. **Methods:** Cross-sectional study. The study included 116 patients diagnosed with gout according to EULAR 2015 criteria at the Department of Rheumatology, Nghe An General Hospital from August 2023 to August 2024. **Results and conclusion:** The proportion of gout patients is mainly over 60 years old (accounting for 57.8%). The location of the inflamed joints in the first acute gout attack is mainly the joints of the lower limbs, of which the metatarsophalangeal joint accounts for the highest proportion of 54.3%. The majority of patients have only one inflamed joint in the first gout attack, accounting for 82.8%. The proportion of patients with high pain level according to VAS scale in the first gout attack is 71.6%. The average blood uric acid concentration of the group of patients participating in the study was $452.4 \pm 125 \mu\text{mol/L}$, the double line sign was only found in 39.7% of the patients studied. The rate of hyperuricemia in chronic gout patients was 75.5% higher than that in the group of acute gout patients ($p < 0.05$). This difference was statistically significant with $p < 0.05$. The rate of chronic gout was higher in the group of patients who were farmers, workers and in the group of patients who had the habit of drinking alcohol and smoking ($p < 0.05$). The factor of residence was not related to the type of gout.

¹Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An

²Bệnh viện Bạch Mai

³Trường Đại học Y Hà Nội

⁴Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính:

Email: phuongthuybm@yahoo.com

Ngày nhận bài: 5.9.2024

Ngày phản biện khoa học: 15.10.2024

Ngày duyệt bài: 14.11.2024