

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

PHẠM MINH SƠN

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ
XUNG TĨNH MẠCH PHỔI VÀ CÁC CHỈ SỐ
DOPPLER ĐỘNG MẠCH PHỔI CHÍNH
Ở NHỮNG THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG
TRONG TỬ CUNG

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2024

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

PHẠM MINH SƠN

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ
XUNG TỈNH MẠCH PHỔI VÀ CÁC CHỈ SỐ
DOPPLER ĐỘNG MẠCH PHỔI CHÍNH
Ở NHỮNG THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG
TRONG TỬ CUNG**

**CHUYÊN NGÀNH: Sản Phụ khoa
Mã số: 9 72 01 05**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

**Người hướng dẫn khoa học:
GS. TS. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY
TS. TRẦN ĐÌNH VINH**

HUẾ - 2024

Lời Cảm Ơn

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến:

- Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học của Trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

- Ban Giám đốc, Phòng Tổ chức, Phòng Kế hoạch tổng hợp của Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi có cơ hội được theo học chương trình nghiên cứu sinh và hoàn thành luận án này.

- Gs.Ts. Cao Ngọc Thành, Ban chủ nhiệm và quý thầy cô của Bộ môn Phụ Sản - Trường Đại học Y Dược Huế đã chỉ dạy, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

- Ts. Phạm Chí Kông và các Khoa thuộc khối Phụ Sản của Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng đã hết sức hỗ trợ tôi để toàn bộ số liệu nghiên cứu được thu thập một cách thuận lợi nhất.

- Khoa Xét nghiệm, Khoa Nhi sơ sinh, Phòng Công nghệ thông tin, Bộ phận Quản lý lưu trữ bệnh án của Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi có thể thu thập số liệu trong quá trình nghiên cứu.

- Ban Chủ nhiệm và quý đồng nghiệp của Khoa Chẩn đoán trước sinh – Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng đã gánh vác mọi công việc của tôi trong suốt thời gian tôi theo học chương trình đào tạo nghiên cứu sinh.

- Quý đồng nghiệp, quý thân hữu đã luôn động viên, khích lệ tôi trong suốt thời gian học tập.

- Các sản phụ cũng như gia đình các sản phụ đã nhiệt tình hợp tác, cho phép tôi được thu thập số liệu để hoàn thành nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến Gs.Ts. Nguyễn Vũ Quốc Huy đã tận tình hướng dẫn, chỉ dạy, đưa tôi đến những giới hạn mới và cao hơn với chính bản thân tôi trong nghiên cứu khoa học, công bố quốc tế cũng như hoàn thành luận án.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến Ts. Trần Đình Vinh đã tạo mọi điều kiện tốt nhất để tôi được theo đuổi ước mơ học tập và nghiên cứu, cũng như đã chỉ dạy để luận án này được hoàn thành.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Giáo sư Pierre Bernard, Université catholique de Louvain, Cliniques Universitaires Saint-Luc đã trao cho tôi cơ hội được tu nghiệp trong lĩnh vực y học mẹ và thai nhi. Đó cũng là khởi nguồn cho những ý tưởng nghiên cứu của bản thân tôi sau này.

Cuối cùng, luận án này xin được gửi tặng cha mẹ và gia đình của tôi, nếu không có sự hậu thuẫn của những người thân yêu thì quá trình học tập và nghiên cứu không thể thành hiện thực.

Huế, tháng 9 năm 2024

Phạm Minh Sơn

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án này là công trình nghiên cứu khoa học của riêng tôi. Các số liệu trong luận án là trung thực, chính xác, khách quan và chưa từng được các nhà khoa học khác công bố dưới bất kỳ mọi hình thức.

Tác giả luận án

Phạm Minh Sơn

CÁC TỪ VIẾT TẮT

AC	: Abdominal Circumference – Chu vi vòng bụng
ACOG	: The American College of Obstetricians and Gynecologists - Hội sản phụ khoa Mỹ
AEDF	: Absent End Diastolic Flow – Mất dòng chảy cuối thì tâm trương
AT	: Acceleration Time – Thời gian tăng tốc
AT/ET	: Acceleration Time / Ejection Time – Thời gian tăng tốc / Thời gian tổng máu
AUC	: Area Under the Curve – Vùng dưới đường cong
BPD	: Biparietal Diameter – Đường kính lưỡng đỉnh
BPV	: Bách phân vị
BPV 3 th	: Bách phân vị thứ 3
BPV 5 th	: Bách phân vị thứ 5
BPV 10 th	: Bách phân vị thứ 10
BPV 95 th	: Bách phân vị thứ 95
CI	: Confidence Interval – Khoảng tin cậy
CS	: cộng sự
CSNO	: chỉ số nước ối
CTG	: Cardio Toco Graphy – Biểu đồ ghi con go tử cung và nhịp tim thai
ĐMNG	: Động mạch não giữa
ĐMP	: Động mạch phổi
ĐMR	: Động mạch rốn
ET	: Ejection Time – Thời gian tổng máu
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics - Liên đoàn sản phụ khoa quốc tế
TCTT	: Thai chậm tăng trưởng
FL	: Femur Length – Chiều dài xương đùi
HC	: Head Circumference – Chu vi vòng đầu
ISUOG	: The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology - Hội siêu âm sản phụ khoa quốc tế
NICU	: Neonatal Intensive Care Unit – Đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực
OR	: Odds Ratio – Tỷ số Odds
PI	: Pulsatility Index – Chỉ số xung
P _{thai}	: Trọng lượng thai nhi

REDF : Reversal End Diastolic Flow -
Đảo ngược dòng chảy cuối thì tâm trương

ROC : Receiver Operating Characteristic – Biểu đồ ROC

SGA : Small for Gestational Age – Thai nhỏ so tuổi thai

SMFM : The Society for Maternal - Fetal Medicine
Hội y học mẹ và thai nhi

TLTN : Trọng lượng thai nhi

TMP : Tĩnh mạch phổi

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Định nghĩa và phân loại thai chậm tăng trưởng.....	3
1.2. Bệnh nguyên thai chậm tăng trưởng.....	5
1.3. Sinh bệnh học	7
1.4. Các nguy cơ của thai kỳ có thai chậm tăng trưởng.....	7
1.5. Dự báo sớm thai chậm tăng trưởng.....	7
1.6. Phát hiện thai chậm tăng trưởng	8
1.7. Quản lý thai chậm tăng trưởng.....	9
1.8. Các can thiệp nội khoa.....	18
1.9. Đặc điểm của tim và phổi ở thai chậm tăng trưởng	20
1.10. Một số nghiên cứu đã công bố về mối liên quan giữa các chỉ số Doppler của hệ tuần hoàn phổi thai chậm tăng trưởng với kết cục thai kỳ.....	26
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	28
2.1. Đối tượng nghiên cứu	28
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	29
2.3. Phương pháp tiến hành	31
2.4. Thu thập và xử lý số liệu	48
2.5. Đạo đức nghiên cứu.....	50
Chương 3. KẾT QUẢ.....	52
3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu	52
3.2. Các chỉ số doppler của tĩnh mạch phổi và động mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng.....	61
3.3. Giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi và các chỉ số Doppler động mạch phổi thai nhi đối với sức khỏe thai và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng.....	72
Chương 4. BÀN LUẬN.....	86
4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu	86
4.2. Các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi và động mạch phổi chính ở thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng.....	97
4.3 Giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi và các chỉ số Doppler động mạch phổi thai nhi đối với sức khỏe thai và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng	112
KẾT LUẬN.....	122
KIẾN NGHỊ	124
TÀI LIỆU THAM KHẢO	125
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ	144
PHỤ LỤC	146

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1: Phân loại BMI của người mẹ theo chuẩn của tổ chức y tế dành cho người châu Á và khuyến nghị về tăng cân trong thai kỳ theo Viện y học Mỹ.....	32
Bảng 2.2: Phân loại CTG theo FIGO.....	44
Bảng 2.3: Bảng điểm đánh giá chỉ số Apgar	47
Bảng 2.4: Giá trị chẩn đoán của một xét nghiệm.....	48
Bảng 2.5: Phân nhóm giá trị của phương pháp chẩn đoán bằng diện tích dưới đường biểu diễn ROC.....	49
Bảng 3.1: So sánh một số đặc điểm chung giữa hai nhóm nghiên cứu	52
Bảng 3.2: Phân nhóm thai chậm tăng trưởng theo trọng lượng và tuổi thai...	53
Bảng 3.3: Mối liên quan giữa phương pháp sinh với phân loại tăng trưởng thai nhi	53
Bảng 3.4: So sánh đặc điểm kết cục thai kỳ ở thời điểm ngay sau sinh theo phân loại tăng trưởng	54
Bảng 3.5: Mối liên quan giữa kết cục sơ sinh bất lợi với phân loại tăng trưởng thai nhi.....	54
Bảng 3.6: Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với phân loại tăng trưởng thai nhi	55
Bảng 3.7: Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với mức độ nặng của thai chậm tăng trưởng	56
Bảng 3.8: So sánh chỉ số xung động mạch rốn theo phân loại tăng trưởng thai nhi và kết cục sơ sinh	57
Bảng 3.9: So sánh tỷ số não – bánh nhau và tỷ số rốn - não theo phân loại tăng trưởng thai nhi	59
Bảng 3.10: Công thức hồi quy của các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi theo tuổi thai.....	65
Bảng 3.11: Các công thức hồi quy cho các chỉ số Doppler của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai.....	70
Bảng 3.12: Đặc điểm tỷ số AT/ET và chỉ số xung của động mạch phổi theo tăng trưởng thai nhi	71
Bảng 3.13: Phân bố số lượng thai chậm tăng trưởng theo pH động mạch rốn (điểm cắt: 7,20) kết hợp PI tĩnh mạch phổi (điểm cắt: BPV 95 th)	74
Bảng 3.14: Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trên BPV 95 th đối với pH máu động mạch rốn < 7,20 ở thai chậm tăng trưởng...	75

Bảng 3.15: So sánh sự phù hợp của các mô hình hồi quy tuyến tính trong tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	76
Bảng 3.16: Phân tích vai trò của các biến số trong các mô hình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	77
Bảng 3.18: Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của tỷ số AT/ET động mạch phổi dưới BPV 5 th đối với suy hô hấp ở thai chậm tăng trưởng	84
Bảng 3.19: Các biến số trong mô hình hồi quy logistic đối với tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng	85
Bảng 4.1: So sánh tuổi thai phụ giữa các nghiên cứu	86
Bảng 4.2: So sánh giá trị trung bình của chỉ số xung động mạch rốn ở một số nghiên cứu	93
Bảng 4.3: Phương trình hồi quy tính vận tốc đỉnh tâm thu của tĩnh mạch phổi theo tuổi thai của các nghiên cứu	98
Bảng 4.4: Phương trình hồi quy tính vận tốc đỉnh tâm trương của tĩnh mạch phổi theo tuổi thai của các nghiên cứu	99
Bảng 4.5 So sánh sự tương quan của các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi thai nhi ở 2 mẫu nghiên cứu trên cùng một quần thể	103
Bảng 4.6: Đặc điểm của vận tốc đỉnh thì tâm thu động mạch phổi trong các nghiên cứu	105
Bảng 4.7: Đặc điểm về sự tương quan giữa thời gian tăng tốc của động mạch phổi với tuổi thai trong các nghiên cứu	106
Bảng 4.8: Đặc điểm về sự tương quan giữa thời gian tổng máu của động mạch phổi với tuổi thai trong các nghiên cứu	107
Bảng 4.9: Sự tương quan giữa tỷ số AT/ET của động mạch phổi với tuổi thai trong các nghiên cứu	108
Bảng 4.10: Đặc điểm về sự tương quan giữa chỉ số xung động mạch phổi với tuổi thai trong các nghiên cứu	109
Bảng 4.11: So sánh sự tương quan của các chỉ số Doppler động mạch phổi thai nhi ở 2 mẫu nghiên cứu trên cùng một quần thể	110

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1: Khảo sát bánh nhau bằng Doppler màu qua siêu âm đường bụng của thai chậm tăng trưởng 36 tuần.....	6
Hình 1.2: Sự tiến triển của bất thường Doppler dòng máu ở động mạch rốn....	10
Hình 1.3: Sự tiến triển của Doppler dòng máu qua ống động mạch từ bình thường đến bất thường, đặc trưng bởi sóng a	11
Hình 1.4: Phân bố các chỉ định sinh cho thai chậm tăng trưởng theo tuổi thai, cân nặng thai nhi ước tính bằng siêu âm, trắc đồ sinh vật lý, các dấu hiệu Doppler thai và CTG vi tính hóa.....	13
Hình 1.5. Sơ đồ minh họa các kiểu hình tái cấu trúc của tim thai.	23
Hình 2.1: Phương pháp đo BPD và HC thai nhi	34
Hình 2.2: Phương pháp đo AC thai nhi.....	35
Hình 2.3: Phương pháp đo FL thai nhi	35
Hình 2.4: Phương pháp đo chỉ số nước ối.....	36
Hình 2.5: Khảo sát Doppler động mạch rốn thai nhi	38
Hình 2.6: Khảo sát Doppler động mạch não giữa thai nhi.....	39
Hình 2.7: Khảo sát Doppler ống tủy mạch thai nhi	40
Hình 2.8: Khảo sát các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi thai nhi.....	41
Hình 2.9: Khảo sát Doppler động mạch phổi chính thai nhi	43
Hình 2.10: Dạng sóng Doppler của động mạch phổi thai nhi.....	43
Hình 2.11: Sơ đồ theo dõi và xử trí thai chậm tăng trưởng	45
Hình 2.12: Sơ đồ nghiên cứu	51

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường	57
Biểu đồ 3.2: Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	58
Biểu đồ 3.3: Biểu đồ ROC của chỉ số xung động mạch rốn trong tiên lượng đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng	58
Biểu đồ 3.4: Biểu đồ ROC của tỷ số não – bánh nhau đối với tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng.....	59
Biểu đồ 3.5: Biểu đồ ROC của tỷ số rốn – não đối với tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng	60
Biểu đồ 3.6: Vận tốc đỉnh tâm thu tĩnh mạch phổi theo tuổi thai.....	61
Biểu đồ 3.7: Vận tốc đỉnh thì tâm trương tĩnh mạch phổi theo tuổi thai.....	62
Biểu đồ 3.8: Vận tốc cuối thì tâm trương tĩnh mạch phổi theo tuổi thai	63
Biểu đồ 3.9: Chỉ số vận tốc đỉnh của tĩnh mạch phổi theo tuổi thai.....	64
Biểu đồ 3.10: Chỉ số xung tĩnh mạch phổi theo tuổi thai	65
Biểu đồ 3.11: Vận tốc đỉnh tâm thu động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai.	66
Biểu đồ 3.12: Thời gian tăng tốc của động mạch phổi theo tuổi thai.....	67
Biểu đồ 3.13: Thời gian tổng máu của động mạch phổi theo tuổi thai.....	68
Biểu đồ 3.14: Tỷ số AT/ET của động mạch phổi theo tuổi thai.....	69
Biểu đồ 3.15: Chỉ số xung của động mạch phổi theo tuổi thai.....	70
Biểu đồ 3.16: Đặc điểm chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi theo phân loại tăng trưởng thai nhi.....	71
Biểu đồ 3.17: Sự tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với chỉ số xung động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	72
Biểu đồ 3.18: Sự tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với chỉ số xung động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường	72
Biểu đồ 3.19: Sự tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với tỷ số não – bánh nhau ở thai chậm tăng trưởng.....	73
Biểu đồ 3.20: Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với pH máu động mạch rốn ở nhóm thai chậm tăng trưởng.....	73
Biểu đồ 3.21: Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với pH máu động mạch rốn ở nhóm thai tăng trưởng bình thường	74

Biểu đồ 3.22: Biểu đồ tần số phần dư chuẩn hóa trong phương trình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	78
Biểu đồ 3.23: Biểu đồ phần dư chuẩn hóa trong phương trình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	78
Biểu đồ 3.24: Biểu đồ phân tán giữa các phần dư chuẩn hóa và giá trị chuẩn hóa trong phương trình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	79
Biểu đồ 3.25: Biểu đồ ROC của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trong dự báo kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng	79
Biểu đồ 3.26: So sánh độ chính xác giữa chỉ số xung động mạch rốn và chỉ số xung tĩnh mạch phổi đối với tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng	80
Biểu đồ 3.27: Biểu đồ ROC của tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi trong tiên lượng pH máu động mạch rốn < 7,20	81
Biểu đồ 3.28: Đường biểu diễn ROC của chỉ số xung động mạch phổi thai nhi trong tiên lượng pH máu động mạch rốn < 7,20.....	82
Biểu đồ 3.29: Biểu đồ ROC của tỷ số AT/ET động mạch phổi trong tiên lượng suy hô hấp ở thai chậm tăng trưởng	83
Biểu đồ 3.30: Biểu đồ ROC của tỷ số AT/ET động mạch phổi trong tiên lượng suy hô hấp ở thai tăng trưởng bình thường	83

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Định nghĩa và phân loại thai chậm tăng trưởng	3
1.2. Bệnh nguyên thai chậm tăng trưởng	5
1.3. Sinh bệnh học	7
1.4. Các nguy cơ của thai kỳ có thai chậm tăng trưởng	7
1.5. Dự báo sớm thai chậm tăng trưởng	7
1.6. Phát hiện thai chậm tăng trưởng	8
1.7. Quản lý thai chậm tăng trưởng	9
1.7.1 Quản lý thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm	9
1.7.2 Quản lý thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn	11
1.7.3 Thời điểm sinh	13
1.7.3.1. Các nguy cơ liên quan tuổi thai ở thai chậm tăng trưởng	13
1.7.3.2. Chiến lược quản lý theo tuổi thai	14
1.7.3.3 Các tiêu chuẩn tuyệt đối để chỉ định sinh đối với thai chậm tăng trưởng (không phụ thuộc vào tuổi thai)	15
1.7.3.4. Các tiêu chuẩn tương đối để chỉ định sinh đối với thai chậm tăng trưởng (có xem xét tuổi thai)	15
1.7.3.5 Phương pháp sinh và những xem xét trong chuyển dạ	17
1.8. Các can thiệp nội khoa	18
1.8.1 Trưởng thành phổi bằng corticosteroid	18
1.8.2 Bảo vệ thần kinh thai nhi bằng Magnesium sulfate	19
1.8.3 Các hướng thử nghiệm điều trị đang được nghiên cứu	19
1.9. Đặc điểm của tim và phổi ở thai chậm tăng trưởng	20
1.9.1 Đặc điểm của hệ tuần hoàn thai nhi	20
1.9.2 Đặc điểm tim thai của thai chậm tăng trưởng	21
1.9.2.1 Những thay đổi về sinh lý bệnh ở tim thai của thai chậm tăng trưởng	21
1.9.2.2 Các đặc điểm ở tim của thai chậm tăng trưởng	23
1.9.3 Đặc điểm phổi thai của thai chậm tăng trưởng	24
1.9.3.1 Những thay đổi về sinh lý bệnh và biểu hiện Doppler dòng máu của phổi ở thai chậm tăng trưởng	24
1.9.3.2 Các đặc điểm của phổi thai chậm tăng trưởng	26

1.10. Một số nghiên cứu đã công bố về mối liên quan giữa các chỉ số doppler của hệ tuần hoàn phổi thai chậm tăng trưởng với kết cục thai kỳ.....	26
1.10.1 Động mạch phổi	26
1.10.2 Tĩnh mạch phổi	27
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	28
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	28
2.1.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu.....	28
2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh.....	28
2.1.2.1 Tiêu chuẩn chung của 02 nhóm (nhóm thai chậm tăng trưởng và nhóm thai tăng trưởng bình thường):.....	28
2.1.2.2 Tiêu chuẩn riêng của nhóm thai chậm tăng trưởng (nhóm bệnh): ...	28
2.1.2.3 Tiêu chuẩn riêng của nhóm thai tăng trưởng bình thường (nhóm chúng)	29
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ	29
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	29
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	29
2.2.2. Phương tiện nghiên cứu	31
2.3. Phương pháp tiến hành	31
2.3.1 Phỏng vấn các đặc điểm chung	31
2.3.2 Khai thác các yếu tố tiền sử, bệnh sử.....	31
2.3.3 Khai thác các đặc điểm của thai phụ ở thời điểm trước mang thai.....	32
2.3.4 Khám lâm sàng thai phụ ở lần mang thai hiện tại	32
2.3.5 Siêu âm 2 chiều:.....	33
2.3.5.1 Đường kính lưỡng đỉnh (BPD) [149, 150].....	33
2.3.5.2. Chu vi vòng đầu (HC) [149, 150]	33
2.3.5.3. Chu vi vòng bụng (AC) [149, 150]	34
2.3.5.4 Chiều dài xương đùi (FL) [149, 150].....	35
2.3.5.5 Ước lượng trọng lượng thai nhi theo siêu âm	36
2.3.5.6 Khảo sát chỉ số nước ối	36
2.3.5.7 Khảo sát bánh nhau.....	37
2.3.6 Siêu âm Doppler xung.....	37
2.3.6.1 Khảo sát chỉ số xung động mạch rốn	37
2.3.6.2 Khảo sát chỉ số xung động mạch não giữa	38
2.3.6.3. Tính tỷ số não – bánh nhau	39

2.3.6.4	Khảo sát Doppler ống tĩnh mạch.....	39
2.3.6.5	Khảo sát các chỉ số Doppler của dòng máu ở tĩnh mạch phổi thai nhi.	40
2.3.6.6	Khảo sát các chỉ số Doppler của dòng máu ở động mạch phổi thai nhi.	41
2.3.7	Theo dõi đường biểu diễn tim thai và cơn go tử cung (CTG).....	44
2.3.8	Phương pháp theo dõi, xử trí và thu thập dữ liệu khi thai kỳ kết thúc....	44
2.3.8.1	Phương pháp theo dõi và xử trí thai kỳ.....	44
2.3.8.2	Thu thập các dữ liệu khi thai kỳ kết thúc.....	46
2.4	THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU	48
2.5	ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU.....	50
Chương 3.	KẾT QUẢ.....	52
3.1	ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU.....	52
3.1.1	Đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu.....	52
3.1.2	Đặc điểm của nhóm thai chậm tăng trưởng	53
3.1.4	Đặc điểm kết cục thai kỳ theo phân loại tăng trưởng thai nhi.....	54
3.1.4.1	Thời điểm ngay sau sinh	54
3.1.4.2	Kết cục sơ sinh	54
3.1.5	Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với phân loại tăng trưởng thai nhi.....	55
3.1.5.1	Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với phân loại tăng trưởng thai nhi.....	55
3.1.5.2	Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với phân nhóm của thai chậm tăng trưởng.....	56
3.1.6	Giá trị dự báo của chỉ số xung động mạch rốn đối với kết cục sơ sinh bất lợi.....	56
3.1.6.1	So sánh chỉ số xung động mạch rốn theo phân loại tăng trưởng và kết cục sơ sinh	56
3.1.6.2	Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường.....	57
3.1.6.3	Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	58
3.1.6.4	Giá trị dự báo của chỉ số xung động mạch rốn đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng	58
3.1.7	Giá trị dự báo của tỷ số não - bánh nhau và tỷ số rốn – não đối với kết cục sơ sinh bất lợi.....	59

3.1.7.1 Đặc điểm tỷ số não – bánh nhau và tỷ số rốn - não theo phân nhóm tăng trưởng thai nhi	59
3.1.7.2 Giá trị dự báo của tỷ số não – bánh nhau đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng.....	59
3.1.7.3 Giá trị dự báo của tỷ số rốn – não đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng.....	60
3.2 CÁC CHỈ SỐ DOPPLER CỦA TĨNH MẠCH PHỔI VÀ ĐỘNG MẠCH PHỔI Ở THAI TĂNG TRƯỞNG BÌNH THƯỜNG VÀ THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG.....	61
3.2.1 Khoảng giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường.....	61
3.2.1.1 Vận tốc đỉnh thì tâm thu tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	61
3.2.1.2 Vận tốc đỉnh thì tâm trương tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	62
3.2.1.3 Vận tốc cuối thì tâm trương tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai.....	63
3.2.1.4 Chỉ số vận tốc đỉnh tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai.....	64
3.2.1.5 Chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	65
3.2.1.6 Các công thức hồi quy cho các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	65
3.2.2 Khoảng giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler động mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường.....	66
3.2.2.1 Vận tốc đỉnh tâm thu động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai.....	66
3.2.2.2 Thời gian tăng tốc của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai.....	67
3.2.2.3 Thời gian tổng máu của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	68
3.2.2.4 Tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai.....	69
3.2.2.5 Chỉ số xung động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	70
3.2.2.6 Các công thức hồi quy cho các chỉ số Doppler của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai.....	70
3.2.3 Đặc điểm chỉ số xung tĩnh mạch phổi của thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng	71
3.2.4 Đặc điểm tỷ số AT/ET, chỉ số xung động mạch phổi của thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng	71
3.3. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ XUNG TĨNH MẠCH PHỔI VÀ CÁC CHỈ SỐ DOPPLER ĐỘNG MẠCH PHỔI THAI NHI ĐỐI VỚI SỨC KHỎE THAI VÀ TRẺ SƠ SINH Ở THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG.....	72

3.3.1	Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với chỉ số xung động mạch rốn.....	72
3.3.1.1	Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi với chỉ số xung động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng.....	72
3.3.1.2	Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi với chỉ số xung động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường.....	72
3.3.2	Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với tỷ số não – bánh nhau ở thai chậm tăng trưởng	73
3.3.3	Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi và pH máu động mạch rốn.....	73
3.3.3.1	Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi và pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	73
3.3.3.2	Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi và pH máu động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường.....	74
3.3.4	Giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi đối với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	74
3.3.4.1	Phân bố số lượng thai chậm tăng trưởng theo pH máu động mạch rốn kết hợp với chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi.....	74
3.3.4.2	Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi (> bách phân vị 95) đối với pH máu động mạch rốn (< 7,20) ở thai chậm tăng trưởng	75
3.3.5	Phân tích giá trị của chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi trong mô hình tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng.....	76
3.3.5.1	So sánh sự phù hợp của các mô hình hồi quy tuyến tính trong tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng.....	76
3.3.5.2	Phân tích vai trò của các biến số trong các mô hình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	77
3.3.5.3	Đánh giá giả định hồi quy của mô hình hồi quy đa biến dự báo pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng	78
3.3.6	Giá trị dự báo kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng bằng chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi.....	79
3.3.7	So sánh giá trị dự báo giữa chỉ số xung động mạch rốn và chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng....	80

3.3.8	Giá trị tiên lượng của tỷ số AT/ET và chỉ số xung của động mạch phổi thai nhi đối với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng.....	81
3.2.8.1	Tiên lượng pH máu động mạch rốn < 7,20 ở thai chậm tăng trưởng bằng tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi.....	81
3.3.8.2	Tiên lượng pH máu động mạch rốn < 7,20 ở thai chậm tăng trưởng bằng chỉ số xung động mạch phổi thai nhi.....	82
3.3.9	Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi đối với suy hô hấp sơ sinh.....	83
3.3.9.1	Giá trị tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng bằng tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi	83
3.3.9.2	Giá trị tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai tăng trưởng bình thường bằng tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi.....	83
3.3.9.3	Phân bố suy hô hấp sơ sinh theo phân loại tỷ số AT/ET (BPV 5 th) ở thai chậm tăng trưởng.....	84
3.3.9.4	Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi dưới bách phân vị thứ 5 đối với suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng	84
3.3.9.5	Mô hình tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng bằng hồi quy nhị phân.....	85
Chương 4.	BÀN LUẬN	86
4.1	ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU.....	86
4.1.1	Đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu.....	86
4.1.1.1	Tuổi của thai phụ.....	86
4.1.1.2	Chỉ số BMI trước khi mang thai và tăng cân trong thai kỳ của mẹ .	86
4.1.2	Mối liên quan giữa phương pháp sinh với phân loại tăng trưởng thai nhi.....	88
4.1.3	So sánh các đặc điểm kết cục thai kỳ giữa hai nhóm nghiên cứu.....	89
4.1.3.1	Trọng lượng của trẻ ngay sau sinh	89
4.1.3.2	Đặc điểm chỉ số Apgar, suy hô hấp sơ sinh, chuyển NICU.....	90
4.1.3.3	Đặc điểm pH máu động mạch rốn	91
4.1.4	Giá trị tiên lượng của chỉ số xung động mạch rốn, tỷ số não – bánh nhau, tỷ số rốn – não đối với kết cục sơ sinh bất lợi	92
4.1.4.1	So sánh chỉ số xung động mạch rốn và tỷ số não – bánh nhau giữa thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng.....	92

4.1.4.2	Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn	93
4.1.4.3	Giá trị tiên lượng của chỉ số xung động mạch rốn đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng	94
4.1.4.4	Giá trị tiên lượng của tỷ số não – bánh nhau và tỷ số rốn – não đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng	95
4.2	CÁC CHỈ SỐ DOPPLER CỦA TĨNH MẠCH PHỔI VÀ ĐỘNG MẠCH PHỔI CHÍNH Ở THAI TĂNG TRƯỞNG BÌNH THƯỜNG VÀ THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG	97
4.2.1	Khoảng giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường	97
4.2.1.1	Vận tốc đỉnh thì tâm thu và vận tốc đỉnh tâm trương tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	97
4.2.1.2	Vận tốc cuối thì tâm trương tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai ..	99
4.2.1.3	Chỉ số vận tốc đỉnh và chỉ số xung của tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	100
4.2.1.4	Tính đồng nhất về mối tương quan giữa các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi trong quần thể nghiên cứu	102
4.2.2	Khoảng giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler động mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường	103
4.2.2.1	Vận tốc đỉnh tâm thu động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	103
4.2.2.2	Thời gian tăng tốc (AT) của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai ..	106
4.2.2.3	Thời gian tổng máu (ET) của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai ..	107
4.2.2.4	Tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	107
4.2.2.5	Chỉ số xung động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai	108
4.2.2.6	Tính đồng nhất về mối tương quan giữa các chỉ số Doppler của ĐMP trong quần thể nghiên cứu	109
4.2.3	Đặc điểm chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi theo phân loại tăng trưởng thai nhi	110
4.2.4	Đặc điểm tỷ số AT/ET và chỉ số xung động mạch phổi của thai theo phân loại tăng trưởng thai nhi	111
4.3	GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ XUNG TĨNH MẠCH PHỔI VÀ CÁC CHỈ SỐ DOPPLER ĐỘNG MẠCH PHỔI THAI NHỊ ĐỐI VỚI SỨC KHỎE THAI VÀ TRẺ SƠ SINH Ở THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG	113

4.3.1	Giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi đối với sức khỏe thai và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng	113
4.3.1.1	Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi với pH máu động mạch rốn	113
4.3.1.2	Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi đối với pH máu động mạch rốn	115
4.3.1.3	Vai trò của chỉ số xung tĩnh mạch phổi ở thai chậm tăng trưởng trong mô hình tiên lượng pH máu động mạch rốn	115
4.3.1.4	Giá trị dự báo kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng bằng chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi	117
4.3.2	Giá trị tiên lượng của các chỉ số Doppler động mạch phổi đối với sức khỏe thai và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng.....	118
4.3.2.1	Giá trị dự báo pH máu động mạch rốn ($< 7,20$) bằng tỷ số AT/ET, chỉ số xung của động mạch phổi ở thai chậm tăng trưởng	118
4.3.2.2	Giá trị chẩn đoán và tiên lượng suy hô hấp sơ sinh bằng tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi.....	118
4.2.2.3	Mô hình tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng...	121
	KẾT LUẬN	122
	KIẾN NGHỊ.....	124
	TÀI LIỆU THAM KHẢO	125
	DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ	144
	PHỤ LỤC	146

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai chậm tăng trưởng được định nghĩa là sự tăng trưởng của thai nhi không đáp ứng được tiềm năng của thai do yếu tố bệnh lý. Nguyên nhân thường gặp nhất là do rối loạn chức năng bánh nhau. Thai chậm tăng trưởng chiếm tỷ lệ từ 3% - 7% trong tổng số thai kỳ và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây ra thai chết lưu, tử vong sơ sinh và các bệnh lý trong giai đoạn sớm hoặc về sau [47, 135]. Do đó, bệnh lý này được chú trọng nghiên cứu và nhiều khuyến nghị về quản lý bệnh liên tục được cập nhật. Tại Việt Nam, phác đồ điều trị của Bộ Y tế cho thai chậm tăng trưởng được ban hành vào năm 2015 [1]. Trong 3 năm gần đây, các hiệp hội y học trong lĩnh vực sản khoa như Hội sản phụ khoa Mỹ (ACOG) [21], Hội y học mẹ và thai nhi (SMFM) [163], Liên đoàn sản phụ khoa quốc tế (FIGO) [116], Hội siêu âm sản phụ khoa quốc tế (ISUOG) [101] đã công bố các khuyến nghị mới nhất cho thực hành lâm sàng đối với thai chậm tăng trưởng.

Hệ thống phổi là cơ quan cuối cùng đòi hỏi thai nhi phải có sự sống ngoài tử cung để trưởng thành về mặt chức năng. Trong trường hợp trưởng thành phổi không toàn vẹn sẽ dẫn đến suy hô hấp, đó cũng là nguyên nhân chính của tử vong và mắc bệnh ở giai đoạn sơ sinh. Trước khi phổi đạt được đầy đủ chức năng thì cấu trúc phổi phát triển đồng thời với sự hình thành của hệ mạch máu trong phổi. Đường thở của phổi thai nhi sẽ kết thúc giai đoạn túi phế nang sau khoảng 23 lần phân chia, và số lượt phân chia thường trong khoảng 18 – 30 lần do hình dạng của phổi. Các động mạch trước trục được hình thành từ đám rối mao mạch bao quanh các chồi phổi đang phát triển. Các động mạch trong nang phát triển dựa vào sự tăng sinh mạch [153]. Với đặc điểm phát triển như vậy, kháng lực trong hệ mạch phổi tương đối cao nên lưu lượng máu từ tâm thất phải đến phổi sẽ giảm nhiều. Tâm thất phải chứa khoảng 60% thể tích máu của cung lượng tim và lượng máu đó được thất phải bơm vào động mạch phổi, nhưng chỉ có 21% lưu lượng máu đến phổi và 39% còn lại đi qua ống động mạch để đổ vào động mạch chủ xuống [67]. Mặc dù tuần hoàn phổi chỉ chiếm 21% cung lượng tim nhưng những thay đổi của các chỉ số Doppler ở tĩnh mạch phổi và động mạch phổi đã được quan sát thấy khi thai chậm tăng trưởng. Trong bệnh lý thai chậm tăng trưởng, chỉ số xung của tĩnh mạch phổi và động mạch phổi của thai nhi tăng cao so với thai tăng trưởng bình thường [32, 86, 167].

Nghiên cứu của Lee J. và cộng sự đã chứng minh chỉ số xung tĩnh mạch phổi có giá trị chẩn đoán thai nhỏ so tuổi thai [99]. Trên khía cạnh động mạch phổi của thai chậm tăng trưởng, nghiên cứu của Sun L. và cộng sự cho thấy dòng máu trong động mạch phổi có tương quan với nồng độ oxy máu của thai nhi. Đồng thời, sự thay đổi phổ sóng của vận tốc dòng máu ở các nhánh động mạch phổi có thể là dấu hiệu sớm của suy thai [167]. Ngoài ra, tăng chỉ số xung động mạch phổi của thai nhi có giá trị tiên lượng trẻ sơ sinh bị suy hô hấp, chuyển đến điều trị tại đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực [86].

Theo các khuyến nghị gần đây, Doppler của ống tĩnh mạch và động mạch rốn, nhịp giảm và thời gian của nhịp biến đổi trên biểu đồ đo con go tử cung - tim thai đóng vai trò là các yếu tố quyết định trong chẩn đoán, quản lý và xử trí đối với thai chậm tăng trưởng [21, 101, 116, 163]. Vai trò của Doppler hệ tuần hoàn phổi thai nhi trong quản lý thai chậm tăng trưởng vẫn chưa được đề cập. Đồng thời, các biến đổi của Doppler hệ tuần hoàn phổi ở thai chậm tăng trưởng liệu có đóng góp thêm những giá trị tiên lượng đối với sức khỏe thai nhi hoặc kết cục sơ sinh hay không vẫn còn chưa được công bố. Từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện: **“Nghiên cứu giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi và các chỉ số Doppler động mạch phổi chính ở những thai chậm tăng trưởng trong tử cung”**, với hai mục tiêu sau:

1. *Khảo sát chỉ số xung tĩnh mạch phổi và các chỉ số Doppler động mạch phổi của thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng.*
2. *Nghiên cứu giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi và các chỉ số Doppler động mạch phổi đối với sức khỏe thai và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

Thuật ngữ thai chậm tăng trưởng (TCTT) trong tử cung đã có nhiều thay đổi theo thời gian. Từ năm 2019, “thai hạn chế tăng trưởng” là cụm từ thay thế được sử dụng một cách phổ biến bởi các hội sản phụ khoa trên thế giới [21, 101, 163]. Thai chậm tăng trưởng được định nghĩa là tình trạng thai nhi không đáp ứng được tiềm năng tăng trưởng do yếu tố bệnh lý, thường gặp nhất là do rối loạn chức năng bánh nhau. Trên lâm sàng, điều này được phản ánh bằng sự giảm sút bách phân vị của các chỉ số sinh trắc học thai nhi trong suốt thai kỳ. Tuy nhiên, rất khó xác định tiềm năng tăng trưởng của thai nhi. Đồng thời, việc đánh giá liên tiếp các chỉ số sinh trắc học thai nhi để phát hiện sự sụt giảm bách phân vị của trọng lượng thai nhi (TLTN) ước tính thường khó thực hiện được vì nhiều lý do khác nhau. Thay vào đó, nhân viên y tế thường chỉ ước tính trọng lượng của thai nhi tại một thời điểm nhất định. Vì vậy trong thực hành lâm sàng, trọng lượng thai nhi ước tính hoặc chu vi bụng (AC) thai nhi dưới một ngưỡng nhất định như bách phân vị thứ 10 hoặc thứ 3 thường được sử dụng nhất để phân loại thai có nguy cơ chậm tăng trưởng [116].

Nhiều nghiên cứu cho rằng nên mở rộng phân loại TCTT dựa trên tuổi thai tại thời điểm chẩn đoán, bao gồm TCTT khởi phát sớm (<32 tuần) và TCTT khởi phát muộn (\geq 32 tuần) [163]. Phân loại này dựa trên sự khác biệt giữa hai phân nhóm theo điểm cắt của tuổi thai (32 tuần), bao gồm: mức độ nghiêm trọng, bệnh sử, các dấu hiệu về Doppler, mối liên quan với các biến chứng tăng huyết áp, các biểu hiện ở bánh nhau thai và thái độ xử trí [23, 101].

TCTT khởi phát sớm chiếm tỷ lệ 1% - 2%, thường nặng hơn và có nhiều khả năng liên quan đến bất thường Doppler động mạch rốn (ĐMR) nhiều hơn so với TCTT khởi phát muộn. Những bệnh lý cơ bản của bánh nhau ở TCTT khởi phát sớm thường quan sát thấy tương tự như trong các trường hợp tiền sản giật khởi phát sớm. Điều này đã giải thích mối liên quan chặt chẽ giữa TCTT khởi phát sớm với tiền sản giật. Do vậy, TCTT khởi phát sớm thường dễ phát hiện hơn, và bệnh sử sẽ có xu hướng tuân theo một chuỗi thay đổi về Doppler có thể dự đoán được tại ĐMR và ống tĩnh mạch. Thách thức chính trong các trường hợp TCTT khởi phát sớm đó là xác định thời điểm chỉ định sinh [64], bởi vì phải cân bằng tối ưu giữa nguy cơ thai lưu và nguy cơ của thai non tháng.

Thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn thường phổ biến hơn TCTT khởi phát sớm và chiếm tỷ lệ khoảng 3 - 5%. TCTT khởi phát muộn thường ít biến chứng hơn và ít liên quan đến tiền sản giật. Đặc điểm Doppler ĐMR bình thường cũng thường phối hợp trong TCTT khởi phát muộn trong giai đoạn đầu. Chính vì thế, thách thức liên quan đến TCTT khởi phát muộn là chẩn đoán, bởi vì xử trí trường hợp này tương đối đơn giản hơn [64]. Các trường hợp TCTT khởi phát muộn thường được phát hiện khi thai kỳ có nguy cơ sinh non sau 32 tuần hoặc đủ tháng nên những nguy cơ liên quan đến trẻ sơ sinh sẽ giảm đi đáng kể. Chẩn đoán TCTT khởi phát muộn chủ yếu dựa vào sự tái phân bố của tuần hoàn thai nhi, với sự thay đổi đáng chú ý được phát hiện ở Doppler dòng chảy của động mạch não giữa (ĐMNG). Bởi vì Doppler ĐMR và ống tĩnh mạch ít thay đổi trong các trường hợp này, do vậy TCTT khởi phát muộn ít được dự báo. Đây là nguyên nhân dẫn đến thai suy đột ngột và chết lưu.

Bảng 1.1: Các đặc điểm chính trên lâm sàng của thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm và khởi phát muộn [101]

Đặc điểm	TCTT khởi phát sớm	TCTT khởi phát muộn
Thách thức chính trên lâm sàng	Quản lý	Phát hiện
Tỷ lệ	30%	70%
Biểu hiện theo tuổi thai	Thai nhi có thể rất nhỏ	Thai nhi không nhất thiết phải rất nhỏ
Doppler vận tốc dòng máu	Phổ Doppler bất thường ở động mạch rốn, động mạch não giữa và ống động mạch	Tái phân bố tuần hoàn ở não thai nhi
Trắc đồ sinh vật lý	Có thể bất thường	Có thể bất thường
Rối loạn tăng huyết áp thai kỳ	Thường gặp	Ít gặp
Các dấu hiệu mô bệnh học của bánh nhau	Nguyên bào nuôi xâm lấn kém vào cơ tử cung, các động mạch xoắn ốc bất thường dẫn đến tưới máu cho bánh nhau bất thường	Các dấu hiệu ở bánh nhau ít đặc hiệu, chủ yếu là những thay đổi lan tỏa
Tử vong chu sinh	Cao	Thấp
Tình trạng huyết động tim mạch của mẹ	Cung lượng tim thấp, trở kháng cao ở mạch máu ngoại biên	Các dấu hiệu về tim mạch của mẹ ít thể hiện

1.2. BỆNH NGUYÊN THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

1.2.1 Nguyên nhân từ thai nhi

- Bất thường về di truyền: các bệnh lý di truyền chiếm khoảng 5% - 20% trong tổng số các nguyên nhân gây ra TCTT [42]. Thể lệch bội thường liên quan đến TCTT, và thể lệch bội 18 thường nghiêm trọng hơn so với thể lệch bội 13, 21 hoặc 45XO [118]. TCTT cũng thể xảy ra khi thai nhi bị thể lệch bội 16, hội chứng Wolf-Hirschhorn hoặc hội chứng Cri du chat. Ngoài ra, thể tam bội hoặc thừa nhiễm sắc thể cũng có nhiều liên quan đến sự tăng trưởng của thai nhi.

- Bất thường về hình thái: dị tật bẩm sinh nhưng không phối hợp bất thường gen chiếm tỷ lệ khoảng 1% - 2% tổng số thai chậm tăng trưởng.

- Nhiễm trùng bào thai: nhóm nguyên nhân này chiếm tới 10% các trường hợp dẫn đến TCTT. Trong số đó, TORCH (toxoplasmosis, giang mai, rubella, cytomegalovirus và HIV) được coi là những nguyên nhân hàng đầu.

- Đa thai: chiếm tỷ lệ khoảng 3% trong tổng số các trường hợp TCTT. Sau thời điểm thai 28 tuần, tốc độ tăng trưởng thai nhi trong song thai sẽ giảm bớt theo sinh lý. Tuy nhiên, nếu chỉ có một thai nhi bị TCTT thì đó có thể là chỉ dấu của những bất thường về di truyền, nhiễm trùng thai kỳ hoặc gợi ý các biến chứng của song thai một bánh nhau.

1.2.2 Các nguyên nhân từ mẹ

- Các nguyên nhân từ mẹ liên quan đến suy giảm chức năng bánh nhau: đây là nguyên nhân chính gây ra TCTT và chiếm tỷ lệ khoảng 3% trong tất cả các trường hợp mang thai. Suy giảm chức năng bánh nhau có liên quan chặt chẽ với TCTT và tăng nguy cơ dẫn đến thai chết lưu. Trên thực tế có khoảng 10 – 43/1000 thai chết lưu là những trường hợp thai bị TCTT [161].

- Bệnh lý nội khoa: tăng huyết áp mãn tính, tiền sản giật, đái tháo đường trước mang thai, suy thận mạn, bệnh lupus ban đỏ hệ thống và hội chứng kháng phospholipid ảnh hưởng đến vi tuần hoàn nhau thai. Tăng huyết áp nặng do thai kỳ làm giảm trọng lượng thai khi sinh khoảng 10%. Tiền sử sinh con bị nhẹ cân trước đó cũng là yếu tố nguy cơ quan trọng làm giảm trọng lượng thai nhi [4].

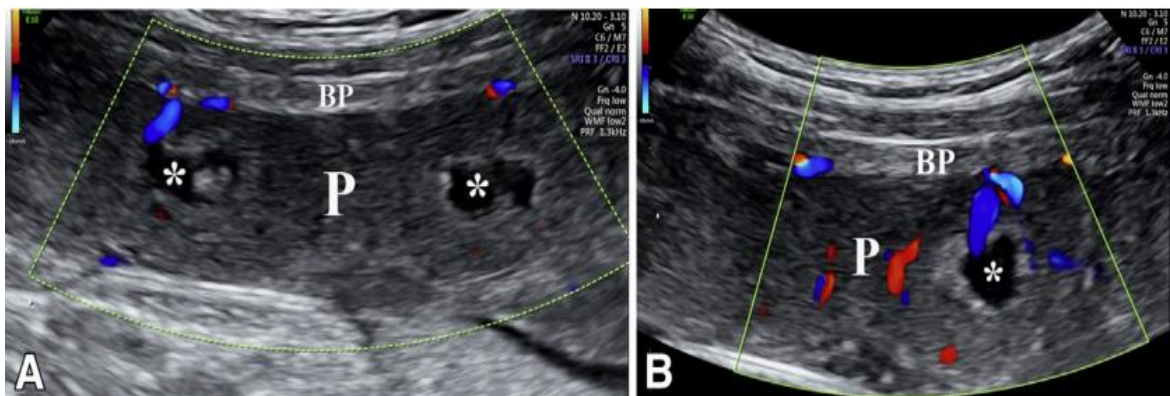
- Mẹ hút thuốc lá trong thời kỳ mang thai: hút hơn 15 điếu thuốc mỗi ngày, liên quan đến việc giảm khả năng vận chuyển oxy và có liên quan chặt chẽ đến giảm cân nặng của thai nhi khi sinh. Nếu phụ nữ mang thai bỏ hút thuốc trước tuổi thai 30 tuần, cân nặng của trẻ sơ sinh cao hơn so với những người không bỏ hút thuốc [172].

- Ngoài ra, kích thước của trẻ khi sinh phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm: chủng tộc, giới tính, số lần sinh, cân nặng và chiều cao của mẹ, dinh dưỡng được cung cấp cho người mẹ [8, 11] và khả năng cung cấp oxy từ máu mẹ.

1.2.3. Các nguyên nhân từ bánh nhau

- Các nguyên nhân thường gặp có nguồn gốc từ bánh nhau, bao gồm: nhau bong non, bệnh lý lắng đọng fibrin làm tắc động mạch và hoại tử thiếu máu cục bộ ở các nhung mao, loạn sản trung mô bánh nhau [120], dây rốn bám màng, nhau cài răng lược.

- Các yếu tố tác động đến sự phát triển nhau thai giai đoạn sớm, bao gồm: bánh nhau phát triển kém, sự xâm lấn kém của nguyên bào nuôi vào cơ tử cung và môi trường điều hòa miễn dịch bị bất thường. Các quá trình này có thể lần lượt kích hoạt sự thay đổi về cung cấp chất dinh dưỡng, phản ứng đối với sự thiếu oxy, và / hoặc một loạt các phản ứng viêm có liên quan đến kết quả chu sinh bất lợi.



Hình 1.1. [38]: Khảo sát bánh nhau bằng Doppler màu qua siêu âm đường bụng của thai chậm tăng trưởng 36 tuần. (P: bánh nhau) *Nhiều thương tổn dạng nang (*) tương ứng với huyết khối vùng giữa các nhung mao trên giải phẫu bệnh học. Hình (A): tăng hồi âm quanh các thương tổn do mô nhung mao bị thoái hóa và bám vào các fibrin lắng đọng. Hình (B): động mạch tử cung – bánh nhau từ vùng đáy (BP) cung cấp máu cho thương tổn.*

1.2.4 Biến chứng qua trung gian bánh nhau

Nhiều bệnh lý sản khoa rất đáng để quan tâm được dự báo dựa trên các dấu ấn sinh học của bánh nhau. Tuy nhiên, đây là những tình trạng bệnh lý chịu sự tác động của nhiều yếu tố, trong đó bao gồm cả về di truyền và môi trường. Gần đây, công nghệ gen hiện đại đã xác định được các dấu ấn sinh học protein và axit nucleic của bánh nhau. Nhiều dấu ấn sinh học và axit nucleic đã có những thay đổi bất thường trong TCTT [111]. Trong tương lai, sự kết hợp các dấu ấn sinh học cùng với các thông số lâm sàng của mẹ và thai nhi có thể sẽ giúp hiểu rõ hơn về bệnh lý nhau thai và tối ưu hóa việc đánh giá nguy cơ thai kỳ.

1.3. SINH BỆNH HỌC

Sinh bệnh học chưa hoàn toàn rõ ràng, nhưng dường như giảm tưới máu cho bánh nhau có ảnh hưởng đến việc vận chuyển chất dinh dưỡng đến thai nhi và gây ra TCTT. Sự phát triển của thai nhi trong môi trường tử cung phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó bánh nhau đóng vai trò hết sức quan trọng. Dinh dưỡng và oxy từ bánh nhau cung cấp là cơ sở để thai nhi phát triển số lượng tế bào. Từ 16 tuần đến 32 tuần, số lượng tế bào được tăng sản một cách nhanh chóng. Sau tuần thai thứ 32, cân nặng thai nhi tăng lên chủ yếu do sự gia tăng số lượng và kích thước tế bào, cũng như tăng dự trữ chất béo và glycogen. Các thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm là kết cục của quá trình giảm số lượng tế bào, trong khi đó khởi phát muộn đến từ việc giảm kích thước tế bào [12].

1.4. CÁC NGUY CƠ CỦA THAI KỲ CÓ THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

Các nguy cơ đối với thai chậm tăng trưởng bao gồm các vấn đề liên quan đến thai nhi và các biến chứng sản khoa. Biến chứng nghiêm trọng nhất là thai tử lưu và nguy cơ này tương quan nghịch với bách phân vị (BPV) cân nặng của thai nhi [37]. Điều này càng rõ ràng hơn khi bệnh lý TCTT khởi phát trước 30 tuần sẽ tử lưu nhiều hơn so với sau thời điểm đó [80].

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chăm sóc sơ sinh, nhưng TCTT vẫn là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến gia tăng tỷ lệ tử vong sơ sinh và tỷ lệ mắc bệnh. Những trường hợp TCTT có bất thường kèm theo sẽ gia tăng tỷ lệ các kết cục chu sinh bất lợi, như cần được hỗ trợ hô hấp gấp 3 lần và thở máy gấp 10 lần so với các trường hợp không có bất thường [53]. Tình trạng thiếu oxy và dinh dưỡng khi thai bị TCTT có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến giai đoạn sơ sinh. Các biến chứng sớm có thể xảy ra bao gồm: chuyển đổi tuần hoàn tim - phổi gặp khó khăn, ngạt chu sinh, hít phân su hoặc tăng áp động mạch phổi (ĐMP) kéo dài. Thêm vào đó, các biến chứng khác có khả năng xảy ra ở giai đoạn sơ sinh như hạ thân nhiệt, hạ hoặc tăng đường huyết, vàng da, khó nuôi dưỡng, không dung nạp thức ăn, viêm ruột hoại tử, nhiễm trùng huyết khởi phát muộn, xuất huyết phổi [155].

1.5. DỰ BÁO SỚM THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

Đối với dự đoán TCTT, hiện tại chưa có xét nghiệm nào đủ khả năng cho kết quả dự báo ở mức mong muốn. Chính vì thế, sự áp dụng thường quy các mô hình dự báo TCTT vào thực hành nên được xem xét một cách thận trọng.

Một nghiên cứu tiền cứu gồm 4970 thai phụ để dự báo SGA bằng sự kết hợp giữa PAPP-A, beta HCG, huyết áp và Doppler động mạch tử cung của mẹ. Kết quả của nghiên cứu này đã cho thấy tỷ lệ phát hiện khoảng 73% cho SGA xuất hiện trước 34 tuần thai và giảm còn 32% cho SGA xuất hiện sau 34 tuần thai [49]. Một nghiên cứu thuần tập bao gồm 9150 thai phụ nhằm tìm kiếm mô hình dự báo TCTT dựa vào huyết áp 3 tháng đầu, chỉ số xung động mạch tử cung, PIGF và sFlt-1. Mô hình này có tỷ lệ phát hiện TCTT kèm theo mẹ bị tiền sản giật là 74%, và giảm xuống 62% đối với TCTT nhưng mẹ không bị tiền sản giật [50]. Trong nghiên cứu SCOPE, kết quả cho thấy nếu kết hợp các yếu tố nguy cơ lâm sàng, chỉ dấu sinh học lúc thai 15 tuần và kết quả siêu âm 20 tuần sẽ mang lại giá trị dự báo SGA chỉ ở mức trung bình. Trong đó giá trị dự đoán dương tính là 32% và giá trị dự đoán âm tính là 91% [113].

1.6. PHÁT HIỆN THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

Đánh giá sự phát triển của thai nhi bằng đo sinh trắc học thai nhi trong một lần siêu âm là tiêu chuẩn thực hành lâm sàng, mặc dù siêu âm thai nhi duy nhất một lần thì chỉ có thể xác định kích thước chứ không phải khảo sát sự tăng trưởng. Hiện nay, phương pháp chính xác nhất để xác định kích thước thai nhi là ước lượng cân nặng thai nhi. Vì mục đích này, các phép đo sinh trắc học của thai nhi thường được sử dụng và bao gồm: đường kính lưỡng đỉnh (BPD), chu vi đầu (HC), chu vi bụng (AC), và chiều dài xương đùi (FL). Sự kết hợp các chỉ số sinh trắc học sẽ cho TLTN ước tính của thai nhi. Nó có thể là những ước tính đơn giản và phù hợp lâm sàng để đánh giá sự tăng trưởng của thai nhi. Một số công thức khác nhau để ước tính TLTN từ các chỉ số sinh trắc học trên siêu âm thai đã được công bố. Tuy nhiên, công thức ước tính cân nặng thai nhi do Hadlock và cộng sự đề xuất vào năm 1985 vẫn là một phương pháp chính xác nhất [13, 77] và được sử dụng rộng rãi.

Cách tiếp cận sàng lọc TCTT được áp dụng phổ biến nhất là thông qua siêu âm vì nó cho phép đánh giá độ lệch của kích thước thai nhi so với một quần thể tham chiếu đã được xác định theo kinh nghiệm. Theo cách thức đó, SGA được định nghĩa là những thai nhi có TLTN ước tính dưới bách phân vị thứ 10 theo tuổi thai. Tuy nhiên, trái ngược với TCTT thì phần lớn SGA là những thai nhi có thể tạng nhỏ nhưng khỏe mạnh và không cần phải can thiệp. Cách tiếp cận này vẫn còn những hạn chế bởi trên thực tế lâm sàng, nó có thể bỏ qua những thai nhi bị suy giảm tăng trưởng và tăng nguy cơ kết cục thai kỳ

bất lợi nhưng AC và TLTN ước tính của nó vẫn trên BPV thứ 10. Do đó, các biện pháp bổ sung để xác định thai nhi không đạt được tiềm năng tăng trưởng là cần thiết để chẩn đoán TCTT. Đồng thời, trong thực hành lâm sàng thì định nghĩa TCTT thường dựa trên sự kết hợp của đo kích thước thai nhi phối hợp với các kết quả bất thường về Doppler của dòng máu. Tuy nhiên, SGA mức độ nặng cũng không có kết cục lâu dài thuận lợi, ngay cả khi nó không có các bất thường về chỉ dấu Doppler. Vì vậy, trong trường hợp không có dị tật bẩm sinh thai nhi, sự đồng thuận gần đây đã định nghĩa AC hoặc TLTN ước tính dưới BPV thứ 3 theo tuổi thai là những chỉ số sinh trắc học độc lập cho phép chẩn đoán TCTT [101].

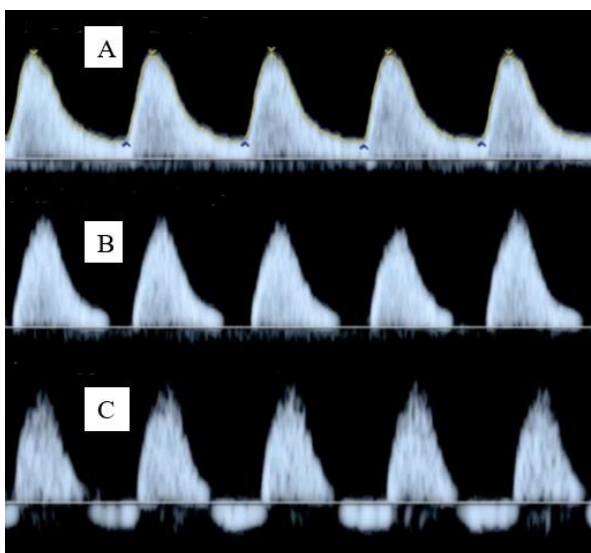
1.7. QUẢN LÝ THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

1.7.1 Quản lý thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm

Thử nghiệm TRUFFLE là nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng duy nhất chứng minh tính hiệu quả của sự chuẩn hóa đối với theo dõi TCTT và thời điểm sinh cho TCTT sớm. Trong nghiên cứu này, tất cả các tiêu chuẩn để sinh thai nhi an toàn bao gồm: mất hoặc đảo ngược sóng “a” của ống tĩnh mạch, khoảng biến đổi trong thời gian ngắn < 2,6 ms cho thai dưới 29 tuần và < 3,0 ms cho thai từ 29 đến 32 tuần, nhịp giảm tự phát trên biểu đồ ghi cơn go tử cung và nhịp tim thai (CTG), đảo ngược dòng chảy cuối thì tâm trương (REDF) ĐMR cho thai từ 30 đến 32 tuần, mất dòng chảy cuối thì tâm trương (AEDF) ĐMR cho thai giữa 32 và 34 tuần, hoặc chỉ số xung (PI) ĐMR > BPV thứ 95 sau tuổi thai 34 tuần [30]. Kết quả của nghiên cứu TRUFFLE cho thấy Doppler ống tĩnh mạch là thông số quan trọng nhất để dự đoán nguy cơ tử vong trong ngắn hạn đối với TCTT sớm. Mất hoặc đảo ngược sóng a của dòng máu trong ống tĩnh mạch có liên quan đến: tăng nguy cơ thai chết trong tử cung (40–70%), tình trạng nhiễm toan máu ở giai đoạn muộn mà không phụ thuộc vào tuổi thai khi sinh và sự xuất hiện các nhịp giảm xảy ra trước đó trên CTG. PI ống tĩnh mạch trên BPV 95 cũng có liên quan đến nguy cơ cao về các kết quả bất lợi, mặc dù mức độ nguy cơ của nó thấp hơn so với AEDF hoặc REDF. Tương tự, khoảng biến đổi trong thời gian ngắn bất thường trong trường hợp suy thai và có giá trị tương tự như những thay đổi muộn ở ống tĩnh mạch đối với dự đoán ngắn hạn về thai chết trong tử cung. Với những TCTT trong khoảng từ 26 đến 32 tuần, dự kiến quản lý thai kỳ có thể được chấp nhận trong trường hợp nếu chỉ có ống tĩnh mạch hoặc khoảng biến đổi trong thời gian ngắn bất thường. Sự xuất hiện nhịp giảm của tim thai một cách tự phát, lặp

đi lặp lại hoặc các chỉ định của mẹ là những khuyến nghị để khởi phát chuyển dạ sinh. Dấu hiệu này hoàn toàn độc lập với sự thoái biến của dòng máu trong ống tĩnh mạch và khoảng biến đổi trong thời gian ngắn trên CTG vi tính hóa. Dữ liệu tổng thể từ thử nghiệm TRUFFLE và các phân tích nhóm của nó đã cho thấy kết cục chu sinh tốt hơn nếu sử dụng tích hợp cả ống tĩnh mạch và khoảng biến đổi trong thời gian ngắn trên CTG vi tính hóa [66, 165].

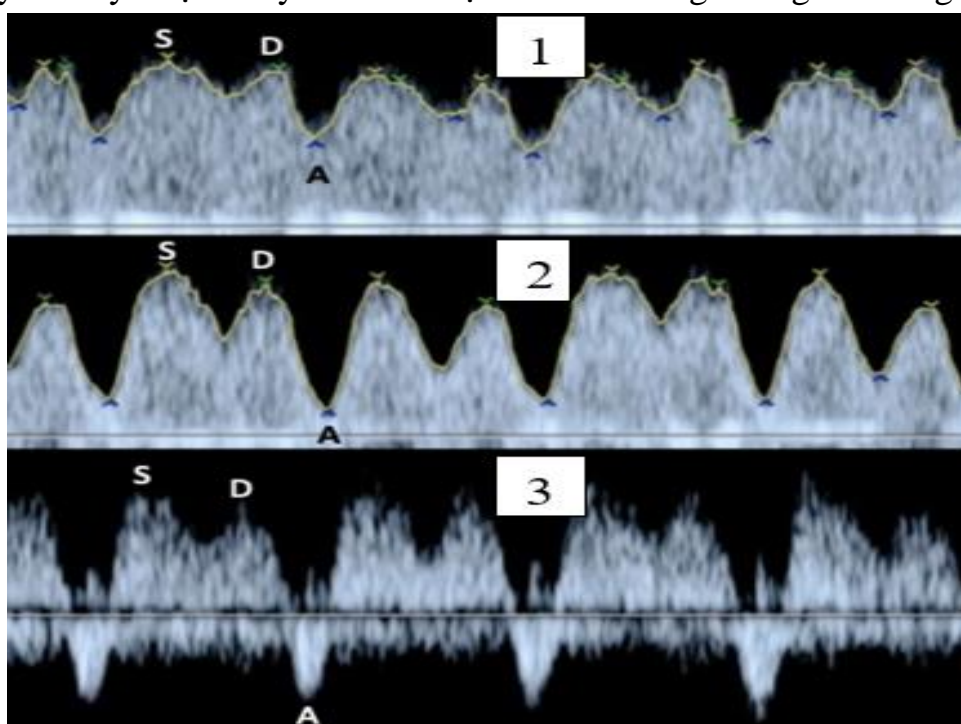
Theo quy trình của TRUFFLE, Doppler ĐMNG hoặc tỷ số não – bánh nhau không đóng vai trò trong quản lý TCTT sớm. Phân tích thứ cấp về bộ dữ liệu từ nhóm thuần tập của nghiên cứu TRUFFLE đã không thể chứng minh được bất kỳ tác động nào của PI ĐMNG được đo gần khi sinh. Đồng thời, nó cũng không tìm thấy các thay đổi nhờ vào PI ĐMNG đối với kết quả phát triển thần kinh của trẻ sơ sinh và trẻ 2 tuổi. Do vậy, các nhà khoa học đã kết luận rằng tuổi thai và cân nặng khi sinh vẫn là yếu tố quan trọng nhất để xác định khả năng sống sót của trẻ sơ sinh mà không có các cục bất lợi chu sinh và sơ sinh [165].



Hình 1.2. [117]: Sự tiến triển của bất thường Doppler dòng máu ở động mạch rốn. (A): Giảm dòng chảy cuối thì tâm trương. (B): mất dòng chảy cuối thì tâm trương. (C): đảo ngược dòng chảy cuối thì tâm trương.

Liên quan đến thời gian theo dõi, một phân tích thứ cấp từ nghiên cứu TRUFFLE đã chỉ ra rằng không thể dự đoán sự xuất hiện bất thường của khoảng biến đổi trong thời gian ngắn của nhịp tim thai hoặc sóng a để chỉ định sinh. Do vậy, khoảng biến đổi trong thời gian ngắn của nhịp tim thai nên được theo dõi ít nhất là một lần mỗi ngày đối với những TCTT nặng. Mặt khác, Doppler thai nhi có thể được đo 1-2 lần mỗi tuần hoặc vào những ngày sau đó trong trường hợp thai nhi bị nặng hơn [180].

Trong quy trình của TRUFFLE, sinh trắc đồ vật lý và CTG thường quy không đóng vai trò trong theo dõi TCTT sớm. Tương tự như vậy, việc đánh giá Doppler động mạch tử cung không được khuyến khích do thiếu dữ liệu chứng tỏ sự hữu ích của nó trong quản lý TCTT sớm. Hơn nữa, cũng không có dữ liệu liên quan đến quyết định quản lý TCTT theo hướng nội trú hay ngoại trú. Hầu hết các trường hợp TCTT đơn độc được theo dõi ngoại trú mặc dù theo dõi nội trú có thể được thực hiện theo các quyết định chủ quan trên lâm sàng. Mặt khác, khoảng 60% - 70% các trường hợp TCTT sớm có liên quan đến tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật nặng. Trong những trường hợp như vậy, nhập viện để quản lý thai kỳ được khuyến khích mặc dù thiếu bằng chứng lâm sàng [30].



Hình 1.3 [117]: Sự tiến triển của Doppler dòng máu qua ống động mạch từ bình thường đến bất thường, đặc trưng bởi sóng a (A).

(1): sóng a bình thường. (2): giảm sóng a. (3): đảo ngược sóng a

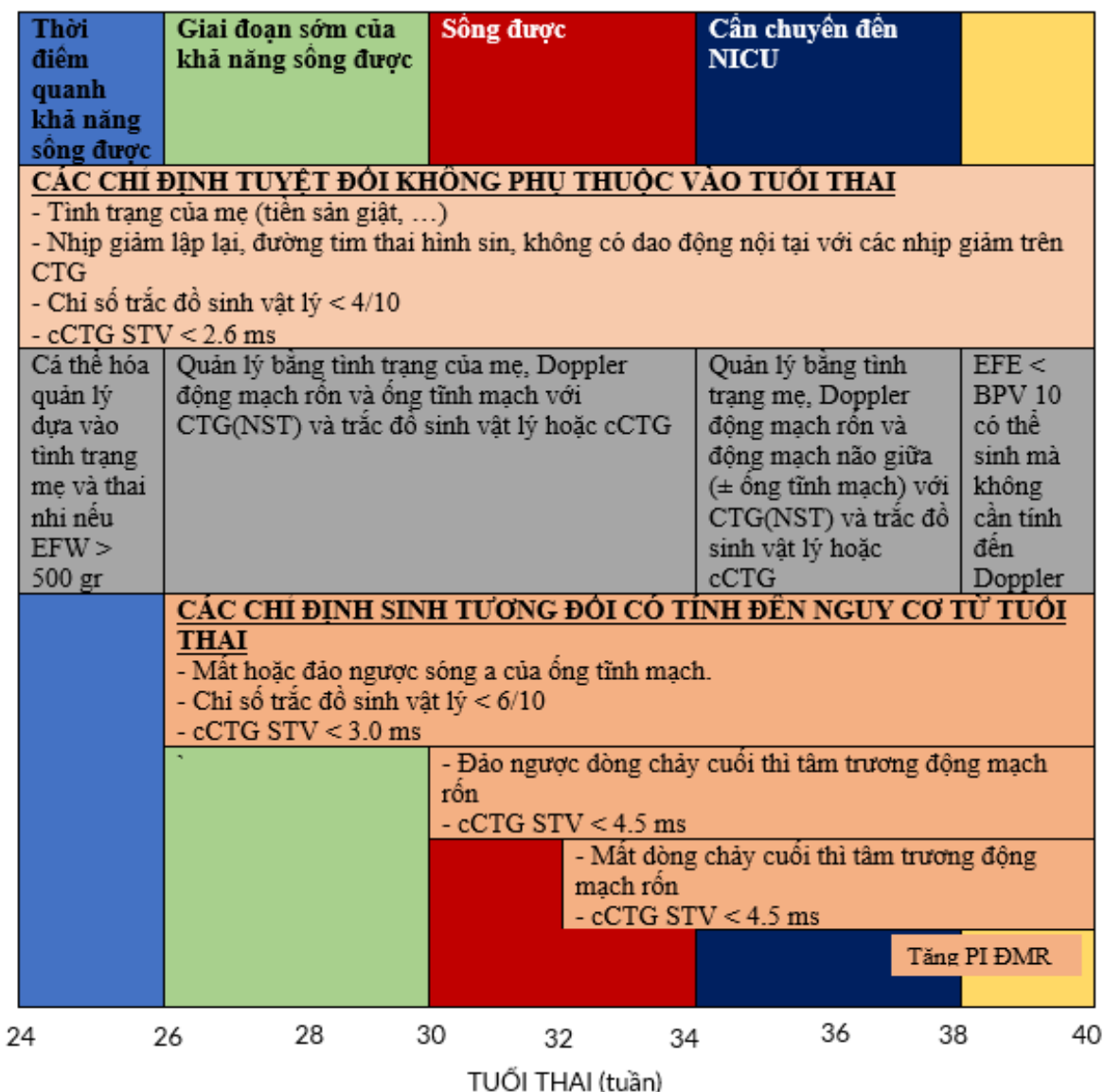
1.7.2 Quản lý thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn

Với tần suất tương đối cao, TCTT khởi phát muộn là nguyên nhân gây ra 50% trường hợp thai tử lưu. Đối với TCTT khởi phát sớm, đã có sự đồng thuận dựa trên các bằng chứng có liên quan đến quy trình để chẩn đoán, theo dõi và xác định thời điểm để sinh. Ngược lại, không có bất kỳ thử nghiệm tiến cứu ngẫu nhiên nào để có thể đưa ra những bằng chứng cho phương cách quản lý các TCTT khởi phát muộn.

Thử nghiệm PORTO đã chứng minh rằng TLTN ước tính dưới BPV 3th theo tuổi thai có liên quan đến các kết cục chu sinh bất lợi bất kể Doppler ĐMR hay thiếu ôi [174]. Do đó, TLTN ước tính dưới BPV 3th là một chỉ số đánh giá mức độ nghiêm trọng của chậm tăng trưởng thai nhi.

Đối với thai kỳ trên 32 tuần, thời điểm chỉ định sinh không còn dựa vào ống tĩnh mạch và khoảng biến đổi trong thời gian ngắn của nhịp tim thai mà phải căn cứ vào Doppler ĐMR. Chỉ định sinh nên được đặt ra nếu mất dòng chảy cuối thì tâm trương ĐMR từ 32 đến 34 tuần và nếu PI ĐMR > BPV 95th khi tuổi thai trên 34 tuần [101, 116, 163]. Vai trò trên lâm sàng của tỷ số não – bánh nhau trong quản lý TCTT muộn vẫn chưa được xác định vì chưa có bằng chứng để xác định tỷ số não – bánh nhau giảm bất thường là một cơ chế thích ứng hay các thương tổn đang thực sự diễn ra trong thai nhi [63, 115]. Các nghiên cứu cho thấy TCTT muộn với bất thường tỷ số não – bánh nhau có thể là các yếu tố nguy cơ đối với thai chết trong tử cung, can thiệp sản khoa cao hơn do suy thai trong chuyển dạ. Ngoài ra, trẻ sinh ra có tỷ lệ mắc bệnh ở giai đoạn sơ sinh và các kết quả bất lợi về phát triển thần kinh ở mức cao hơn [115]. Do đó, chỉ định sinh cho các TCTT muộn chỉ dựa trên sự bất thường tỷ số não – bánh nhau vẫn chưa rõ có mang lại lợi ích hay không [63].

CTG vi tính hóa cũng là một trong số các phương thức chính để theo dõi TCTT khởi phát muộn. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu để làm rõ giá trị điểm cắt của khoảng biến đổi trong thời gian ngắn của nhịp tim thai liên quan đến tình trạng nhiễm toan thai nhi để dẫn đến quyết định chỉ định sinh trước khi thai đủ tháng. Do đó, khi thai kỳ có các biểu hiện bất thường về tăng trưởng thì nên theo dõi Doppler và CTG vi tính hóa một cách chặt chẽ, với tần suất một lần đến hai lần mỗi tuần giữa tuổi thai từ 32 đến 37 tuần và chỉ định sinh khi thai 37 tuần. Hiện nay, nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng TRUFFLE 2 đã được tiến hành. Nó có khả năng cung cấp những hiểu biết sâu sắc hơn về vai trò thật sự của Doppler não trong quản lý TCTT khởi phát muộn. Thử nghiệm này sẽ làm rõ liệu chỉ định sinh dựa trên tỷ số não – bánh nhau bất thường có lợi cho sức khỏe trong ngắn hạn và dài hạn cho những TCTT khởi phát muộn hay không [34].



Hình 1.4 Phân bố các chỉ định sinh cho thai chậm tăng trưởng theo tuổi thai, cân nặng thai nhi ước tính bằng siêu âm, trắc đồ sinh vật lý, các dấu hiệu Doppler thai và CTG vi tính hóa [116]

1.7.3 Thời điểm sinh

Thời điểm sinh đối với TCTT được quyết định dựa trên tuổi thai, mức độ nặng của TCTT, các dấu hiệu xuất hiện trong quá trình theo dõi TCTT và các triệu chứng của người mẹ (Hình 1.1).

1.7.3.1. Các nguy cơ liên quan tuổi thai ở thai chậm tăng trưởng

Thai kỳ trong khoảng 24-28 tuần, nếu tuổi thai được kéo dài thêm mỗi ngày thì sẽ giảm bớt 2% tử vong sơ sinh. Tỷ lệ sống sót của những trường hợp này là dưới 50% và tỷ lệ sống mà không biến chứng cho những TCTT có tuổi thai đến 28 tuần cũng ở dưới mức 50% [27].

Từ 28 đến 30 tuần, tỷ lệ sống sót của trẻ sơ sinh tăng lên 0,7% nếu tuổi thai thêm một ngày. Sau 30 tuần, tỷ lệ sống sót của trẻ sơ sinh vượt quá 90% [158] và giảm đáng kể các biến chứng sơ sinh nghiêm trọng từ khoảng 35% ở tuần thứ 30 xuống dưới 10% ở tuần thứ 34 [116], cũng như giảm nguy cơ chậm phát triển thần kinh ở tuổi thai này. Trẻ có chậm tăng trưởng trong thai kỳ nếu sinh trước 30 tuần thì tỷ lệ phát triển thần kinh bất thường cao hơn gấp ba lần và tỷ lệ bại não tăng gấp tám lần. Từ thời điểm 34 đến 38 tuần tuổi thai, thai chậm tăng trưởng khi sinh ra có nhiều khả năng phải chuyển đến đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực, nhưng sẽ giảm được nguy cơ về các biến chứng sơ sinh nghiêm trọng. Đối với những trường hợp SGA nhưng vẫn chưa sinh ở thời điểm sau 38 tuần, nguy cơ thai chết lưu sẽ tăng lên gấp đôi sau mỗi tuần và sẽ chạm đến ngưỡng 60/10000 cho những thai kỳ kéo dài đến sau sinh dự đoán [173].

1.7.3.2. Chiến lược quản lý theo tuổi thai

Yêu cầu cân bằng về các nguy cơ của hai giai đoạn - thai nhi và trẻ sơ sinh - đã dẫn đến các chiến lược quản lý khác nhau dựa trên tuổi thai. Do vậy, mục tiêu của quản lý TCTT là chuyển từ tăng khả năng sống của trẻ sinh ra từ tuần thứ 26, đến cải thiện khả năng sống sau sinh cũng như giảm tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ sơ sinh và các vấn đề liên quan đến phát triển thần kinh bằng cách trì hoãn sinh đến khi thai 34-36 tuần. Sự gia tăng tỷ lệ thai tử lưu là một yếu tố dẫn đến quyết định nên chấm dứt thai kỳ khi thai đủ 36 tuần.

Thời điểm sinh đối với TCTT được xem xét dựa trên một số nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng. Thử nghiệm GRIT được tiến hành trên các thai nhi có sinh trắc học bất thường và Doppler ĐMR được thực hiện trong quá trình chờ đợi để hoàn thành liệu trình trưởng thành phổi bằng corticosteroid rồi chấm dứt thai kỳ ngay, so với chấm dứt thai kỳ chỉ dựa cảm giác không an tâm của bác sĩ điều trị trong quá trình điều trị bảo tồn [74]. Tuy nhiên, các tiêu chí để theo dõi và chỉ định chấm dứt thai kỳ không được nêu rõ. Nghiên cứu này đã chỉ ra rằng nếu không có các tiêu chí cụ thể thì kết cục chu sinh của 2 cách tiếp cận để quản lý thai chậm tăng trưởng như đã nêu sẽ không có sự khác biệt. Nếu chấm dứt thai kỳ muộn sẽ làm tăng nguy cơ thai chết lưu, trong khi đó sinh sớm sẽ dẫn đến các biến chứng nặng nề do thai non tháng, trong đó có tử vong sơ sinh hoặc tăng tỷ lệ chậm phát triển thần kinh.

Một thử nghiệm can thiệp ngẫu nhiên cho những trường hợp thai chậm tăng trưởng bất cân xứng (DIGITAT) đã được tiến hành. Những thai kỳ trong nghiên cứu này được khởi phát chuyển dạ hoặc chỉ theo dõi trong khoảng tuổi thai từ 36 đến 41 tuần [31]. Chỉ định được đưa ra dựa trên một số tiêu chuẩn về sinh trắc học thai nhi và không phụ thuộc vào Doppler ĐMR. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy việc chỉ định khởi phát chuyển dạ đã không ảnh hưởng đến các kết cục về sản khoa và sơ sinh, nhưng sinh trước 38 tuần đã dẫn tới tỷ lệ trẻ sơ sinh phải chuyển vào NICU cao hơn. Kết quả này đã chứng minh rằng vì nguy cơ đối với các biến chứng sơ sinh, chỉ định sinh nên được thực hiện khi tuổi thai đã đạt được 38 tuần. Nếu các thai kỳ chậm tăng trưởng vẫn tiếp diễn sau thời điểm đó, các chỉ định sinh vì thai chậm tăng trưởng có khả năng ngăn ngừa thai chết lưu. Trong các tình huống phải chỉ định sinh để giảm các biến chứng sơ sinh, nếu sinh trước thời điểm thai 30-32 tuần thì sẽ có nhiều nguy cơ hơn.

1.7.3.3 Các tiêu chuẩn tuyệt đối để chỉ định sinh đối với thai chậm tăng trưởng (không phụ thuộc vào tuổi thai)

Các tiêu chuẩn tuyệt đối để chỉ định sinh là những dấu hiệu có liên quan mật thiết với nguy cơ cao về sức khỏe của người mẹ hoặc thai nhi. Nó đòi hỏi bác sĩ phải chỉ định sinh mà không cần xem xét đến yếu tố tuổi thai (Hình 1.1) [116]. Chỉ số trắc đồ sinh vật lý trong 30 phút từ 0 đến 2 điểm, hoặc 4 điểm trong 60 phút sẽ phản ánh độ pH máu thai nhi dưới 7,20 và đòi hỏi phải có chỉ định sinh để tránh nguy cơ thai tử lưu. Tim thai có nhịp giảm lặp lại, nhịp tim thai hình sin, dao động nội tại kém kết hợp với nhịp giảm muộn lặp lại, hoặc nhịp tim chậm là các dấu hiệu dự báo thai nhi bị nhiễm toan và kết cục chu sinh bất lợi. Đây là những bất thường đòi hỏi phải đưa ra chỉ định sinh nếu như các dấu hiệu đó không biến mất.

1.7.3.4. Các tiêu chuẩn tương đối để chỉ định sinh đối với thai chậm tăng trưởng (có xem xét tuổi thai)

Thử nghiệm TRUFFLE đánh giá hai chiến lược theo dõi và các tiêu chuẩn đặc hiệu để chỉ định sinh đối với TCTT khởi phát sớm [100]. Các bệnh nhân được chọn lựa ngẫu nhiên theo một trong ba tiêu chuẩn đặc hiệu để chỉ định sinh: (1) bất thường CTG vi tính hóa; (2): bất thường ống tĩnh mạch mức độ nhẹ; (3) bất thường ống tĩnh mạch mức độ nặng với các dấu hiệu mất hoặc đảo ngược sóng a. Ngoài ra, các bất thường Doppler ĐMR được sử dụng làm tiêu chuẩn tương đối cho chỉ định sinh. Các tiêu chí được chọn dựa vào bằng chứng có

được từ một phân tích gộp được công bố gần đây cho thấy trong các thai kỳ TCTT chưa sinh, tỷ lệ thai chết lưu trong các trường hợp REDV động mạch rốn là 19%. Nó vượt quá tỷ lệ tử vong đối với trẻ sơ sinh được sinh từ 30 tuần trở đi. Trong khi đó, AEDV động mạch rốn sẽ dẫn đến nguy cơ thai chết lưu là 6,8%, và điều này hướng đến chỉ định sinh từ 32 tuần sẽ có lợi hơn vì tỷ lệ tử vong sơ sinh từ tuần thai thứ 33 sẽ thấp hơn số đó [39].

Nghiên cứu TRUFFLE đã chứng minh rằng việc quản lý TCTT bằng các quy chuẩn đã được xác định trước sẽ mang lại những kết cục tốt hơn cho tất cả TCTT. Việc chờ đợi mất hoặc đảo ngược sóng a của ống tĩnh mạch để xác định liệu chỉ định sinh ở thời điểm đó có mang lại những kết cục tốt đã dẫn đến tỷ lệ thai chết lưu tăng gấp 4 lần so với nhóm TCTT chỉ được theo dõi bằng CTG vi tính hóa và Doppler ĐMR. Ngoài ra, mất sóng a ở ống tĩnh mạch chỉ chiếm 10% trong tổng số mẫu nghiên cứu của thử nghiệm này. Do vậy, tần suất đưa ra quyết định sinh cho TCTT dựa trên nhịp tim thai bất thường đã nhấn mạnh đến tầm quan trọng của việc theo dõi bằng sự phối hợp của nhiều phương thức khác nhau [116].

Mặc dù trắc đồ sinh vật lý chưa được nghiên cứu ở các thử nghiệm can thiệp ngẫu nhiên đối với TCTT, nhưng nó là một công cụ đã được thiết lập để theo dõi tình trạng thai nhi khi đường biểu diễn nhịp tim thai không đáp ứng. Bất thường trắc đồ sinh vật lý ở TCTT sẽ dự báo bất thường pH máu ĐMR thai nhi với độ chính xác tương tự như CTG vi tính hóa. Vì vậy, nó là một yếu tố độc lập dẫn đến khởi phát chuyển dạ với tần suất tương đương với CTG vi tính hóa. Từ quý 2 thai kỳ, điểm số trắc đồ sinh vật lý tương quan hơn 90% với pH máu động mạch rốn. Điểm số trắc đồ sinh vật lý bình thường có khả năng dự báo pH > 7,25 với giá trị dự báo dương lên đến 100%. Có khoảng 30% - 70% TCTT có nhịp tim thai không đáp ứng và dấu hiệu Doppler không nghi ngờ bất thường, nhưng đánh giá sức khỏe thai nhi bằng trắc đồ sinh vật lý đã cho thấy điểm số bất thường trong khoảng 8%-27% và cần phải chấm dứt thai kỳ. Mặc dù các nghiên cứu chỉ ra chiến lược kết hợp giữa theo dõi nhịp tim thai với BPP có thể cải thiện được kết cục thai kỳ và tỷ lệ thai tử lưu trong khoảng 0%-4%, so với tỷ lệ thai lưu 8%-11% khi theo dõi thai chậm tăng trưởng bằng kinh nghiệm. Tuy nhiên, tình trạng sức khỏe của thai nhi trong tương lai không thể dự báo bằng trắc đồ sinh vật lý [28].

Các tiêu chuẩn để xác định thời điểm tối ưu cho chỉ định sinh đối với tuổi thai từ 32 tuần chưa được xác lập bởi các nghiên cứu ngẫu nhiên và mới chỉ dựa vào sự đồng thuận. Các chỉ định tương đối cho khởi phát sinh có thể được áp dụng với tuổi thai sớm hơn so với thường quy ở những cơ sở y tế có khả năng chăm sóc tốt trẻ sơ sinh có thai kỳ chậm tăng trưởng [116].

1.7.3.5 Phương pháp sinh và những xem xét trong chuyển dạ

Bệnh lý TCTT không phải là một chỉ định tuyệt đối để thực hiện mổ lấy thai, nhưng trong bối cảnh TCTT mức độ nặng và khả năng thành công sinh đường âm đạo ở mức thấp thì mổ lấy thai là sự lựa chọn hợp lý [116].

TCTT qua trung gian bánh nhau dường như ít có khả năng chịu đựng được các áp lực đến từ chuyển dạ và có nhiều nguy cơ phải mổ lấy thai cấp cứu trong chuyển dạ khi nhịp tim thai không đáp ứng. Do đó nên chỉ định mổ lấy thai cho các trường hợp có tiên lượng khởi phát chuyển dạ khó thành công. Bệnh cảnh để chỉ định mổ lấy thai tuyệt đối phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm: tuổi thai, mức độ thai chậm tăng trưởng, sự thay đổi Doppler, phối hợp tiền sản giật, số lần sinh, chỉ số Bishop và mong muốn của bệnh nhân.

Đối với các trường hợp TCTT khởi phát sớm, mục tiêu chính là kéo dài tuổi thai và kéo dài sự trưởng thành của thai nhi bằng các biện pháp quản lý dự kiến. Điều này được diễn ra dưới sự theo dõi chặt chẽ cho đến khi có những bằng chứng về thay đổi quan trọng đối với Doppler trong ĐMR (AEDV hoặc REDV), hoặc sự thoái biến của ống tĩnh mạch, hoặc bất thường nhịp tim thai. Do đó, tại thời điểm chỉ định sinh trong trường hợp TCTT khởi phát sớm mức độ nặng, thai nhi có thể đã bị thiếu oxy hoặc nhiễm toan. Trong trường hợp này khả năng thai nhi chịu được chuyển dạ sẽ ở mức thấp và tỷ lệ mổ lấy thai có thể lớn hơn 80% [141]. Ngoài ra, khởi phát chuyển dạ nói chung ít có khả năng thành công đối với thai non tháng [160]. Vì những lý do này, mổ lấy thai thường là lựa chọn ưu tiên khi chỉ định sinh cho các trường hợp TCTT khởi phát sớm mức độ nặng.

Ngược lại, trong các trường hợp TCTT khởi phát muộn thường không đến mức nặng và tình trạng thai bị thiếu oxy hoặc toan chuyển hóa dường như sẽ xuất hiện ở thời điểm có chuyển dạ. Nghiên cứu DIGITAT đã cho thấy tỷ lệ sinh đường âm đạo chiếm hơn 80% các thai kỳ SGA có Doppler ĐMR bình thường với tuổi thai trên 36 tuần [31]. Chính kết quả này đã gợi ý rằng những thai kỳ SGA đủ tháng với Doppler động mạch rốn bình thường có thể chịu được chuyển dạ, và TCTT khởi phát muộn nhưng không có thêm các yếu tố khác thêm vào thì khởi

phát chuyển dạ có thể được chỉ định. Một nghiên cứu thuần tập bao gồm 509 thai kỳ được khởi phát chuyển dạ vì SGA khởi phát muộn. Kết quả cho thấy mô hình dự báo về các kết cục thai kỳ bất lợi đã được thiết lập với giá trị dự báo dương tính là 36% và âm tính là 88% [65].

Cách tiếp cận tối ưu để làm cổ tử cung chín muồi trong các trường hợp TCTT được khởi phát chuyển dạ vẫn chưa rõ ràng. Nghiên cứu phân tích gộp bao gồm 12 thử nghiệm làm chín muồi cổ tử cung của các thai kỳ SGA hoặc TCTT đã cho thấy các phương pháp cơ học dường như có liên quan đến nguy cơ thấp về mô lấy thai và các biến chứng trong chuyển dạ khi so sánh với Dinoprostone, Misoprostol [60]. Ngoài ra, theo dõi nhịp tim thai liên tục được khuyến nghị trong suốt quá trình chuyển dạ. TCTT cũng nên sinh ở các cơ sở y tế có khả năng xử trí, chăm sóc sơ sinh phù hợp.

Sự đồng thuận tại hội thảo ở Amsterdam đã đưa ra khuyến nghị nên thực hiện đánh giá mô bệnh học cho các bánh nhau sau khi sinh ở các trường hợp TCTT. Các cơ chế khác nhau được tìm thấy trong rối loạn chức năng bánh nhau xảy ra ở nhóm TCTT bị tái lập ở những lần mang thai sau so với nhóm TCTT mới xuất hiện [104]. Do đó, khảo sát mô bệnh học bánh nhau với chất lượng cao sẽ giúp khẳng định tính chính xác của chẩn đoán và cung cấp những thông tin về khả năng tái lập TCTT trong những lần mang thai sau đó.

1.8. CÁC CAN THIỆP NỘI KHOA

1.8.1 Trưởng thành phổi bằng corticosteroid

Hiệu quả của corticosteroid trước sinh đối với TCTT đã được đặt ra bởi vì nồng độ cortisol nội sinh trong nhóm thai mắc bệnh lý này sẽ cao hơn so với nhóm thai tăng trưởng bình thường. Ngoài ra, sự tương tác giữa steroid ngoại sinh với TCTT vốn đã có các thay đổi đặc trưng riêng (về tim mạch, nội tiết tố, chuyển hóa) dẫn đến lo ngại sức khỏe thai nhi có thể xấu hơn. Các nghiên cứu đã chứng minh corticosteroid làm thay đổi Doppler ở TCTT do tăng dòng chảy tâm trương thoáng qua ở ĐMR và ĐMNG. Đó là kết quả của sự giãn mạch ngoại vi hoặc tăng cung lượng tim và tăng áp lực trong tuần hoàn thai nhi. Mặc dù vậy, các dữ liệu gần đây đã ủng hộ hiệu quả và độ an toàn của corticosteroid trước sinh [17]. Trưởng thành phổi thai nhi bằng corticosteroid được đặt ra khi thai nhi có nguy cơ sinh non. Sự tối ưu của phương pháp dự phòng này đạt được khi liệu trình điều trị được thực hiện trong khoảng 2-7 ngày trước sinh [17, 171].

Nếu điều trị trường thành phổi cho những trường hợp TCTT mức độ nặng và có những biểu hiện Doppler ở giai đoạn muộn thì cần điều trị nội trú để có thể theo dõi sát tình trạng thai nhi. Một điều quan trọng cần phải nhấn mạnh là các dấu hiệu Doppler trong ĐMR được cải thiện nhưng nó chỉ thoáng qua. Đó chỉ là kết quả đến từ sự giãn mạch của hệ động mạch thai nhi – bánh nhau và tăng cung lượng tim thai chứ không phải vì giảm kháng lực thật sự ở các mạch máu của bánh nhau. Ngoài ra, nếu không có sự cải thiện dòng chảy cuối thì tâm trương của ĐMR trong khi điều trị corticosteroid trước sinh thì đó là một chỉ dấu đáng chú ý, bởi vì nhóm TCTT này có nguy cơ cao về nhiễm toan hoặc tử vong [119].

1.8.2 Bảo vệ thần kinh thai nhi bằng Magnesium sulfate

Điều trị Magnesium sulfate cho các thai phụ có nguy cơ sinh non đã được chứng minh có vai trò bảo vệ thần kinh cho trẻ, bởi vì sẽ làm giảm bớt nguy cơ tử vong chu sinh, bại não và các rối loạn vận động thô [87]. Các cơ chế có liên quan đến những tác động có lợi của Magnesium sulfate bao gồm giảm nồng độ canxi ở trong tế bào, ổn định huyết áp và dòng máu trong não, ngăn chặn các tác động của các chất dẫn truyền làm kích thích thần kinh như glutamate, chống oxy hóa và kháng viêm. Tuy nhiên, hiện tại chưa có một quy trình tối ưu và rõ ràng cho liệu trình điều trị Magnesium sulfate để bảo vệ não. Đồng thời các liệu trình đang được dùng cũng có những thay đổi nếu xét trên các khía cạnh như khoảng thời gian chỉ định, giới hạn trên của tuổi thai, liều lượng, khoảng kéo dài điều trị, và sự cần thiết phải lập lại liệu trình [35].

Các dữ liệu ở trẻ sinh ra đủ tháng của thai kỳ chậm tăng trưởng có nồng độ Magnesium sulfate ở trong dây rốn cao hơn so với những trẻ có thai kỳ tăng trưởng bình thường. Về mặt lý thuyết, điều này dẫn đến nguy cơ có hại cho những thai chậm tăng trưởng. Tuy nhiên, theo khuyến nghị của FIGO thì việc ngoại suy hiệu quả của Magnesium sulfate với các phân nhóm đặc thù của thai kỳ là hợp lý, trong đó bao gồm cả các biến chứng thai kỳ do thai chậm tăng trưởng phối hợp sinh non. Trong bối cảnh thai chậm tăng trưởng là một yếu tố độc lập có tăng nguy cơ bại não, Magnesium Sulfate là một chỉ định nên được thực hiện cho đến thời điểm hiện tại [116].

1.8.3 Các hướng thử nghiệm điều trị đang được nghiên cứu

Một số thử nghiệm đang được tiến hành để khảo sát khả năng cải thiện cho sự thiếu hụt tưới máu giữa tử cung và nhau thai. Tuy nhiên, hiện tại chưa có phương pháp can thiệp nào chứng minh có hiệu quả cho các trường hợp thai chậm tăng trưởng. Đồng thời tất cả các thăm dò này chỉ nên được thực hiện

trong một môi trường nghiên cứu đã đáp ứng đầy đủ các quy chuẩn. Một trong những thành phần có thể làm thay đổi nitric oxide có sẵn trong cơ thể để làm giãn mạch, đó là các chất ức chế Phosphodiesterase type-5 (như Sildenafil citrate). Về mặt lý thuyết thì nó có thể giúp cải thiện Doppler trong ĐMR và ĐMNG [169]. Tuy nhiên trong thử nghiệm STRIDER bao gồm 135 TCTT khởi phát sớm mức độ nặng cho thấy Sildenafil đã không kéo dài thai kỳ hoặc cải thiện các kết cục thai kỳ [157]. Ngoài ra, một nghiên cứu ngẫu nhiên tương tự gần đây đã bị kết thúc sớm so với dự định do thiếu các bằng chứng về lợi ích, cũng như những lo ngại rằng Sildenafil có thể gây tăng áp phổi ở trẻ sơ sinh [136].

Một phương pháp tiếp cận khác nhắm vào mục tiêu điều trị là tuần hoàn tử cung – bánh nhau bằng liệu pháp gen, trong đó sử dụng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu của mẹ để cải thiện tình trạng giãn mạch cục bộ và tân sinh mạch [73]. Trên lâm sàng, việc chuyển vector vào động mạch tử cung có thể được thực hiện nhờ vào kỹ thuật can thiệp bằng điện quang. Hướng tiếp cận điều trị này đang được tiến hành trong thử nghiệm EVERREST.

Trong thực hành invitro, các thuốc ức chế bơm proton đã cho thấy có khả năng làm giảm sFlt-1 và endoglin hòa tan, cũng như cải thiện các dấu hiệu của rối loạn chức năng nội mô. Tuy nhiên, trong một thử nghiệm bao gồm 120 thai kỳ non tháng và tiền sản giật, esomeprazole đã không cải thiện được kết cục thai kỳ [43].

Pravastatin có tác dụng kháng viêm, chống oxy hóa và các đặc tính trong tiền tân sinh mạch. Tuy vậy, trong thử nghiệm (StAmP) ngẫu nhiên có đối chứng bao gồm 62 thai kỳ bị tiền sản giật khởi phát sớm được uống 40 mg Pravastatin mỗi ngày, kết quả cho thấy Pravastatin không làm giảm thấp nồng độ sFlt-1 hoặc kéo dài thai kỳ có ý nghĩa khi so sánh với giả dược [18]. Những phương pháp điều trị mới có tiềm năng như đưa các hạt nano và microRNA vào cục bộ nội mạc của động mạch tử cung hoặc nguyên bào nuôi để cải thiện dòng máu của tử cung và chức năng nhau thai cũng đang được nghiên cứu [73].

1.9. ĐẶC ĐIỂM CỦA TIM VÀ PHỔI Ở THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

1.9.1 Đặc điểm của hệ tuần hoàn thai nhi

Ở người trưởng thành, máu từ tâm thất trái được đưa vào hệ tuần hoàn hệ thống rồi đổ về phần tim bên phải. Sau đó, máu được lưu thông qua phổi để tái tạo oxy. Tuy nhiên, mô hình tuần hoàn này không phù hợp với thai nhi bởi vì quá trình làm giàu oxy cho máu thai nhi xảy ra ở bánh nhau. Vì vậy, sự lưu thông máu ở thai nhi diễn ra trên hai hệ tuần hoàn song song. Cơ chế này được

tiến triển thuận lợi nhờ vào các cấu trúc giải phẫu có vai trò cầu nối giữa các mạch máu. Đồng thời, các cấu trúc đặc biệt này sẽ đóng lại nhanh chóng sau khi thai được sinh ra. Đó cũng là thời điểm mà tuần hoàn thai nhi hoàn toàn độc lập với tuần hoàn mẹ.

Máu sau khi được oxy ở bánh nhau sẽ qua tĩnh mạch rốn để vào cơ thể thai nhi. Trong điều kiện sinh lý bình thường, khoảng 50% lưu lượng máu từ tĩnh mạch rốn sẽ đổ trực tiếp vào tĩnh mạch chủ dưới thông qua ống tĩnh mạch, phần còn lại sẽ được phân bố đến nhu mô gan của thai nhi. Máu từ tĩnh mạch chủ dưới đổ vào nhĩ phải và khoảng 40% trong tổng lưu lượng đó sẽ được chuyển đến tâm nhĩ trái qua lỗ bầu dục. Phần lớn máu đi qua lỗ bầu dục tương ứng với dòng máu đã được bão hòa oxy tốt vì nó có nguồn gốc từ ống tĩnh mạch. Tại nhĩ trái, lượng máu này sẽ trộn lẫn với một ít lưu lượng máu từ các tĩnh mạch phổi rồi chuyển đến thất trái và phân bố cho các mạch vành cũng như cung cấp máu cho phần đầu, cổ và các chi trên [132].

Khoảng 60% lượng máu còn lại ở tĩnh mạch chủ dưới, tương ứng với phần máu có ít oxy vì có nguồn gốc từ phần dưới của thai nhi, sẽ kết hợp với lượng máu từ tĩnh mạch chủ trên để đổ về tâm nhĩ phải rồi chuyển xuống thất phải. Sau đó, một phần nhỏ trong lưu lượng này sẽ được chuyển đến tuần hoàn phổi. Phần còn lại sẽ được đưa vào động mạch chủ xuống qua ống động mạch, để cung cấp máu cho các cơ quan như: ruột, thận, phần dưới cơ thể cũng như tuần hoàn dây rốn [132].

Như vậy, máu để cung cấp cho phần dưới cơ thể thai nhi được tổng xuất từ cả thất phải và thất trái, trong khi đó phần trên cơ thể chỉ nhận máu có nguồn gốc từ thất trái. Lượng máu từ nhĩ phải qua lỗ bầu dục để đến nhĩ trái đóng vai trò then chốt dẫn đến độ bão hòa oxy có trong máu ở động mạch chủ lên cao hơn 5% - 10% so với động mạch chủ xuống [132].

1.9.2 Đặc điểm tim thai của thai chậm tăng trưởng

1.9.2.1 Những thay đổi về sinh lý bệnh ở tim thai của thai chậm tăng trưởng

Sự thích ứng của tim thai với các tác nhân gây hại dẫn đến các biểu hiện như tăng khối lượng, giãn cơ tim. Tái cấu trúc tim thai có thể ảnh hưởng đến toàn bộ quả tim hoặc chỉ ảnh hưởng đến từng phần riêng biệt như tâm thất, tâm nhĩ. Tuy nhiên, sự tái cấu trúc tim thai thường nổi bật hơn ở phía bên phải, điều này có thể do tim bên phải chiếm ưu thế trước khi sinh cũng như tính nhạy cảm cao hơn đối với tình trạng tăng áp lực quá mức của tâm thất phải so với tâm thất trái.

Khi thai bị chậm tăng trưởng, tình trạng thiếu oxy cục bộ là nguyên nhân dẫn đến tổn thương trực tiếp cơ tim, gây ra hiện tượng phù nề khu trú hoặc toàn bộ tim thai. Đồng thời các biểu hiện khác cũng được quan sát thấy như viêm, rối loạn sợi, xơ hóa hoặc mất tế bào. Các thương tổn này sẽ được bù đắp bằng phì đại cơ tim để bù trừ cho mất tế bào và giảm khả năng co bóp nội tại. Bất thường tại bánh nhau dẫn đến tăng kháng lực trong các mạch máu gây ra tăng hậu gánh trong tuần hoàn thai nhi. Cơ chế thích ứng tại tim thai đối với sự tăng áp lực quá mức được kích hoạt. Tim sẽ chuyển đổi hình dạng ban đầu thành hình cầu để có thể chịu được áp lực tốt hơn, tăng thêm lực co bóp nhờ vào hiện tượng cơ tim phì đại và giảm đường kính trong của buồng tim.

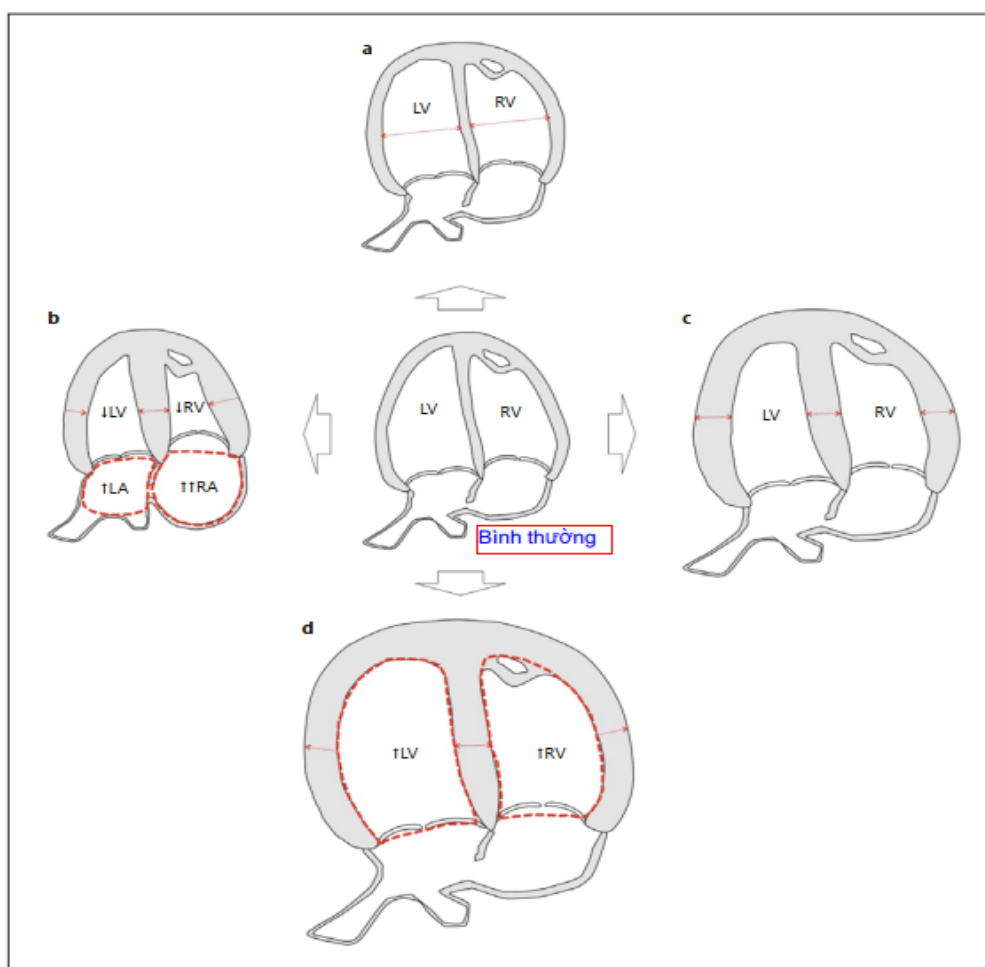
Một yếu tố khác đóng góp vào cơ chế bệnh sinh dẫn đến tái cấu trúc tim thai là do quá tải thể tích tuần hoàn. Trong nghiên cứu của Kiserud và cộng sự, kết quả cho thấy các thai chậm tăng trưởng có dòng máu phân bố cho gan từ tĩnh mạch rốn ít hơn so với bình thường, phần lưu lượng máu còn lại được chuyển vào ống tĩnh mạch [95]. Máu từ ống tĩnh mạch đổ trực tiếp vào nhĩ phải nên thể tích máu trong mỗi nhát bóp của tim tăng lên rất nhiều khi thai chậm tăng trưởng. Sự quá tải thể tích tạo ra những đáp ứng tự nhiên của tim thai như tăng kích thước các chiều của tim để tăng thể tích máu cho mỗi nhát bóp, và kết quả là tim bị giãn.

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để làm sáng tỏ về khả năng rối loạn chuyển hóa của tế bào cơ tim khi thai bị chậm tăng trưởng. Nếu có tình trạng suy bánh nhau, về mặt lý thuyết thì tim thai cũng phải thích ứng với giảm nguồn cung cấp glucose bằng cách sản xuất ATP từ quá trình đường phân và oxy hóa lactate. Mặc dù vậy, sự tiêu thụ glucose của tế bào cơ tim thai nhi vẫn không thay đổi khi thai chậm tăng trưởng, bởi vì các thụ thể GLUT4 đã tăng lên ngay trong tim nhằm gia tăng vận chuyển insulin vào trong các tế bào để duy trì tiêu thụ glucose. Do đó, tính sẵn có của glucose để tim sử dụng không được xem là yếu tố đầu tiên ảnh hưởng đến tim thai [110].

Tóm lại, sự tái cấu trúc về hình thái tim thai TCTT là kết quả của sự phát triển, biệt hóa tế bào cơ tim và sự chết tế bào được lập trình theo hướng bất lợi. Những bất thường này đã được minh chứng trên nghiên cứu thực nghiệm ở động vật có thai kỳ chậm tăng trưởng, với các biểu hiện như thiếu hụt vĩnh viễn số lượng tế bào cơ tim và chứng phì đại cơ tim bù trừ [112]. Tuy nhiên, sự tái cấu trúc tim thai và tim người trưởng thành có sự khác biệt. Trong đó, tim thai có những biến đổi về hình dạng và cấu trúc vi mô một cách linh hoạt nhưng điều này lại rất hạn chế ở người trưởng thành. Ngoài ra, một số tổn thương ở tim thai sẽ biến mất sau khi sinh bởi vì sự tối ưu hóa của tim thai các tình trạng đặc biệt của thai nhi có thể không lý tưởng cho giai đoạn sau sinh [48].

1.9.2.2 Các đặc điểm ở tim của thai chậm tăng trưởng

Tăng chỉ số hiệu suất cơ tim được tìm thấy từ tuần thai thứ 24 ở những trường hợp TCTT khởi phát sớm. Tuy nhiên, điều này không thể hiện sự cải thiện về hiệu suất cơ tim mà do thời gian thư giãn tâm thu bị kéo. Rối loạn chức năng tim thai cũng tăng lên từ tuổi thai 35 tuần ở những trường hợp TCTT khởi phát muộn với các biểu hiện như tim lớn và chuyển dạng hình cầu nhiều hơn. Đồng thời các chỉ số về rối loạn chức năng tim cũng xuất hiện, trong đó bao gồm bất thường của giai đoạn tâm thu thư giãn [137]. Những thay đổi được ghi nhận trên thực hành lâm sàng nhờ vào siêu âm tim và Doppler.



Hình 1.5 [48]: Sơ đồ minh họa các kiểu hình tái cấu trúc của tim thai.

(a) Hình cầu ở thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn mức độ nhẹ. (b) phì đại cơ tim và giãn tâm nhĩ ở thai thụ tinh bằng hỗ trợ sinh sản. (c) phì đại cơ tim và tim lớn ở thai nhi có mẹ bị nhiễm HIV và uống thuốc kháng virus. (d) phì đại cơ tim, giãn tâm thất, và tim lớn ở thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm mức độ nặng (LV: tâm thất trái; RV: tâm thất phải; LA: tâm nhĩ trái; RA: tâm nhĩ phải)

1.9.3 Đặc điểm phổi thai của thai chậm tăng trưởng

1.9.3.1 Những thay đổi về sinh lý bệnh và biểu hiện Doppler dòng máu của phổi ở thai chậm tăng trưởng

Các nghiên cứu thuần tập về TCTT ở người và các nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật cho thấy TCTT có thể dẫn đến sự phát triển của phổi bị biến đổi. Nó bao gồm những thay đổi tinh tế về cấu trúc và/hoặc sinh hóa. Thêm vào đó, thời gian và mức độ nghiêm trọng của sự bù trừ cho tình trạng thiếu oxy vì thai chậm tăng trưởng sẽ có những tác động lên hệ hô hấp.

Trong các nghiên cứu trên động vật, sự tổn thương nhau thai hoặc thiếu oxy khởi phát sớm làm trung gian cho một kết quả bất lợi rõ rệt hơn. Tình trạng thiếu oxy mãn tính ở thai cừu chậm tăng trưởng đã khởi phát các phản ứng để phổi đang phát triển có sự thích nghi. Nó bao gồm sự tăng lên của các gen điều chỉnh tín hiệu thiếu oxy, tái hấp thu chất lỏng ở phổi và sự trưởng thành của chất hoạt động bề mặt [114]. Tình trạng thiếu oxy kéo dài trên 2 tuần cũng làm gián đoạn quá trình phế nang hóa, làm giảm số lượng phế nang thông qua việc giảm vách ngăn.

Suy bán nhau thai khởi phát muộn và chậm tăng trưởng được khởi phát trong một nghiên cứu trên thai cừu để kiểm tra hình thái phổi của cừu sinh non tháng và sinh đủ tháng. Những con cừu đủ tháng có cấu trúc phổi đơn giản kèm theo giảm bớt sự phong phú của mào thứ cấp và tăng lắng đọng elastin [70]. Không có sự khác biệt về cấu trúc phổi giữa những cừu con chậm tăng trưởng sinh non được hỗ trợ thở máy trong 2 giờ sau sinh với những cừu con có tăng trưởng bình thường. Đồng thời, chúng cũng không có sự khác biệt về tỷ lệ mô phổi để thông khí hoặc mật độ đỉnh mào vách ngăn. Tuy nhiên, tổn thương mô phổi sớm được xác định bằng chỉ dấu *cyr61* tăng lên đáng kể ở cừu có thai kỳ chậm tăng trưởng. Những phát hiện này cho thấy có sự khác biệt rõ ràng về cấu trúc phổi ở giai đoạn thơ ấu của các cá thể bị chậm tăng trưởng trong tử cung.

Thời điểm khởi phát và thời gian suy bán nhau là các yếu tố có tác động dẫn đến rối loạn chức năng phổi. Trong đó, sự phát triển cấu trúc phổi bị thay đổi phụ thuộc nhiều hơn vào thời điểm bị thương tổn so với mức độ nặng của thai chậm tăng trưởng [110]. Ngoài ra, trong TCTT khởi phát sớm, mức độ nghiêm trọng của tình trạng thiếu oxy ở thai nhi có mối tương quan nghịch với sự sản xuất chất hoạt động bề mặt ở phổi. Tuy nhiên, sự tương quan này không xảy ra trong TCTT khởi phát muộn.

Tình trạng thiếu oxy kéo dài dẫn đến phản ứng thích nghi của thai nhi đối với việc phân phối lại cung lượng tim. Các nghiên cứu trên cộng hưởng từ đã cho thấy ở giai đoạn cuối thai kỳ, thai chậm tăng trưởng có liên quan đến tăng lưu lượng máu đến tĩnh mạch chủ trên và do đó làm giảm lưu lượng ĐMP. Phản ứng huyết động này được đóng góp bởi sự dày lên và giảm xung động của thành mạch máu phổi, kèm theo gia tăng sức cản của mạch máu phổi [154]. Điều này dẫn đến tăng chỉ số xung của động mạch phổi khi thai chậm tăng trưởng.

Tăng sức cản mạch máu phổi cũng làm giảm hồi lưu ở các tĩnh mạch phổi đổ về tim trái và tăng hậu gánh đối với thất phải. Do đó, sự kết hợp của cung lượng tâm thất vẫn được duy trì. Tuy nhiên, điều này dẫn đến Doppler tĩnh mạch phổi bất thường, với biểu hiện tăng chỉ số xung ở tĩnh mạch phổi. Sau sinh, TCTT không làm thay đổi lưu lượng máu phổi trong quá trình chuyển đổi sang cuộc sống ngoài tử cung, nhưng cung lượng thất trái thấp hơn. Do đó, sự thích ứng huyết động của thai nhi đối với tình trạng thiếu oxy mãn tính cũng có ý nghĩa quan trọng đối với sự phát triển mạch máu phổi. Đồng thời, những tác động của thai chậm tăng trưởng đến cấu trúc và chức năng phổi vẫn còn tiếp tục kéo dài đến giai đoạn sau sinh [110].

Một số nghiên cứu đã khảo sát chuyển động thở của thai chậm tăng trưởng để so sánh với thai phát triển bình thường. Chuyển động thở của thai nhi là một thành phần quan trọng đối với sự phát triển bình thường của phổi, vì chúng tạo ra một kích thích kéo dài cho sự phát triển phổi trong suốt thai kỳ. Ở cừu chậm tăng trưởng, chuyển động thở của thai giảm đáng kể vào cuối thai kỳ được quan sát thấy mặc dù không phải tất cả các mô hình thực nghiệm về tình trạng suy bánh nhau thai đều cho thấy những thay đổi như vậy [142]. Giảm chuyển động thở là một phản ứng sinh lý của thai nhằm đáp ứng đối với tình trạng suy bánh nhau thai bởi vì nó sẽ giúp cho thai giảm tốc độ trao đổi chất. Từ đó, thai bảo tồn oxy cho các bộ phận quan trọng nhưng điều này lại liên quan đến sự gián đoạn của quá trình phế nang hóa.

Trong các trường hợp thai chậm tăng trưởng, các tế bào phế nang phổi bị giảm tăng trưởng, xâm nhập và phân nhánh. Đây là các thành tố quan trọng quyết định sự phát triển phổi của thai được diễn ra bình thường. Sự phát triển phổi bị thiếu hụt sau khi nhau thai bị thương tổn không chỉ giới hạn ở hình thái phế nang phổi và còn biểu hiện ở hệ mạch máu của phổi. Các nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa kém phát triển phế nang và sự hình thành mạch máu phổi bị hạn chế. Trong các thực nghiệm in vivo, những cá thể có giai đoạn thai kỳ bị chậm tăng trưởng sẽ biểu hiện giảm phân bố mạch máu phổi, cùng với

giảm phế nang hóa phổi [134]. Bất thường về phát triển mạch máu phổi ở thai chậm tăng trưởng có khả năng là một cơ chế chính làm tăng nguy cơ mắc bệnh loạn sản phế quản phổi và các bệnh lý ở hệ hô hấp [134].

1.9.2.2 Các đặc điểm của phổi thai chậm tăng trưởng

Các biến chứng ở phổi do thai chậm tăng trưởng gây ra vẫn chưa đồng nhất trong sự mô tả, điều này có thể xuất phát từ sự khác biệt giữa các cá thể bị chậm tăng trưởng trong tử cung do các nguyên nhân gây bệnh khác nhau. Tuy nhiên, các bằng chứng rõ ràng từ nhiều nghiên cứu đã cho thấy tình trạng thiếu oxy mãn tính có liên quan đến sự gián đoạn của quá trình phát triển phổi ở thai chậm tăng trưởng. Đồng thời những thương tổn hệ hô hấp cũng dễ xảy ra ở giai đoạn sau sinh.

Khi so sánh ở giai đoạn sau sinh với các thai nhi tăng trưởng tốt, những trường hợp chậm tăng trưởng và sinh non tăng thêm 45% khả năng mắc bệnh về loạn sản phế quản phổi hoặc tử vong vì các biến chứng từ hô hấp. Thêm vào đó, những thai chậm tăng trưởng và sinh đủ tháng vẫn có các kết cục về hô hấp kém hơn. Vì vậy, trẻ sơ sinh có chậm tăng trưởng trong thai kỳ sẽ tăng đáng kể thời gian điều trị tại NICU, cần sự hỗ trợ thở máy nhiều hơn, tỷ lệ về tăng áp phổi, hội chứng suy hô hấp và loạn sản phế quản phổi cũng tăng lên [154]. Ngoài ra, suy yếu chức năng phổi có thể kéo dài từ giai đoạn thiếu nhi đến tuổi trưởng thành.

1.10. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ VỀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC CHỈ SỐ DOPPLER CỦA HỆ TUẦN HOÀN PHỔI THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG VỚI KẾT CỤC THAI KỲ

1.10.1 Động mạch phổi

Nghiên cứu của Sun L. và cộng sự đã khảo sát dòng chảy trong ĐMP chính, tĩnh mạch rốn, ĐMR, ĐMNG trong thai chậm tăng trưởng và thai tăng trưởng bình thường [167]. Nghiên cứu này đã chứng minh có mối tương quan giữa oxy trong máu thai nhi khi vừa sinh ra với dòng chảy trong ĐMP thai nhi ở những thai chậm tăng trưởng ở giai đoạn muộn. Giảm lưu lượng và thay đổi các hình dạng sóng của vận tốc dòng chảy ở các nhánh của ĐMP có thể là các dấu hiệu sớm của thai suy. Thêm vào đó, nó xảy ra trước khi có sự thay đổi chỉ số xung của ĐMNG.

Nghiên cứu tiên cứu của Hosseinzadeh R. và cộng sự thực hiện trên 60 thai kỳ, trong đó thai chậm tăng trưởng kèm theo bất thường tuần hoàn thai – nhau. Chỉ số xung của ĐMP ở nhóm thai chậm tăng trưởng cao hơn so với

nhóm thai phát triển bình thường. Đối với nhóm thai chậm tăng trưởng, chỉ số xung ĐMP trên BPV thứ 95 có liên quan với trẻ sơ sinh cần được điều trị tại NICU do gặp phải các vấn đề về hô hấp. Ngoài ra, 100% trẻ sơ sinh trong nhóm này đều cần liệu pháp oxy. Siêu âm Doppler ĐMP có thể đưa ra những dự báo cần thiết để giảm tỷ lệ tử vong và mắc bệnh ở những trẻ sơ sinh có thai kỳ chậm tăng trưởng [86].

1.10.2 Tĩnh mạch phổi

Nghiên cứu về trở kháng của TMP được thực hiện bởi Bravo-Valenzuela và cộng sự. Nghiên cứu này được thực hiện trên 3 nhóm khác nhau, bao gồm: thai chậm tăng trưởng (nhóm 1), thai tăng trưởng bình thường nhưng mẹ bị tăng huyết áp (nhóm 2) và thai phụ khỏe mạnh có thai nhi tăng trưởng bình thường (nhóm 3). Các chỉ số xung của TMP và ống động mạch được khảo sát bằng siêu âm Doppler tim thai. Siêu âm sản khoa để đánh giá sinh trắc học thai nhi và Doppler để đánh giá chỉ số xung của động mạch tử cung, ĐMR và ĐMNG. Nghiên cứu đã cho thấy chỉ số xung TMP ở những thai chậm tăng trưởng cao hơn ở những thai tăng trưởng bình thường có mẹ khỏe mạnh hoặc mẹ bị tăng huyết áp. Chỉ số xung TMP ở thai chậm tăng trưởng cao hơn phản ánh sự giảm giãn nở của thất trái và sự thay đổi hoạt động của nhĩ trái. Bởi vì thất trái rối loạn chức năng trước thất phải, nghiên cứu này đề nghị chỉ số xung của TMP được sử dụng như một thông số siêu âm tim để đánh giá chức năng tâm trương trong thai chậm tăng trưởng [33].

Nghiên cứu của Lee và Cho trên 129 thai kỳ để xác định giá trị tiên lượng của chỉ số xung TMP đối với thai nhỏ so tuổi thai. Kết quả nghiên cứu cho thấy tại điểm cắt 1,13; chỉ số xung TMP có giá trị tiên đoán thai nhỏ so tuổi thai với độ nhạy 70,27% và độ đặc hiệu 92,3%, giá trị dự báo dương 78,79% và giá trị dự báo âm 88,54%. Thêm vào đó, diện tích dưới đường cong ROC của chỉ số xung TMP đối với dự đoán thai nhỏ so tuổi thai không có sự khác biệt với chỉ số BPV của trọng lượng ước tính thai nhi. Do đó, các tác giả đã đề xuất rằng chỉ số xung TMP là một tham số có thể sử dụng để dự báo thai nhỏ so tuổi thai [99].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: các thai kỳ đơn thai, thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng

- Thời gian nghiên cứu: bắt đầu từ tháng 6 năm 2017 đến tháng 12 năm 2021

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

2.1.2.1 Tiêu chuẩn chung của 02 nhóm (nhóm thai chậm tăng trưởng và nhóm thai tăng trưởng bình thường):

- Tuổi thai từ 28 tuần đến 40 tuần. Xác định tuổi thai dựa vào kết quả khám thai và siêu âm từ trong khoảng 8 tuần - 10 tuần nếu thụ thai tự nhiên. Các trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm thì tuổi thai được dựa trên ngày chuyển phôi kết hợp với tuổi của phôi được chuyển.

- Thai nhi không có bất thường hình thái.

- Ước tính trọng lượng thai nhi bằng siêu âm theo công thức Hadlock – 4.

- Những thai nhi có kết quả siêu âm 2 chiều và siêu âm Doppler xung trong vòng 48 giờ trước khi sinh.

- Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu, cho phép thu thập số liệu từ thai kỳ của họ.

2.1.2.2 Tiêu chuẩn riêng của nhóm thai chậm tăng trưởng (nhóm bệnh):

Nhóm thai chậm tăng trưởng (nhóm bệnh), thỏa mãn thêm tất cả các điều kiện sau:

- Trọng lượng thai nhi ước tính trên siêu âm dưới BPV 3th; hoặc TLTN ước tính trên siêu âm từ BPV 3th đến dưới BPV 10th kèm theo chỉ số xung ĐMR trên BPV 95th; hoặc TLTN ước tính trên siêu âm từ BPV 3th đến dưới BPV 10th kết hợp với tỷ số não – bánh nhau dưới BPV 5th [101].

- Trọng lượng của thai sau khi sinh đúng theo phân loại với giai đoạn trước khi sinh:

+ Thai có trọng lượng ước tính trước sinh dưới BVP 3th thì cân nặng của trẻ ngay sau sinh dưới BPV thứ 03th.

+ Thai có trọng lượng ước tính trước sinh từ BPV 3th đến dưới BPV 10th thì cân nặng của trẻ ngay sau sinh từ BPV 3th đến dưới BPV 10th.

2.1.2.3 Tiêu chuẩn riêng của nhóm thai tăng trưởng bình thường (nhóm chứng):

Nhóm thai tăng trưởng bình thường (nhóm chứng), thỏa mãn thêm tất cả các điều kiện sau:

- Sản phụ khỏe mạnh, không có tiền sử về bệnh lý chuyển hóa – tự miễn – tim mạch, không bị bệnh lý về hô hấp, tim mạch, tăng huyết áp, tiết niệu và tự miễn trong suốt quá trình mang thai.

- Trọng lượng ước tính của thai nhi trên siêu âm trước sinh và cân nặng thai nhi sau khi sinh trong khoảng từ BPV 10th đến BPV 90th.

- Doppler ĐMR bình thường và tỷ số não – bánh nhau bình thường.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không có sinh dự đoán dựa vào thời điểm thai 8 tuần – 10 tuần.

- Không thu thập được đầy đủ các biến số cần nghiên cứu: do thành bụng người mẹ quá dày, đa ôi hoặc không có đủ dữ liệu các biến số cần thu thập ở giai đoạn sau sinh.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

* Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp thuần tập tiến cứu, ghép cặp:

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp thuần tập tiến cứu, ghép cặp. Tiến trình ghép cặp được thực hiện khi có chỉ định chấm dứt thai kỳ, trong đó sự ghép cặp được chọn lựa giữa tuổi thai của nhóm bệnh và tuổi thai của nhóm chứng. Mẫu nghiên cứu thuần tập tiến cứu của luận án này được chia thành hai nhóm với số lượng mẫu trong mỗi nhóm bằng nhau. Đồng thời, một nhóm chỉ bao gồm các thai nhi mắc bệnh thai chậm tăng trưởng (nhóm bệnh), và nhóm còn lại là thai nhi bình thường và không bị thai chậm tăng trưởng (nhóm chứng). Sự khác biệt về đặc điểm của tuổi mẹ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cũng không có ý nghĩa thống kê. Do vậy, nghiên cứu này có bao hàm yếu tố “nghiên cứu bệnh chứng dựa trên nghiên cứu thuần tập”.

* Ước tính cỡ mẫu:

- Đối với mục tiêu 01: để khảo sát các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi và động mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường, chúng tôi thực hiện nghiên

cứu theo hướng thiết lập khoảng tham chiếu cho các chỉ số này. Để xây dựng khoảng tham chiếu cho các chỉ số Doppler dòng máu ở TMP và ĐMP thai nhi theo tuổi thai, cỡ mẫu tối thiểu cần phải có là 120 thai nhi khỏe mạnh [85, 176]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn cỡ mẫu là 210 thai nhi có tăng trưởng bình thường và không có bất thường hình thái (cỡ mẫu của toàn bộ nhóm chứng).

- Đối với mục tiêu 02: tính cỡ mẫu để xác định giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi và các chỉ số Doppler động mạch phổi của thai chậm tăng trưởng đối với sức khỏe thai và kết cục bất lợi thai kỳ, chúng tôi chọn lựa áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiệm pháp chẩn đoán [6].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng giá trị tiên lượng của Doppler ĐMP chính thai nhi đối với hội chứng suy hô hấp trong giai đoạn sơ sinh – một trong những bệnh lý chiếm tỷ lệ cao nhất trong giai đoạn sơ sinh [182], có độ nhạy là 73% và độ đặc hiệu là 93% [152], và tỷ lệ bệnh lý suy hô hấp sơ sinh ở nhóm thai chậm tăng trưởng là 32% [84]. Với đối tượng nghiên cứu chính là các TCTT nên ngay trong nhóm này cũng đã mang nhiều nguy cơ về kết cục thai kỳ bất lợi, trong đó bao gồm cả những bất thường về hô hấp sau sinh. Vì vậy, nghiên cứu này được thiết kế ưu tiên cho độ đặc hiệu. Bởi lẽ, nếu nghiên cứu có thể tìm ra một phương pháp sàng lọc có độ đặc hiệu cao thì có xác định nhiều hơn các thai kỳ có kết cục bình thường trong số các thai chậm tăng trưởng. Từ đó sẽ giảm được nguồn lực chuẩn bị để đón trẻ sơ sinh khi đã quyết định chấm dứt thai kỳ và điều này rất có ý nghĩa trên thực hành lâm sàng.

Vậy công thức cỡ mẫu cho nhóm nghiên cứu 1 là:

$$n(spe) = \frac{TN + FP}{1 - P} \quad [6]$$

Trong đó: $n(spe)$ là số lượng cỡ mẫu tính theo độ đặc hiệu; TN là số âm tính thật; FP là số dương tính giả và P là tỷ lệ mắc bệnh.

Đồng thời $TN + FP$ được tính bằng công thức:

$$TN + FP = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 * Spe * (1 - Spe)}{d^2} \quad [6]$$

Trong đó: $Z_{1-\alpha/2}$ là giá trị từ phân phối chuẩn, Spe là độ đặc hiệu và d là mức sai số

Với độ đặc hiệu là 93% và khoảng tin cậy 95% của thông số này dao động trong khoảng 5% (nghĩa là $d = 0,05$), xác suất chọn lựa 95% (mức ý nghĩa thống kê 5%) tương ứng $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, và tỷ lệ mắc bệnh $P = 0,32$ thì cỡ mẫu nghiên

cứu của nhóm bệnh được tính như sau:

$$TN + FP = \frac{1,96^2 * 0,93 * (1 - 0,93)}{(0,05)^2} = 100$$

$$n(spe) = \frac{100}{1 - 0,32} = 142$$

Do đó, cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm bệnh là 142 thai chậm tăng trưởng. Chúng tôi chọn cỡ mẫu cho nhóm bệnh là 210 thai nhi chậm tăng trưởng (vì ghép cặp với 210 thai nhi thuộc nhóm chứng). Như vậy, tổng số cỡ mẫu của toàn bộ nghiên cứu này là 420 thai nhi, tương ứng với 420 thai kỳ đơn thai. Trong đó, 210 thai chậm tăng trưởng (nhóm bệnh) và 210 thai tăng trưởng bình thường (nhóm chứng).

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Phiếu thu thập số liệu in sẵn (đính kèm trong phần Phụ lục)
- Bệnh án sản khoa
- Cân người lớn TANTA với độ chính xác 500 gr, cân trẻ sơ sinh INFANT SCALE với độ chính xác 5 gr.
- Bảng tham chiếu cân nặng ước lượng của thai nhi trên siêu âm theo Hadlock [76].
- Máy siêu âm GE Voluson S6, đầu dò bụng convex có tần số 3.5 – 6 MHz.
- Máy Monitoring theo dõi tim thai và cơn gò tử cung loại BT-350
- Máy xét nghiệm khí máu GASTAT 1835, số Serial 0128202

2.3. PHƯƠNG PHÁP TIẾN HÀNH

2.3.1 Phỏng vấn các đặc điểm chung

- Tuổi sản phụ.
- Phân nhóm tuổi của sản phụ:
 - + 15 – 19 tuổi
 - + 20 – 24 tuổi
 - + 25 – 29 tuổi
 - + 30 – 34 tuổi
 - + 35 – 39 tuổi
 - + từ 40 tuổi

2.3.2 Khai thác các yếu tố tiền sử, bệnh sử

- Tiền sử bệnh lý nội khoa:

- + Có mắc bệnh lý.
- + Không có tiền sử về bệnh lý nội khoa.
- Tiền sử sản khoa:
 - + PARA.
 - + Có vết mổ cũ hay không.
- Bệnh sử nội khoa trong lần mang thai hiện tại:
 - + Bệnh lý hô hấp.
 - + Bệnh lý tim mạch.
 - + Tăng huyết áp thai kỳ, tiền sản giật.
 - + Bệnh lý tự miễn.
 - + Bệnh nội khoa mãn tính.

2.3.3 Khai thác các đặc điểm của thai phụ ở thời điểm trước mang thai

- Chiều cao sản phụ (cm).
- Cân nặng của sản phụ trước khi mang thai (kg).
- Xác định BMI của sản phụ trước mang thai theo công thức:

$$\text{BMI} = \frac{\text{cân nặng (kg)}}{\text{chiều cao (m)}^2}$$

Bảng 2.1: Phân loại BMI của người mẹ theo chuẩn của tổ chức y tế dành cho người châu Á và khuyến nghị về tăng cân trong thai kỳ theo Viện y học Mỹ [181]

Phân loại	BMI (kg/m ²)	Tăng cân được khuyến nghị trong thai kỳ (kg)
Nhẹ cân	< 18,5	12,5 – 18
Bình thường	18,5 – 22,9	11,5 – 16
Thừa cân	23,0 – 24,9	7 – 11,5
Béo phì	≥ 25	5 – 9

2.3.4 Khám lâm sàng thai phụ ở lần mang thai hiện tại

- Xác định chính xác tuổi thai: Xác định tuổi thai dựa vào kết quả khám thai và siêu âm từ trong khoảng 8 tuần - 10 tuần nếu thụ thai tự nhiên. Các trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm thì tuổi thai được dựa trên ngày chuyển phôi kết hợp với tuổi của phôi được chuyển.

- Đo mạch, nhiệt, huyết áp.
- Đo bề cao tử cung (cm) và vòng bụng (cm).
- Cân nặng của người mẹ ở thời điểm nhập viện:
- Số kg đã tăng trong quá trình mang thai:
- * Tăng cân trong thai kỳ (kg) = Cân nặng ở thời điểm nhập viện (kg) – Cân nặng trước khi mang thai (kg)
- Đặc điểm tăng cân trong thai kỳ theo phân loại của Viện Y học Mỹ [181]:
 - + Dưới chuẩn.
 - + Đúng chuẩn.
 - + Vượt chuẩn.

2.3.5 Siêu âm 2 chiều:

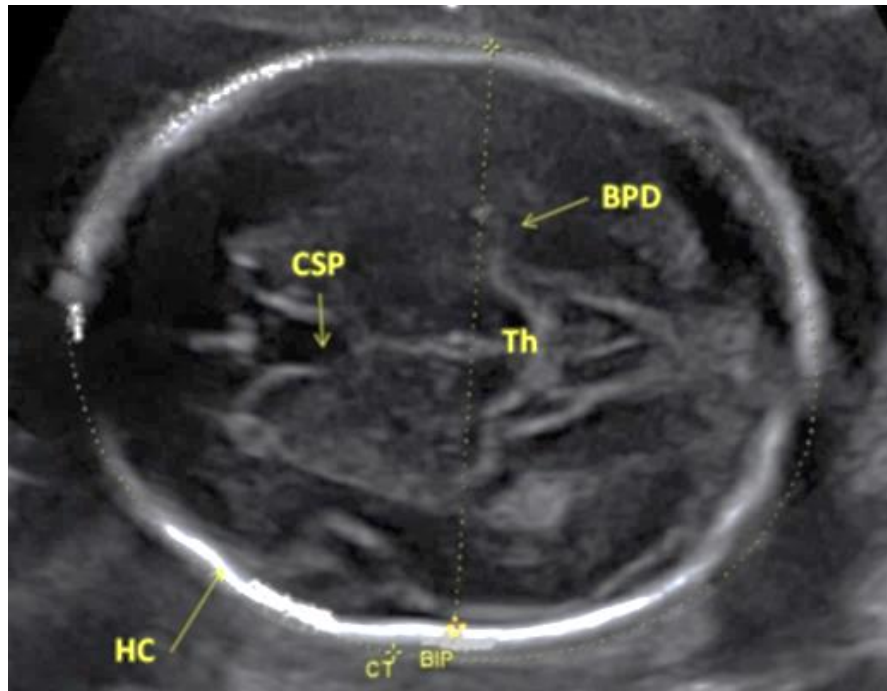
Thực hiện siêu âm 2 chiều (2D) để đo các chỉ số sinh trắc học của phần đầu, phần bụng và chiều dài xương đùi. Đồng thời, đánh giá các đặc điểm của bánh nhau, nước ối. Siêu âm 2 chiều còn được thực hiện để khảo sát hình thái thai nhi để loại trừ các trường hợp có bất thường bẩm sinh về cấu trúc.

2.3.5.1 Đường kính lưỡng đỉnh (BPD) [149, 150]

- Thu nhận mặt cắt trên siêu âm 2 chiều:
 - + Cắt ngang đầu thai nhi, ở vị trí đồi thị.
 - + Lý tưởng, sóng siêu âm vuông góc với đường giữa đầu.
 - + Hai bán cầu đại não đối xứng nhau.
 - + Đường giữa bị gián đoạn bởi đồi thị và hộp vách trong suốt.
 - + Không nhìn thấy tiểu não.
- Vị trí đặt con trở đo:
 - + Vị trí đặt điểm đo ngoài – trong.
 - + Đặt ở vị trí đầu rộng nhất, vuông góc với đường giữa.

2.3.5.2. Chu vi vòng đầu (HC) [149, 150]

- Thu nhận mặt cắt trên siêu âm 2 chiều: như đã mô tả ở mục đo BPD
- Vị trí đặt con trở đo: đo trực tiếp bằng cách đặt hình elip xung quanh bờ ngoài của xương sọ.

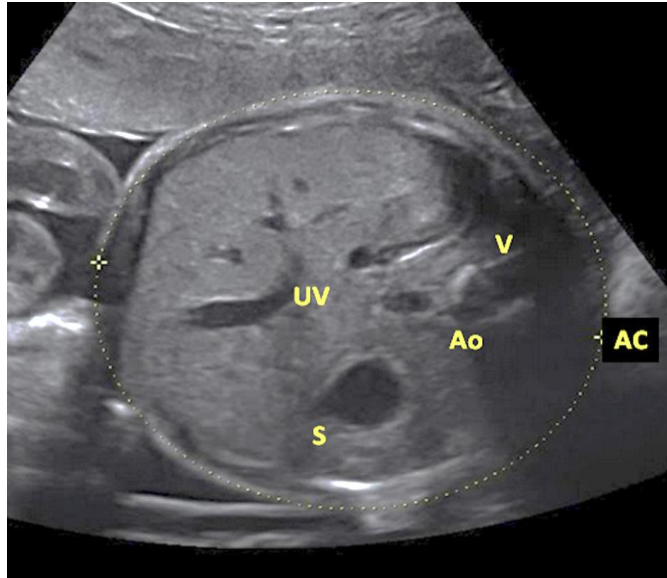


Hình 2.1: Phương pháp đo BPD và HC thai nhi [128]

(Chú thích: (BPD) Chu vi vòng đầu; (HC) Đường kính lưỡng đỉnh;
(CSP): khoang vách trong suốt; (Th): đồi thị)

2.3.5.3. Chu vi vòng bụng (AC) [149, 150]

- Thu nhận mặt cắt trên siêu âm 2 chiều:
 - + Mặt cắt ngang bụng thai nhi (tròn tối đa có thể).
 - + Tĩnh mạch rốn đoạn xoang cửa.
 - + Túi dịch dạ dày.
 - + Không thấy hai thận.
- Vị trí đặt con trở:
 - + Đo AC là đo bờ ngoài của đường viền da, dùng trực tiếp hình elip.
 - + Con trở được đặt ở bờ ngoài, từ sau (chỗ da bao phủ cột sống) cho đến thành bụng trước



Hình 2.2: Phương pháp đo AC thai nhi [128]

(Chú thích: (AC): chu vi vòng bụng; (UV): tĩnh mạch rốn;

(Ao): động mạch chủ; (S): dạ dày; (V): thân đốt sống)

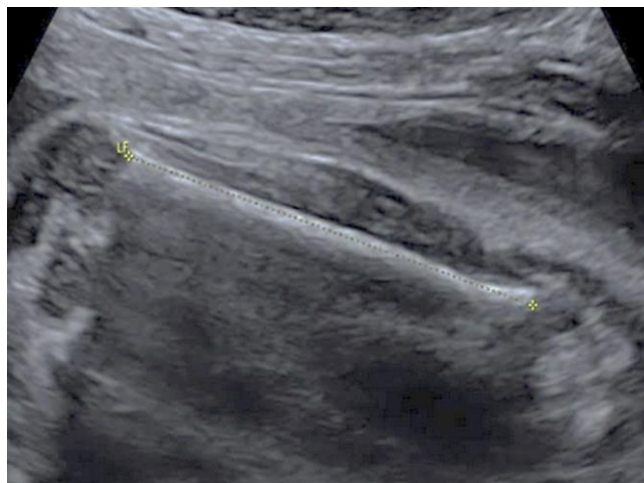
2.3.5.4 Chiều dài xương đùi (FL) [149, 150]

- Thu nhận mặt cắt trên siêu âm 2 chiều:

- + Hình ảnh lý tưởng để đo FL là thấy cả hai đầu cốt hoá tận xương đùi.
- + Góc giữa trục sóng siêu âm và xương đùi điển hình là $45^{\circ} - 90^{\circ}$.

- Vị trí đặt con trỏ:

- + Con trỏ được đặt ở đầu tận của điểm cốt hoá xương đùi không bao gồm phần máu trên của xương đùi nếu nhìn thấy.
- + Đo đoạn cốt hoá trên trục dọc dài nhất.
- + Không đo phần ảnh giả hình chụm tam giác vì làm tưởng là phần xa của xương đùi.



Hình 2.3: Phương pháp đo FL thai nhi [128]

2.3.5.5 Ước lượng trọng lượng thai nhi theo siêu âm

- Sử dụng chương trình tính toán tự động có sẵn trên máy siêu âm theo công thức Hadlock 4 để tính trọng lượng ước tính của thai nhi. Bách phân vị của trọng lượng thai nhi ước tính bằng siêu âm được so sánh với bảng tham chiếu cân nặng của Hadlock [76].

- Phân loại tăng trưởng thai nhi theo bách phân vị của trọng lượng thai nhi ước tính trên siêu âm [163]:

+ Thai chậm tăng trưởng: ước lượng cân nặng thai nhi nhỏ hơn cân nặng của BPV thứ 10 theo tuổi thai.

+ Thai chậm tăng trưởng mức độ nặng: ước lượng cân nặng thai nhi nhỏ hơn cân nặng của BPV thứ 3 theo tuổi thai.

2.3.5.6 Khảo sát chỉ số nước ối

- Phân chia tử cung thành bốn phần tương đương nhau bằng đường thẳng rốn vệ kết hợp với đường thẳng nằm ngang ngay giữa tử cung đồng thời vuông góc với đường rốn vệ. Đo chiều sâu lớn nhất của mỗi khoang ối mới được phân chia. Chỉ số nước ối (CSNO) được tính bằng tổng số của chiều sâu lớn nhất của bốn khoang ối vừa đo.

- Phân loại lượng nước ối [56]:

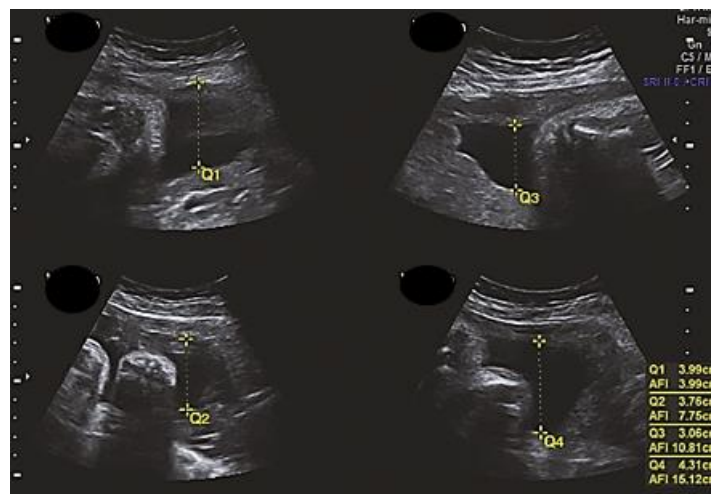
+ Thiếu ối: CSNO < 5cm.

+ Ới giới hạn: $5\text{cm} \leq \text{CSNO} < 7\text{cm}$.

+ Ới bình thường: $7\text{cm} \leq \text{CSNO} < 18\text{cm}$.

+ Dư ối: $18\text{cm} \leq \text{CSNO} < 25\text{cm}$.

+ Đa ối: CSNO $\geq 25\text{cm}$.



Hình 2.4: Phương pháp đo chỉ số nước ối [128]

2.3.5.7 Khảo sát bánh nhau

- Xác định vị trí và hình dạng của bánh nhau.
- Các bất thường của bánh nhau.
- Phân loại độ trưởng thành của bánh nhau, theo Grannum:
 - + Độ 0: màng đệm rõ đều, màng đáy mỏng, cấu trúc bánh nhau đồng nhất.
 - + Độ 1: màng đệm hơi gọn sóng, màng đáy mỏng, cấu trúc bánh nhau có vài điểm sáng rải rác.
 - + Độ 2: màng đệm có những đường phản âm mạnh hình dấu phẩy đi vào mô nhau, màng đáy có nhiều đường phản âm mạnh, cấu trúc bánh nhau có nhiều điểm sáng.
 - + Độ 3: màng đệm có đường phản âm mạnh xuống tới màng đáy, màng đáy dày, phản âm mạnh, cấu trúc bánh nhau có hình dạng các múi nhau, nhiều nốt vôi hóa sáng.

2.3.6 Siêu âm Doppler xung

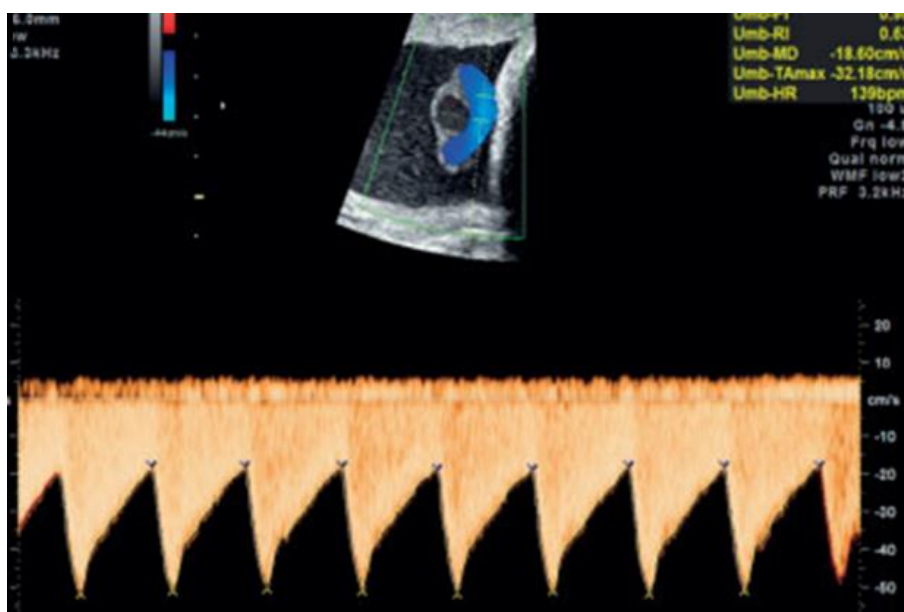
Siêu âm Doppler xung được thực hiện cho tất cả các thông số của các mạch máu cần thiết cho nghiên cứu này. Trước hết, các thai phụ được siêu âm sẽ ở tư thế nằm ngửa, đầu hơi cao so hơn so với phần bụng. Tất cả các trường hợp được thu thập số liệu trên siêu âm khi thai nhi không có cử động của lồng ngực và nằm yên, nhịp tim thai đều và trong khoảng 120-160 lần/phút, dạng sóng Doppler của dòng máu đồng đều nhau. Qua 5 chu kỳ tim thai liên tục, nếu dạng sóng đồng đều nhau thì thu hình và sử dụng phép đo tự động để có được các chỉ số Doppler của dòng máu. Dạng sóng của Doppler dòng chảy được hiển thị trên 75% màn hình của phổ Doppler. Giá trị trung bình của 3 lần đo tự động sẽ được nhập vào phiếu thu thập số liệu. Để an toàn cho thai nhi, thời gian thực hiện siêu âm Doppler không vượt quá 10 phút, đồng thời chỉ số nhiệt được hiển thị trên màn hình của máy siêu âm luôn $\leq 1,0$ [29].

- Giá trị của các chỉ số về Doppler động mạch rốn, Doppler động mạch não giữa, tỷ số não – rốn, Doppler ống tĩnh mạch được phân loại bất thường hoặc bình thường theo Hướng dẫn Doppler sản khoa của Tổ chức Y học thai nhi New-Zealand [126].

2.3.6.1 Khảo sát chỉ số xung động mạch rốn

- Sử dụng siêu âm Doppler sóng liên tục hoặc sóng xung. Sử dụng siêu âm Doppler xung để đo khảo sát chỉ số xung của dòng chảy ĐMR ở các đoạn dây rốn tự do. Góc lệch của chùm sóng siêu âm phải $< 20^0$, lý tưởng là càng gần 0^0 [29].

- Xác lập chỉ số xung ĐMR:
 - + Định lượng: bằng chỉ số xung
 - + Định tính: bao gồm Doppler có chỉ số xung cao và dòng chảy cuối tâm trương dương; Doppler có mất dòng chảy cuối tâm trương; Doppler có đảo ngược dòng chảy thì tâm trương.
- Phân loại chỉ số xung ĐMR [126]:
 - + Bất thường: khi Doppler ĐMR có ít nhất một trong các biểu hiện như sau – giá trị chỉ số xung ĐMR lớn hơn giá trị chỉ số xung ở mức BPV thứ 95 của ĐMR theo tuổi thai, mất dòng chảy cuối tâm trương, đảo ngược dòng chảy thì tâm trương.
 - + Bình thường: chỉ số xung ĐMR nhỏ hơn hoặc bằng giá trị chỉ số xung ở mức BPV thứ 95 của ĐMR theo tuổi thai.



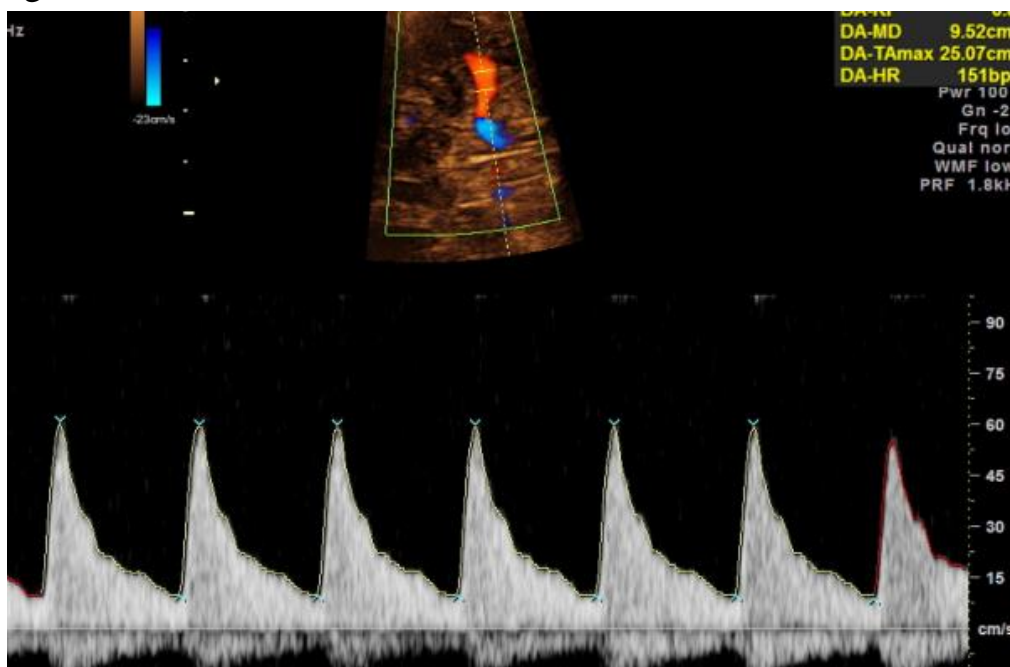
Hình 2.5: Khảo sát Doppler động mạch rốn thai nhi [29]

2.3.6.2 Khảo sát chỉ số xung động mạch não giữa

- Xác định ĐMNG bằng bản đồ hóa dòng chảy với chế độ Doppler màu trên lát cắt ngang của não qua đồi thị và các cánh xương bướm. Từ đó có thể nhận dạng được vòng Willis để đặt vị trí cửa sổ Doppler tại điểm 1/3 gần của ĐMNG. Góc lệch của chùm sóng siêu âm phải $< 20^{\circ}$, hiệu chỉnh về 0° nếu có lệch góc chùm sóng với ĐMNG. Không đè ép đầu dò vào phần đầu thai nhi [29].
- Xác lập chỉ số xung ĐMNG:
 - + Chỉ số xung
 - + Vận tốc tối đa của đỉnh tâm thu (cm/s)
- Phân loại chỉ số xung ĐMNG [126]:

+ Bất thường: giá trị chỉ số xung ĐMNG nhỏ hơn giá trị chỉ số xung ở mức BPV ĐMNG thứ 5 theo tuổi thai.

+ Bình thường: chỉ số xung ĐMNG lớn hơn hoặc bằng giá trị chỉ số xung ở mức BPV ĐMNG thứ 5 theo tuổi thai.



Hình 2.6: Khảo sát Doppler động mạch não giữa thai nhi [29]

2.3.6.3. Tính tỷ số não – bánh nhau

- Doppler ĐMNG có thể được kết hợp với Doppler ĐMR để tạo ra các tỷ số. Nó bao gồm tỷ số não – bánh nhau và tỷ số não – rốn. Tỷ số não – bánh nhau là kết quả của thương số giữa chỉ số xung của ĐMNG với chỉ số xung của ĐMR [29]. Tỷ số rốn – não là kết quả của thương số giữa chỉ số xung của ĐMR và chỉ số xung ĐMNG [29].

- Phân loại tỷ số não – bánh nhau [126]:

+ Bất thường: tỷ số não – bánh nhau nhỏ hơn tỷ số não – bánh nhau ở mức BPV thứ 5 theo tuổi thai.

+ Bình thường: tỷ số não – bánh nhau lớn hơn hoặc bằng tỷ số não – bánh nhau ở mức BPV thứ 5 theo tuổi thai.

2.3.6.4 Khảo sát Doppler ống tĩnh mạch

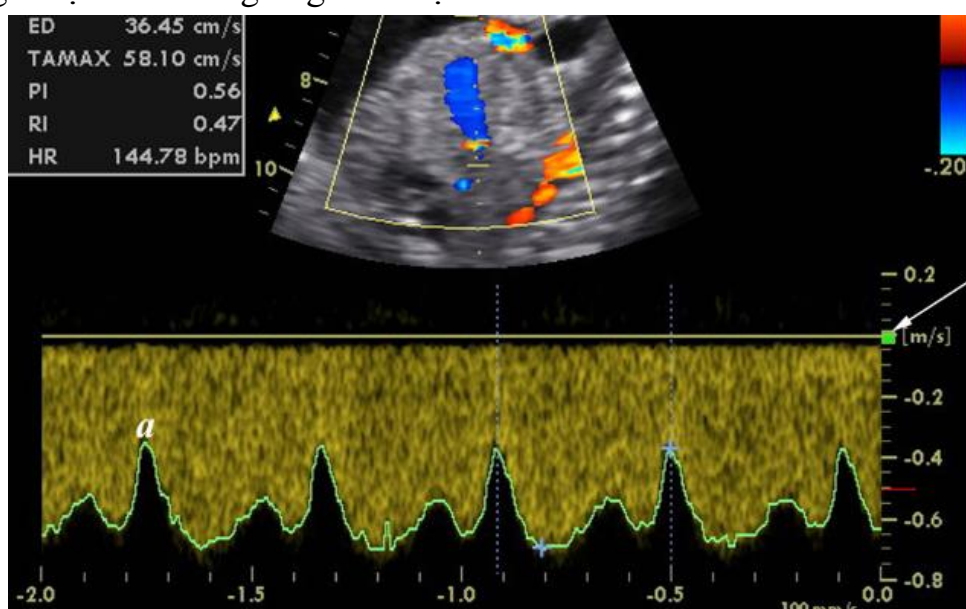
- Ống tĩnh mạch được xác định bằng siêu âm 2 chiều trên lát cắt dọc giữa bụng hoặc bằng lát cắt chéo ngang qua phần trên ổ bụng. Ống tĩnh mạch nối phần trong ổ bụng của tĩnh mạch rốn với tĩnh mạch chủ dưới ngay dưới vòm hoành. Doppler màu sẽ giúp xác định ống tĩnh mạch khi thấy dòng chảy bị hiện

tượng aliasing. Đặt cửa sổ Doppler kích thước khoảng 3mm ngay tại điểm aliasing vừa mới được xác định. Quan sát phổ của sóng và dạng sóng và xác lập chỉ số xung ống động mạch. Chỉ số xung của ống tĩnh mạch chỉ thực hiện đối với các thai kỳ dưới 32 tuần và có chậm tăng trưởng, để hỗ trợ cho quyết định chấm dứt thai kỳ sớm [101].

- Phân loại chỉ số xung ống tĩnh mạch [126]:

+ Bất thường: tối thiểu có một trong các biểu hiện sau – chỉ số xung ống tĩnh mạch thai nhi lớn hơn giá trị chỉ số xung ống tĩnh mạch ở mức BPV thứ 95 theo tuổi thai, phổ sóng Doppler ống tĩnh mạch mất sóng a, phổ sóng Doppler ống tĩnh mạch đảo ngược sóng a.

+ Bình thường: chỉ số xung ống tĩnh mạch thai nhi nhỏ hơn hoặc bằng giá trị chỉ số xung ống tĩnh mạch ở mức BPV thứ 95 theo tuổi thai.



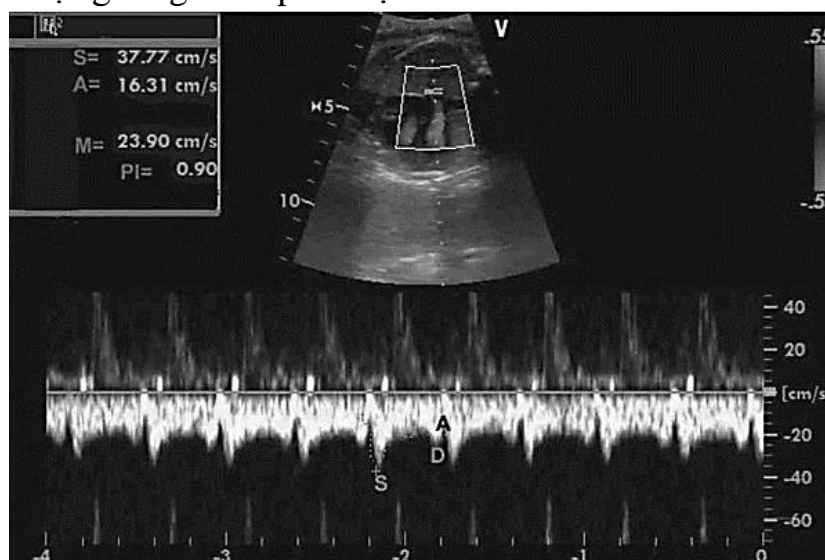
Hình 2.7: Khảo sát Doppler ống tĩnh mạch thai nhi [29]

2.3.6.5 Khảo sát các chỉ số Doppler của dòng máu ở tĩnh mạch phổi thai nhi

- Siêu âm Doppler màu thực hiện mặt cắt ngang qua ngực thai nhi ở vị trí 4 buồng tim, sử dụng Doppler màu với xung ngắn và độ phân giải cao để quan sát các tĩnh mạch. Cửa sổ Doppler (2mm - 3mm) đặt ở đoạn gần TMP phải hoặc TMP trái, cách thành tâm nhĩ trái khoảng 5 mm. Góc chùm sóng siêu âm dưới 30° cho các phép đo, kỹ thuật hiệu chỉnh góc thực hiện nếu góc chùm sóng siêu âm lớn hơn 0° [102]. Sóng Doppler màu và xung dưới mức 100 mW/cm^2 , sau 5 chu kỳ tim liên tục có dạng sóng đơn hướng đồng nhất và phổ Doppler đặc trưng dạng sóng 3 pha, hình ảnh được thu lại, phân tích và lấy giá trị trung bình 3 lần đo.

- Xác lập các chỉ số Doppler của TMP [102]:

- + Vận tốc đỉnh tâm thu: được tính từ đường cơ bản đến đỉnh của thì tâm thu (cm/s).
 - + Vận tốc đỉnh tâm trương: được tính từ đường cơ bản đến đỉnh của thì tâm trương (cm/s).
 - + Vận tốc cuối tâm trương (cm/s).
 - + Chỉ số vận tốc đỉnh.
 - + Chỉ số xung.
- Phân loại chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi [92]:
- + Bất thường chỉ số xung TMP: khi giá trị của chỉ số xung TMP lớn hơn giá trị ngưỡng bách phân vị thứ 95 theo tuổi thai.
 - + Chỉ số xung TMP bình thường: khi giá trị của chỉ số xung TMP thấp hơn giá trị ngưỡng bách phân vị thứ 95 theo tuổi thai.



Hình 2.8: Khảo sát các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi thai nhi [32]
 (Chú thích: (S): vận tốc đỉnh tâm thu; (D): vận tốc đỉnh tâm trương;
 (A): vận tốc cuối tâm trương)

2.3.6.6 Khảo sát các chỉ số Doppler của dòng máu ở động mạch phổi thai nhi

- Thực hiện xoay đầu dò từ lát cắt hình ảnh 4 buồng tim theo trục ngắn của tim thai sẽ thấy được hình ảnh của ĐMP chính và sự phân nhánh của nó thành động mạch phổi bên phải và bên trái. Tiến hành phóng to hình ảnh trên màn hình và tập trung vào vùng động mạch phổi chính. Cửa sổ mẫu Doppler có kích thước 3mm được đặt ngay giữa ĐMP chính, tại vị trí giữa van động mạch phổi và chỗ phân đôi của ĐMP chính. Góc giữa chùm sóng siêu âm và hướng chảy dòng máu được duy trì ở mức dưới 20° . Kỹ thuật hiệu chỉnh góc được thực hiện nếu như góc chùm sóng siêu âm lớn hơn 0° [75].

- Các dạng sóng Doppler được tạo ra từ các phép đo Doppler xung. Cường độ trung bình không gian cho Doppler màu và xung luôn dưới mức 100 mW/cm². Bộ lọc được điều chỉnh ở mức 100Hz để ghi nhận dòng chảy tâm trương. Dạng sóng dòng chảy của ĐMP chính được hiển thị ở tốc độ trong khoảng 100 cm/s và tốc độ quét 200 mm/s. Khoảng thời gian ngắn nhất có thể đo được ở mức 1 ms [75]. Tối ưu hóa các thông số để có thể có một hình ảnh dạng sóng biểu hiện rõ ràng cả đỉnh thì tâm thu và khuyết tâm trương giai đoạn sớm [75]. Dạng sóng của ĐMP chính đặc trưng với kiểu hình “đỉnh và vòm” [25].

- Xác lập các chỉ số Doppler của ĐMP thai nhi [75]:

+ Vận tốc đỉnh thì tâm thu: được tính từ đường cơ bản đến đỉnh thì tâm thu (cm/s).

+ Chỉ số xung (PI).

+ Thời gian tăng tốc (AT): được tính từ điểm khởi đầu đến đỉnh của thì tâm thất thu (ms).

+ Thời gian tổng xuất (ET): được tính từ khi bắt đầu đến cuối thì tâm thất thu (ms).

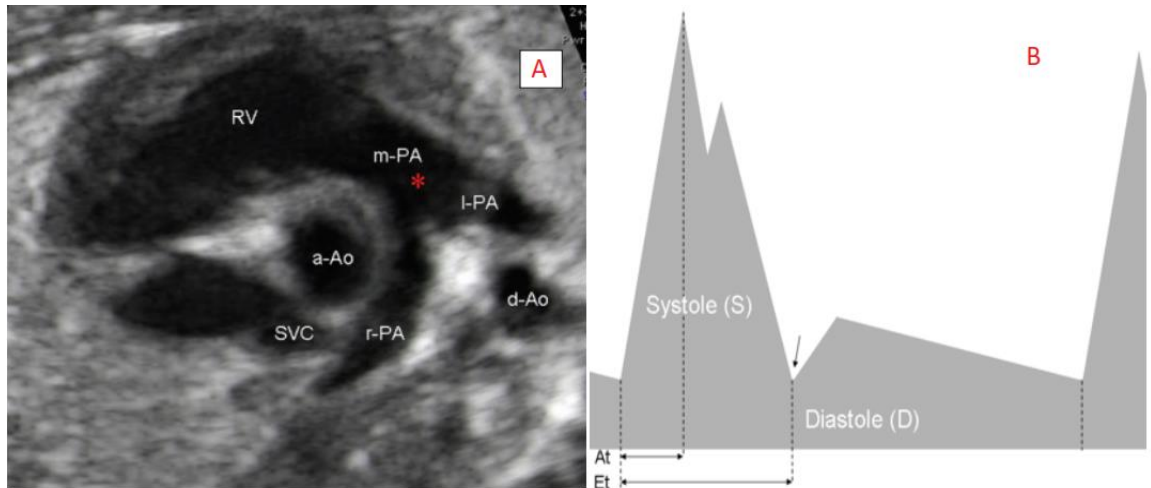
+ Tỷ số AT/ET: là kết quả của thương số giữa thời gian tăng tốc ĐMP và thời gian tổng xuất ĐMP.

- Phân loại các chỉ số Doppler của ĐMP thai nhi [75]:

+ Chỉ số Doppler tăng: khi giá trị của chỉ số Doppler trên ngưỡng BPV thứ 95 theo tuổi thai.

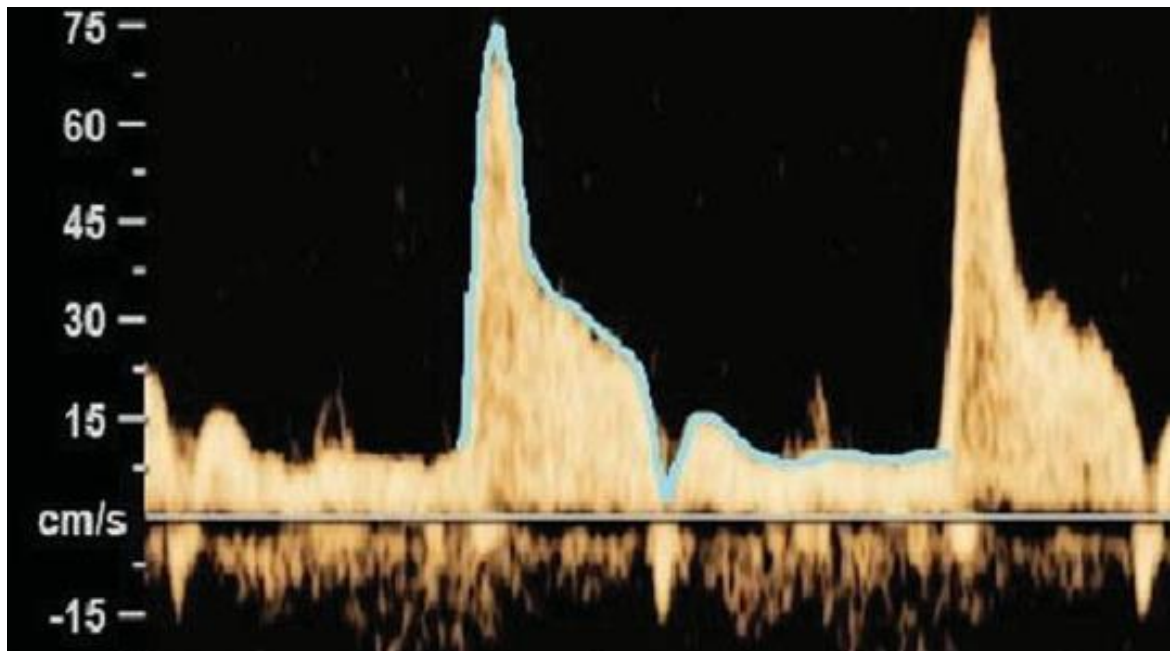
+ Chỉ số Doppler giảm: khi giá trị của chỉ số Doppler dưới ngưỡng BPV thứ 5 theo tuổi thai.

+ Chỉ số Doppler bình thường: khi chỉ số Doppler trong khoảng bách phân vị thứ 5 đến bách phân vị thứ 95 theo tuổi thai.



Hình 2.9: Khảo sát Doppler động mạch phổi chính thai nhi [25]

(*Chú thích: [A] động mạch phổi chính(m-PA), thất phải (RV), động mạch chủ lên (a-Ao), tĩnh mạch chủ trên (SVC), tĩnh mạch phổi phải (r-PA), tĩnh mạch phổi trái (l-PA), động mạch chủ xuống (d-Ao), vị trí đặt cửa sổ Doppler để thu nhận phổ sóng của dòng máu động mạch phổi chính (*). [B]: Doppler dạng sóng của dòng chảy động mạch phổi, At: thời gian tăng tốc, Et: thời gian tổng máu*)



Hình 2.10: Dạng sóng Doppler của động mạch phổi thai nhi [81]

2.3.7 Theo dõi đường biểu diễn tim thai và cơn go tử cung (CTG)

- Kết quả CTG được chọn để phân tích trong nghiên cứu này là kết quả đã được thực hiện ở lần cuối cùng, vào thời điểm gần nhất so với lúc chấm dứt thai kỳ.

- Phân loại CTG theo FIGO [24]:

- + Bình thường.
- + Nghi ngờ.
- + Bất thường.

Bảng 2.2: Phân loại CTG theo FIGO [24]

	Bình thường	Nghi ngờ	Bất thường
Nhịp cơ bản	110 – 160 lần/phút	Thiếu ít nhất một đặc điểm của CTG	< 100 lần/phút
Dao động nội tại	5 – 25 nhịp	bình thường nhưng không có các đặc điểm của CTG bất thường	Giảm dao động nội tại, tăng dao động nội tại, hoặc đường biểu diễn tim thai hình sin
Nhịp giảm	Không có nhịp giảm lặp lại		Nhịp giảm muộn hoặc nhịp giảm kéo dài trong khoảng thời gian > 30 phút hoặc 20 phút nếu giảm dao động nội tại, hoặc một lần nhịp giảm kéo dài > 5 phút

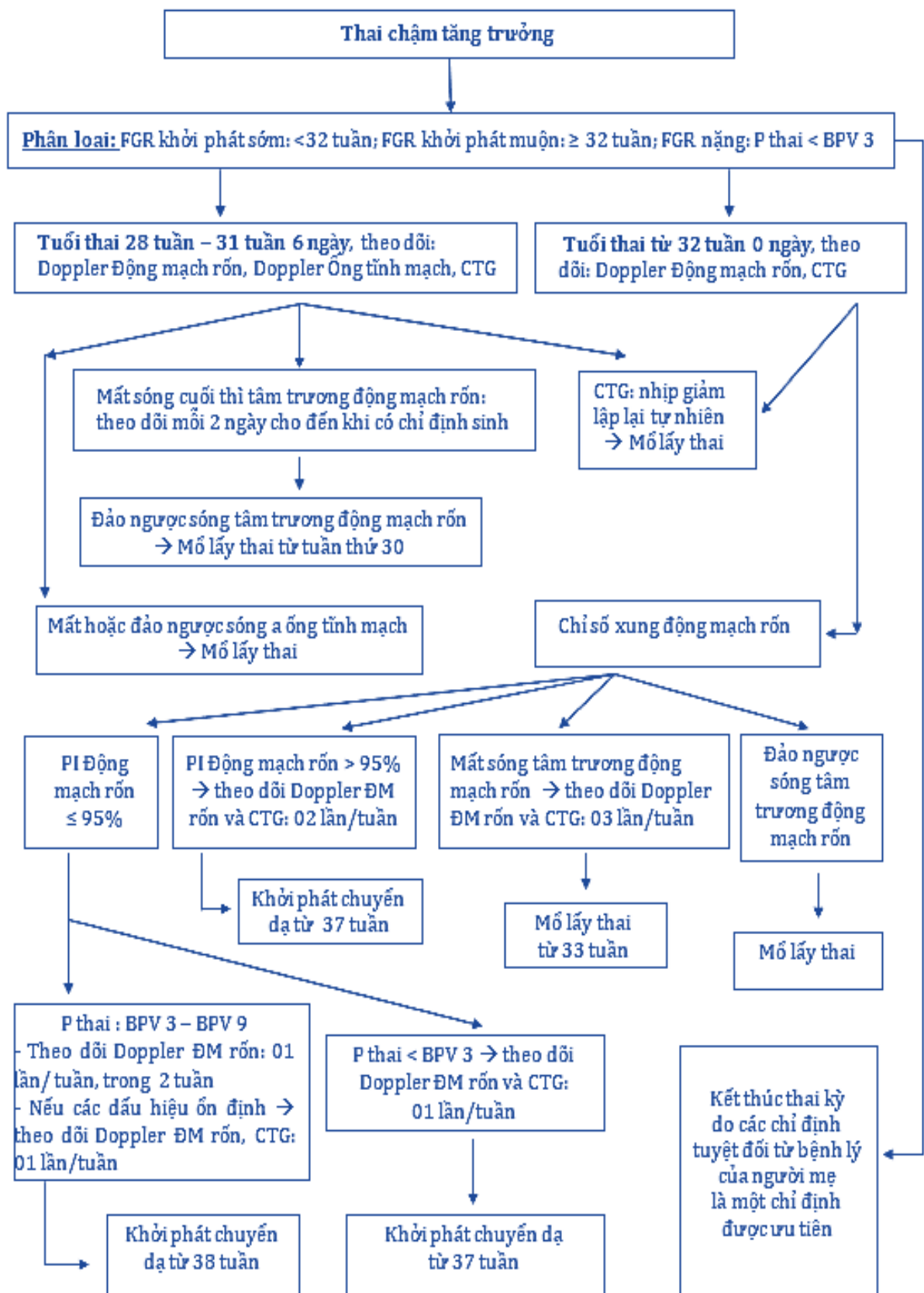
2.3.8 Phương pháp theo dõi, xử trí và thu thập dữ liệu khi thai kỳ kết thúc

2.3.8.1 Phương pháp theo dõi và xử trí thai kỳ

- Nhóm thai tăng trưởng bình thường được theo dõi chuyển dạ tự nhiên hoặc chấm dứt thai kỳ theo các chỉ định từ người mẹ, thai nhi.

- Nhóm thai chậm tăng trưởng được theo dõi và xử trí theo phác đồ sau.

- Những trường hợp có tuổi thai trước 34 tuần được bổ sung một liệu trình tăng trưởng thành phổi bằng Corticosteroid nếu trước đó thai kỳ chưa được điều trị [21, 101, 116, 163]. Thêm vào đó, liệu trình Magnesium Sulfate cũng được bổ sung cho những thai kỳ có tuổi thai nhỏ hơn 32 tuần [163].



Hình 2.11: Sơ đồ theo dõi và xử trí thai chậm tăng trưởng [101, 163]

2.3.8.2 Thu thập các dữ liệu khi thai kỳ kết thúc

- Tất cả các kết quả của 2 nhóm nghiên cứu đều được thu thập.

- Tuổi thai lúc sinh (bao gồm tuần và ngày).

- Phương pháp sinh:

+ Sinh thường đường âm đạo.

+ Sinh đường âm đạo có hỗ trợ thủ thuật (forceps, giác hút).

+ Mổ lấy thai.

- pH máu ĐMR: ngay sau khi thai nhi ra khỏi cơ thể người mẹ, trì hoãn kẹp cắt dây rốn được thực hiện với những trường hợp không cần hồi sức sơ sinh [162]. Trong thời gian chờ đợi dây rốn ngừng đập, xác định ĐMR và tĩnh mạch rốn bằng phương pháp quan sát đường kính của các mạch máu. Mỗi dây rốn có 02 ĐMR và 01 tĩnh mạch rốn, trong đó tĩnh mạch rốn có kích thước lớn hơn hai ĐMR. Với những trường hợp cần hồi sức sơ sinh ngay sau sinh, tiến hành kẹp cắt dây rốn ngay và mẫu máu để xét nghiệm pH sẽ thu thập trên một đoạn dây rốn khoảng 10 – 20 cm có kẹp 2 đầu [124]. Đồng thời, chọn mạch máu có đường kính nhỏ ở đoạn dây rốn đó để lấy mẫu máu xét nghiệm. Trong cả hai trường hợp vừa được nêu, 2 ml máu từ ĐMR được hút vào trong một bơm tiêm 2ml đã được tráng bằng Heparin, sau đó được gửi ngay đến Khoa Xét nghiệm [124]. Phân tích pH máu ĐMR được thực hiện ngay sau đó. Thời gian từ khi lấy mẫu máu ĐMR đến lúc thực hiện xét nghiệm phải dưới 60 phút [124].

* Phân nhóm pH ĐMR:

+ pH < 7,20 [15, 124]: là một thành phần trong kết cục thai kỳ bất lợi.

+ pH ≥ 7,20: thuộc khoảng giới hạn bình thường.

- Giới tính trẻ sinh ra:

+ Nam.

+ Nữ.

- Điểm số Apgar: ở phút thứ nhất và phút thứ năm.

Bảng 2.3: Bảng điểm đánh giá chỉ số Apgar [22]

Dấu hiệu	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Màu sắc da	Xanh, tím tái toàn thân	Tay chân tím, phần thân hồng hào	Toàn thân hồng hào
Nhịp tim	Không có	Dưới 100 lần/phút	Trên 100 lần/phút
Phản xạ	Không đáp ứng	Nhấn mắt	Khóc hoặc vận động tích cực
Trương lực cơ	Mềm nhũn	Co cơ ở các chi	Vận động tốt
Hô hấp	Không thở, không khóc	Nhịp thở chậm, khóc yếu	Nhịp thở đều, khóc to

- Trọng lượng thai nhi lúc mới sinh ra (gram). Bách phân vị của trọng lượng trẻ lúc mới sinh được so sánh với bảng tham chiếu cân nặng của Hadlock [76].

- Ghi nhận tình trạng trẻ sơ sinh chuyển đến điều trị tại NICU:

+ Có.

+ Không.

- Ghi nhận tình trạng suy hô hấp sơ sinh: Suy hô hấp của trẻ sơ sinh được đánh giá từ lúc trẻ được sinh ra và kéo dài đến 24 giờ sau sinh. Trẻ sơ sinh được chẩn đoán suy hô hấp nếu có ít nhất một trong các biểu hiện như sau [78]:

+ Thở nhanh với tần suất trên 60 lần/phút.

+ Cánh mũi phập phồng.

+ Co kéo lồng ngực và các cơ liên sườn.

+ Xương ức lõm xuống, tím tái toàn thân do thiếu oxy trầm trọng.

- Ghi nhận các nguyên nhân thường gặp dẫn đến suy hô hấp, bao gồm [78]:

+ Thở nhanh thoáng qua ở trẻ sơ sinh.

+ Hội chứng suy hô hấp.

+ Hội chứng hít phân su.

+ Tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh.

+ Chậm hấp thu dịch phế nang.

- Ghi nhận kết cục sơ sinh bất lợi, nếu có ít nhất một trong những biểu hiện như sau [60, 168]:

+ Trẻ bị tử vong sơ sinh.

+ Bệnh lý của hệ hô hấp: tình trạng suy hô hấp, hoặc cần hỗ trợ hô hấp.

+ Chỉ số Apgar < 7 điểm ở thời điểm 1 phút và/ hoặc 5 phút.

+ Chuyển trẻ sơ sinh đến điều trị tại NICU.

+ pH máu ĐMR < 7,20.

- Tất cả các trẻ sơ sinh đều được khám kiểm tra và chẩn đoán bệnh lý một cách độc lập bởi một nhóm các bác sĩ Nhi khoa chuyên sâu về hồi sức sơ sinh. Đồng thời, họ không biết được các kết quả về siêu âm Doppler ĐMP và TMP của thai nhi ở giai đoạn trước đó. Các ghi nhận về tình trạng trẻ sơ sinh được thu thập từ hồ sơ bệnh án.

2.4 THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Dữ liệu thu thập được ghi vào phiếu thu thập số liệu
- Phân tích dữ liệu được thực hiện bằng SPSS phiên bản 20 và Medcalc phiên bản 20.1.
- Các thuật toán được sử dụng trong thống kê ở nghiên cứu này bao gồm tính toán tỷ lệ phần trăm, ước lượng thống kê, kiểm định giả thuyết có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Áp dụng kiểm định Chi bình phương, Fisher hoặc hiệu chỉnh Yates tùy thuộc vào tần số kỳ vọng trên mỗi ô dữ liệu.
- Phân tích tỷ số Odds (OR) bằng cách nhập dữ liệu số lượng nhóm bệnh và nhóm chứng vào các phân mục kết cục tốt hoặc kết cục xấu trong phần mềm Medcalc.
- Hệ số tương quan Pearson (r) được sử dụng để đo lường mối tương quan giữa hai biến. Phân loại hệ số tương quan:
 - + Tương quan hoàn toàn: nếu giá trị r gần bằng ± 1 .
 - + Tương quan cao: nếu giá trị r trong khoảng $\pm 0,50$ đến ± 1 .
 - + Tương quan trung bình: nếu giá trị r trong khoảng $\pm 0,30$ đến $\pm 0,49$.
 - + Tương quan yếu: nếu giá trị r nhỏ hơn $\pm 0,29$.
 - + Không tương quan: nếu giá trị $r = 0$.
- Phân tích độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ số khả dĩ dương, tỷ số khả dĩ âm, giá trị dự báo dương và giá trị dự báo âm được thực hiện bằng cách nhập dữ liệu vào bảng 2 x 2 trong phần mềm Medcalc để thu được kết quả cuối cùng.

Bảng 2.4: Giá trị chẩn đoán của một xét nghiệm

	Bị mắc bệnh	Bình thường
Xét nghiệm dương tính	a	b
Xét nghiệm âm tính	c	d

- + Độ nhạy = $a / (a + c)$
- + Độ đặc hiệu = $d / (b + d)$
- + Giá trị tiên lượng dương = $a / (a + b)$
- + Giá trị tiên lượng âm = $d / (c + d)$

- Đánh giá một phương pháp chẩn đoán với phân tích đường biểu diễn ROC bằng phần mềm Medcalc 20.1. Thông số diện tích dưới đường biểu diễn ROC (AUC) được sử dụng để đánh giá khả năng chẩn đoán của phương pháp chẩn đoán. Điểm cắt tự động do phần mềm Medcalc 20.1 chọn lựa sẽ tương ứng với giá trị tối ưu nhất của độ nhạy và độ đặc hiệu.

Bảng 2.5: Phân nhóm giá trị của phương pháp chẩn đoán bằng diện tích dưới đường biểu diễn ROC

AUC	Giá trị chẩn đoán
> 0,9	Rất tốt
> 0,8 – 0,9	Tốt
> 0,7 – 0,8	Trung bình
> 0,6 – 0,7	Không tốt
≤ 0,6	Không có giá trị

- So sánh diện tích dưới đường cong của các phương pháp chẩn đoán bằng phần mềm Medcalc 20.1 để kiểm định sự khác biệt về giá trị chẩn đoán của các phương pháp khác nhau với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$.

- Sử dụng phần mềm Medcalc 20.1 để xây dựng khoảng giá trị tham chiếu cho các chỉ số Doppler ĐMP và TMP của thai tăng trưởng bình thường theo tuổi thai, kèm theo ngưỡng giới hạn của các giá trị tương ứng ở mức BPV thứ 95 và BPV thứ 5.

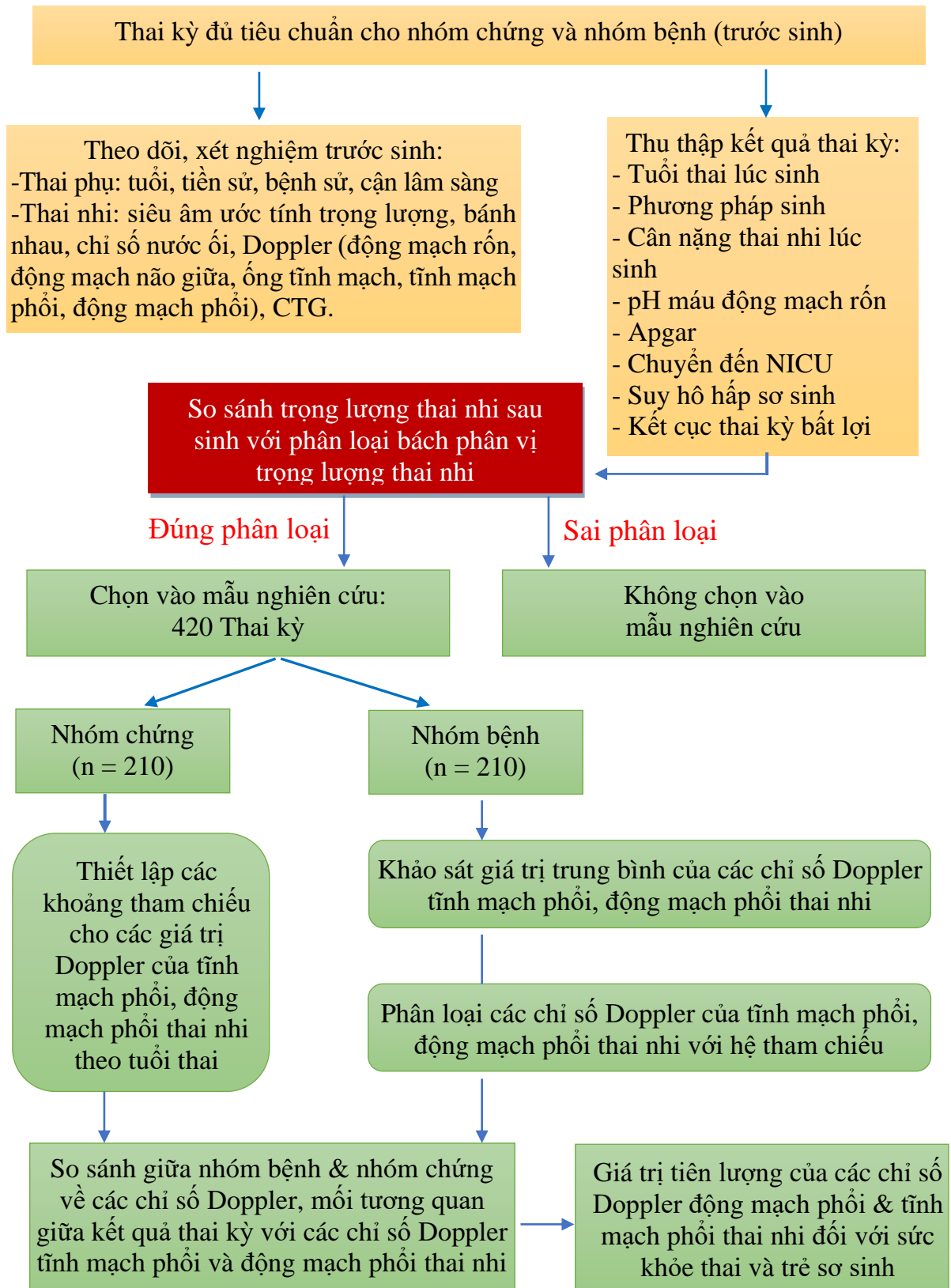
- Phân tích hồi quy logarit được áp dụng cho các biến phụ thuộc là biến nhị phân bằng phần mềm SPSS. Áp dụng phân tích hồi quy logistic nhị phân (Binary logistic) để xây dựng mô hình dự báo khả năng xảy ra suy hô hấp sơ sinh đối với thai chậm tăng trưởng, trong đó hai biến độc lập là tuổi thai và phân loại tỷ số AT/ET của Doppler ĐMP thai nhi (bình thường hoặc bất thường), biến phụ thuộc là tình trạng suy hô hấp sau sinh của thai (có hoặc không). Để đánh giá sự chính xác của mô hình dự báo mới được xây dựng, các giá trị Cox & Snell R Square, Nagelkerke R Square và kiểm định Hosmer -Lemeshow được sử dụng.

- Mô hình hồi quy tuyến tính bội trong phần mềm SPSS được sử dụng để ước tính giá trị của một biến phụ thuộc. Các tiêu chí được phân tích để xem xét tính hợp lý của mô hình hồi quy tuyến tính bội được thiết lập, bao gồm: hệ số R bình phương hiệu chỉnh, kiểm định phân phối F, kiểm định Durbin-Watson, kiểm định t, đa cộng tuyến giữa các biến độc lập, phần dư chuẩn hóa hồi quy, kiểm định tính đồng nhất và các giả định về độ tuyến tính bằng đồ thị Scatter – Plot.

- Phương pháp giảm thiểu sai số và yếu tố nhiễu: tất cả các xét nghiệm về pH máu ĐMR, siêu âm sản khoa được thực hiện duy nhất trên một máy xét nghiệm và một máy siêu âm. Đồng thời, chỉ một mình nghiên cứu sinh tiến hành thực hiện siêu âm cho toàn bộ mẫu nghiên cứu. Nghiên cứu sinh đã có các chứng chỉ siêu âm về sản khoa và tim thai. Các giá trị siêu âm được thu thập ở mỗi thai phụ là giá trị trung bình của ba lần đo liên tục và trong cùng một thời điểm. Bác sĩ chuyên ngành Nhi sơ sinh đánh giá sức khỏe của trẻ ngay sau sinh và không biết được các kết quả về Doppler hệ tuần hoàn phổi thai nhi đã được thực hiện trước khi có chỉ định chấm dứt thai kỳ. Sau khi sinh, trẻ sơ sinh sẽ được các bác sĩ Nhi khoa kiểm tra hình thái bên ngoài, và siêu âm kiểm tra tim để loại trừ các bất thường hình thái bẩm sinh.

2.5 ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Trường đại học Y Dược Huế chấp thuận theo quyết định số H2017/15, ký ngày 28/4/2017. Đồng thời, nghiên cứu cũng đã được Hội đồng Khoa học kỹ thuật của Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng đồng ý cho phép tiến hành theo Biên bản đã ký vào ngày 02/05/2017. Tất cả các thông tin liên quan đến đối tượng nghiên cứu đều được đảm bảo bí mật.



Hình 2.12: Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ

3.1 ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1 Đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1: So sánh một số đặc điểm chung giữa hai nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 210)		Nhóm chứng (n = 210)		p
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Tuổi mẹ (năm)					
< 20	5	2,4	4	1,9	0,114
20-24	30	14,3	33	15,7	
25-29	71	33,8	78	37,1	
30-34	53	25,2	60	28,6	
35-39	38	18,1	22	10,5	
≥ 40	13	6,2	13	6,2	
<i>Tuổi trung bình</i>	30,01 ± 5,75		29,72 ± 5,69		0,603
Phân loại BMI mẹ trước khi mang thai					
<i>Nhẹ cân</i>	33	15,7	29	13,8	0,311
<i>Bình thường</i>	121	57,6	110	52,4	
<i>Thừa cân</i>	35	6,7	38	18,1	
<i>Béo phì</i>	21	10,0	33	15,7	
Mẹ tăng cân trong thai kỳ theo BMI					
<i>Đúng chuẩn</i>	66	31,4	79	37,6	0,182
<i>Không đúng chuẩn</i>	144	68,6	131	62,4	
Tăng cân trung bình của mẹ trong cả thai kỳ(kg)	11,05 ± 4,76		10,84 ± 5,12		0,663
Thai phụ có vết mổ cũ					
<i>Có</i>	41	19,5	49	23,3	0,342
<i>Không</i>	169	80,5	161	76,7	
Tuổi thai trung bình khi kết thúc thai kỳ (tuần)	35,71 ± 2,35		35,47 ± 2,60		0,321

Sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) khi so sánh phân bố về: **tuổi mẹ**, phân loại BMI của mẹ trước mang thai, tăng cân của mẹ trong thai kỳ theo BMI, thai phụ có vết mổ cũ và tuổi thai khi kết thúc thai kỳ.

3.1.2 Đặc điểm của nhóm thai chậm tăng trưởng

Bảng 3.2: Phân nhóm thai chậm tăng trưởng theo trọng lượng và tuổi thai

Đặc điểm phân nhóm	n	Tỷ lệ (%)
Trọng lượng		
$BPV 3^{th} < P_{thai} < BPV 10^{th}$	72	34,3
$P_{thai} < BPV 3^{th}$	138	65,7
Tổng số	210	100,0
Tuổi thai		
< 32 tuần	18	8,6
≥ 32 tuần	192	91,4
Tổng số	210	100,0

(P_{thai} : trọng lượng thai nhi). Tỷ lệ thai chậm tăng trưởng mức độ nặng ở trong nghiên cứu này chiếm 65,7% số lượng nhóm bệnh. Tỷ lệ thai chậm tăng trưởng sau 32 tuần chiếm phần lớn trong mẫu nghiên cứu nhóm bệnh.

3.1.3 Mối liên quan giữa phương pháp sinh với phân loại tăng trưởng thai nhi

Bảng 3.3: Mối liên quan giữa phương pháp sinh với phân loại tăng trưởng thai nhi

Phương pháp sinh	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR	95% CI
	n	%	n	%			
Sinh đường âm đạo	29	13,8	79	37,6	$< 0,0001$	3,76	2,32 – 6,09
Mổ lấy thai	181	86,2	131	62,4			
Tổng số	210	100,0	210	100,0			

Nguy cơ mổ lấy thai ở nhóm thai chậm tăng trưởng cao hơn nhóm thai tăng trưởng bình thường với OR: 3,76; 95% CI: 2,32 – 6,09; $p < 0,0001$.

3.1.4 Đặc điểm kết cục thai kỳ theo phân loại tăng trưởng thai nhi

3.1.4.1 Thời điểm ngay sau sinh

Bảng 3.4: So sánh đặc điểm kết cục thai kỳ ở thời điểm ngay sau sinh theo phân loại tăng trưởng

Đặc điểm kết cục thai kỳ	Nhóm bệnh (n = 210)	Nhóm chứng (n = 210)	P
<i>Cân nặng trẻ lúc sinh (gram)</i>	1959 ± 410	2493 ± 651	< 0,0001
<i>Apgar 1 phút</i>	7,12 ± 1,20	7,53 ± 1,01	< 0,001
<i>Apgar 5 phút</i>	7,84 ± 1,21	8,39 ± 0,93	< 0,001
<i>pH máu ĐMR</i>	7,22 ± 0,04	7,26 ± 0,02	< 0,001

Các đặc điểm về cân nặng trẻ lúc sinh, chỉ số Apgar ở thời điểm 1 phút và 5 phút, pH máu ĐMR của nhóm thai chậm tăng trưởng thấp hơn nhóm thai tăng trưởng bình thường. Các sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.1.4.2 Kết cục sơ sinh

Bảng 3.5: Mối liên quan giữa kết cục sơ sinh bất lợi với phân loại tăng trưởng thai nhi

Kết cục sơ sinh	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR	95% CI
	n	%	n	%			
<i>Bình thường</i>	78	37,1	113	53,8	< 0,001	1,97	1,33 – 2,91
<i>Bất lợi</i>	132	62,9	97	36,2			
Tổng số	210	100,0	210	100,0			

Thai chậm tăng trưởng làm tăng nguy cơ kết cục sơ sinh bất lợi lên 1,97 lần ($p < 0,001$).

3.1.5 Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với phân loại tăng trưởng thai nhi

3.1.5.1 Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với phân loại tăng trưởng thai nhi

Bảng 3.6: Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với phân loại tăng trưởng thai nhi

Đặc điểm		Nhóm bệnh (n = 210)		Nhóm chúng (n = 210)		p	OR	95% CI
		n	%	n	%			
Apgar 1 phút < 7	<i>Có</i>	54	25,7	26	12,4	< 0,001	2,45	1,46 – 4,10
	<i>Không</i>	156	66,3	184	87,6			
Apgar 5 phút < 7	<i>Có</i>	39	18,6	8	3,8	< 0,001	5,76	2,62 – 12,65
	<i>Không</i>	171	81,4	202	96,2			
Suy hô hấp sơ sinh	<i>Có</i>	77	36,7	84	40,0	0,483	0,86	0,58 – 1,29
	<i>Không</i>	133	63,3	126	60,0			
Chuyển NICU	<i>Có</i>	93	44,3	71	33,8	0,028	1,55	1,05– 2,30
	<i>Không</i>	117	55,7	139	66,2			
pH < 7,20	<i>Có</i>	56	26,7	0	0	< 0,001	153,95	9,43 – 2511,18
	<i>Không</i>	154	73,3	210	100,0			

Thai chậm tăng trưởng là yếu tố làm tăng nguy cơ chỉ số Apgar dưới 7 điểm ($p < 0,001$), chuyển trẻ sơ sinh đến điều trị tại NICU ($p < 0,05$), pH máu ĐMR thấp ($p < 0,001$).

3.1.5.2 Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với phân nhóm của thai chậm tăng trưởng

Bảng 3.7: Mối liên quan giữa các đặc điểm của kết cục sơ sinh bất lợi với mức độ nặng của thai chậm tăng trưởng

Đặc điểm		BPV 3 th < P _{sơ sinh}		P _{sơ sinh} < BPV 3 th		p	OR	95% CI
		sinh < BPV 10 th (n = 72)		3 th (n = 138)				
		n	%	n	%			
Apgar phút thứ nhất	< 7 điểm	9	12,5	45	32,6	0,002	3,05	1,54 – 7,41
	≥ 7 điểm	63	87,5	93	67,4			
Apgar phút thứ năm	< 7 điểm	8	11,1	31	22,5	0,048	2,31	1,01 – 5,35
	≥ 7 điểm	64	88,9	107	77,5			
Suy hô hấp	Có	22	30,6	55	39,9	0,185	1,50	0,82 – 2,76
	Không	50	69,4	83	60,1			
Chuyển NICU	Có	34	47,2	85	61,6	0,047	1,79	1,01 – 3,18
	Không	38	52,8	53	38,4			
pH < 7,20	Có	15	20,8	41	29,7	0,169	1,60	0,81 – 3,15
	Không	57	79,2	97	70,3			

(P_{sơ sinh}: trọng lượng trẻ lúc mới sinh)

Khi so sánh với nhóm thai chậm tăng trưởng có trọng lượng trên BPV thứ 3, thì nhóm thai chậm tăng trưởng mức độ nặng có nhiều nguy cơ bị chỉ số Apgar thấp, chuyển trẻ sơ sinh đến điều trị tại NICU (p < 0,01).

3.1.6 Giá trị dự báo của chỉ số xung động mạch rốn đối với kết cục sơ sinh bất lợi

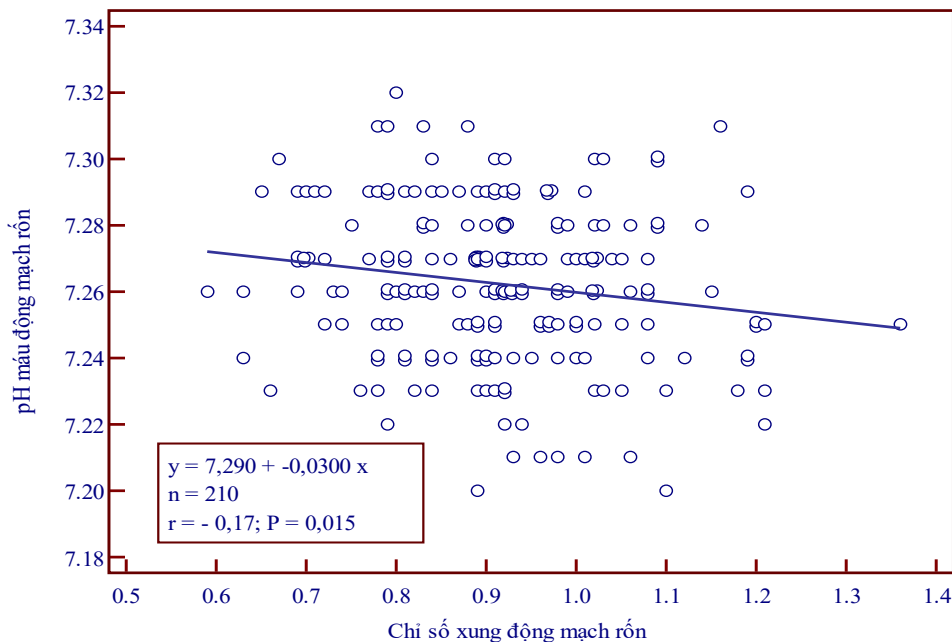
3.1.6.1 So sánh chỉ số xung động mạch rốn theo phân loại tăng trưởng và kết cục sơ sinh

Bảng 3.8: So sánh chỉ số xung động mạch rốn theo phân loại tăng trưởng thai nhi và kết cục sơ sinh

Đặc điểm	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	Giá trị trung	n	Giá trị	
		bình PI ĐMR		trung bình PI ĐMR	
Chỉ số xung ĐMR	210	1,13 ± 0,27	210	0,91 ± 0,13	< 0,001
Kết cục sơ sinh					
Bất lợi	132	1,20 ± 0,30	97	0,95 ± 0,14	< 0,001
Bình thường	78	1,00 ± 0,14	113	0,87 ± 0,10	< 0,001
p	< 0,0001		< 0,0001		

Chỉ số xung ĐMR của thai chậm tăng trưởng cao hơn so với thai tăng trưởng bình thường. Trong cả hai nhóm nghiên cứu, thai có kết cục sơ sinh bất lợi có chỉ số xung ĐMR cao hơn. Các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

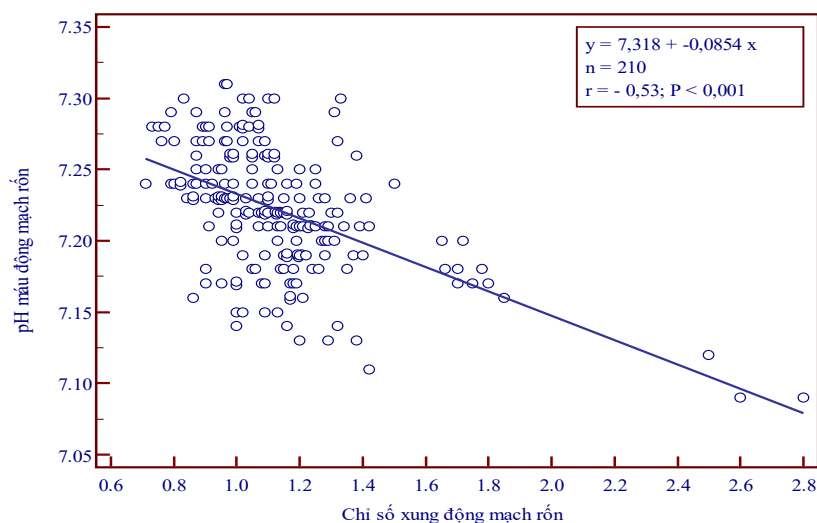
3.1.6.2 Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường



Biểu đồ 3.1: Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường

Có sự tương quan nghịch mức độ yếu giữa chỉ số xung ĐMR với pH máu ĐMR ở thai tăng trưởng bình thường ($r = -0,17$; $p < 0,05$).

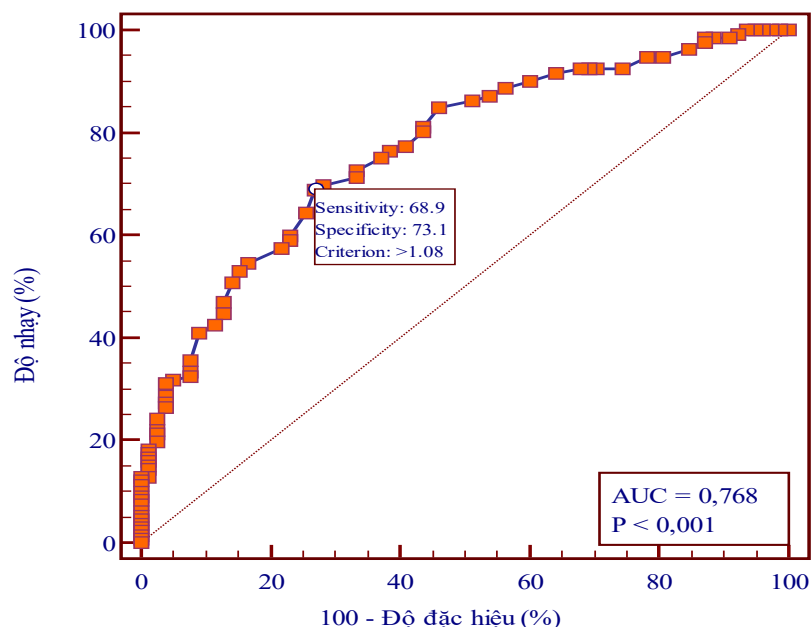
3.1.6.3 Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng



Biểu đồ 3.2: Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

Có sự tương quan nghịch mức độ mạnh giữa chỉ số xung ĐMR với pH máu ĐMR ở thai chậm tăng trưởng ($r = -0,53; p < 0,001$).

3.1.6.4 Giá trị dự báo của chỉ số xung động mạch rốn đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng



Biểu đồ 3.3: Biểu đồ ROC của chỉ số xung động mạch rốn trong tiên lượng đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng

Giá trị dự báo của chỉ số xung ĐMR đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng ở mức trung bình ($AUC = 0,768; p < 0,001$).

3.1.7 Giá trị dự báo của tỷ số não - bánh nhau và tỷ số rốn – não đối với kết cục sơ sinh bất lợi

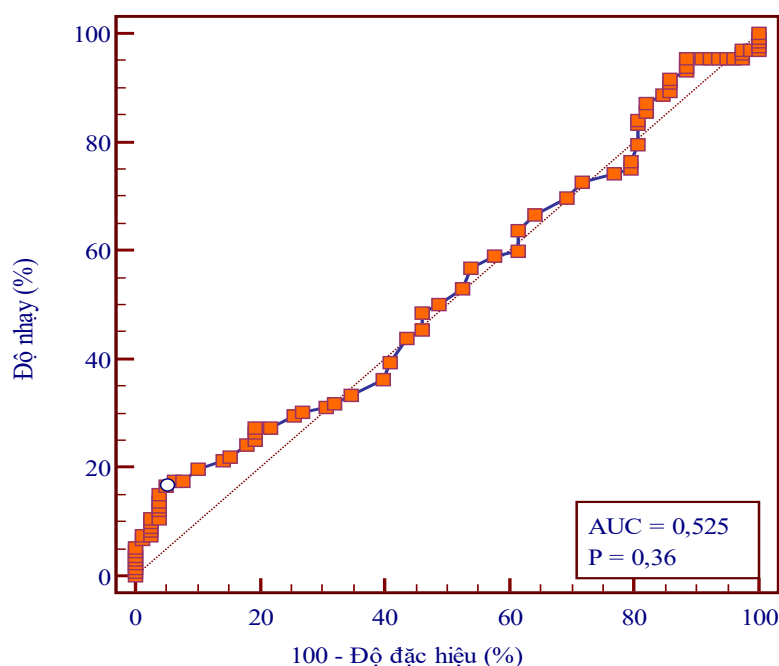
3.1.7.1 Đặc điểm tỷ số não – bánh nhau và tỷ số rốn - não theo phân nhóm tăng trưởng thai nhi

Bảng 3.9: So sánh tỷ số não – bánh nhau và tỷ số rốn - não theo phân loại tăng trưởng thai nhi

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n= 210)	Nhóm chứng (n = 210)	p
Giá trị trung bình tỷ số não – bánh nhau	1,22 ± 0,22	1,90 ± 0,28	< 0,001
Giá trị trung bình tỷ số rốn - não	0,85 ± 0,20	0,54 ± 0,07	< 0,001

So với nhóm thai tăng trưởng bình thường thì nhóm thai chậm tăng trưởng có tỷ số não – bánh nhau thấp hơn và tỷ số rốn - não cao hơn, các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

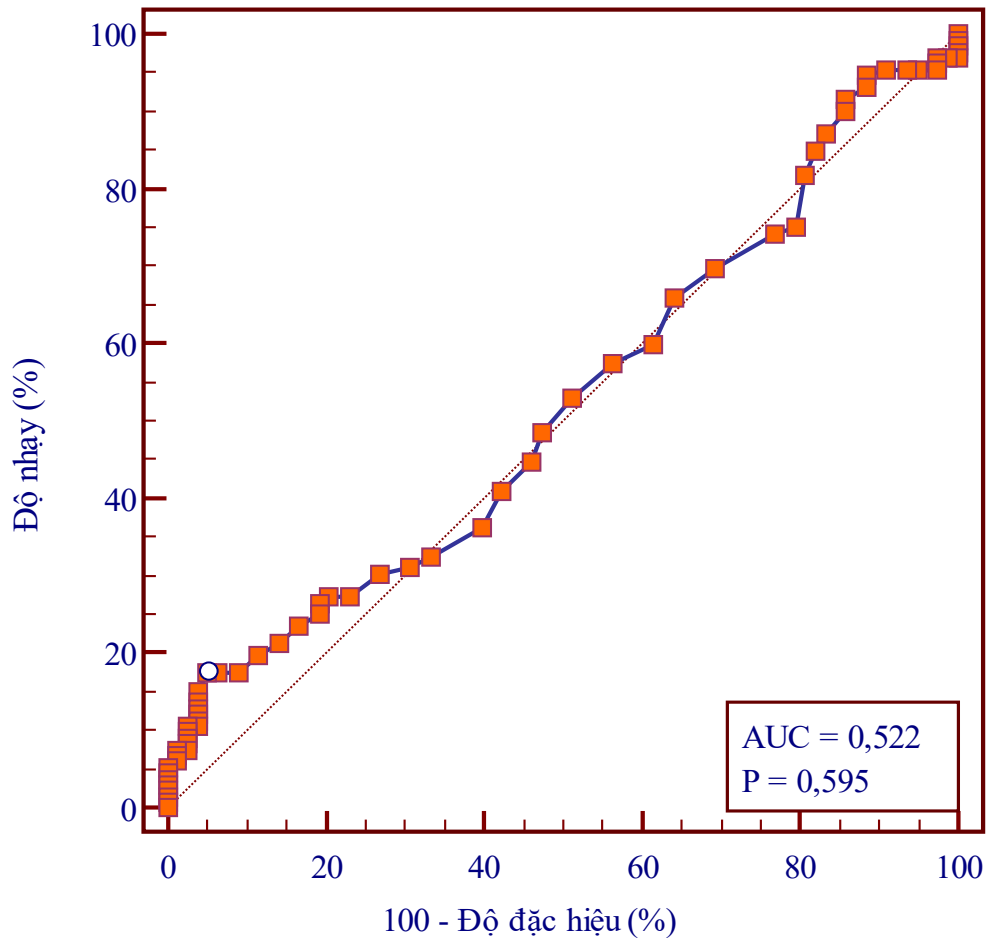
3.1.7.2 Giá trị dự báo của tỷ số não – bánh nhau đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng



Biểu đồ 3.4: Biểu đồ ROC của tỷ số não – bánh nhau đối với tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng

Tỷ số não - bánh nhau không có ý nghĩa về giá trị dự báo đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng (AUC = 0,525; $p > 0,05$).

3.1.7.3 Giá trị dự báo của tỷ số rốn – não đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng



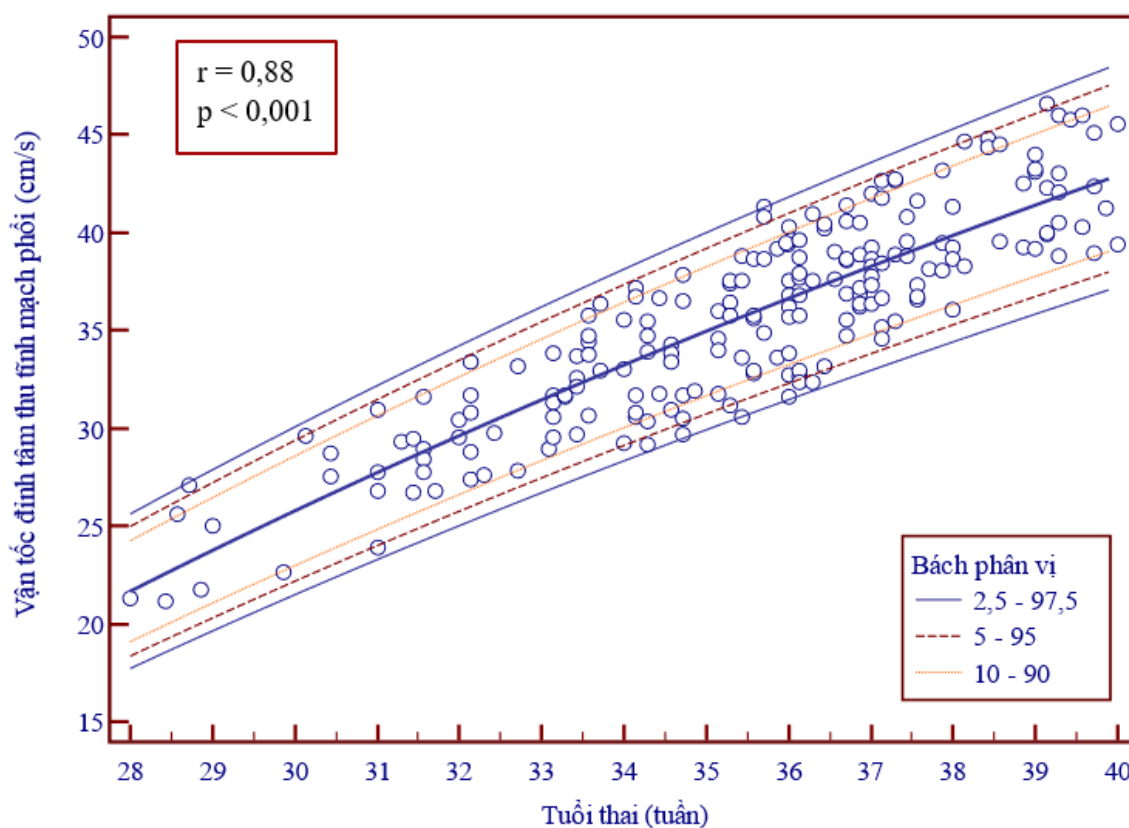
Biểu đồ 3.5: Biểu đồ ROC của tỷ số rốn – não đối với tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng

Tỷ số rốn – não không có ý nghĩa về giá trị dự báo đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng (AUC = 0,522; $p > 0,05$).

3.2 CÁC CHỈ SỐ DOPPLER CỦA TĨNH MẠCH PHỔI VÀ ĐỘNG MẠCH PHỔI Ở THAI TĂNG TRƯỞNG BÌNH THƯỜNG VÀ THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

3.2.1 Khoảng giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường

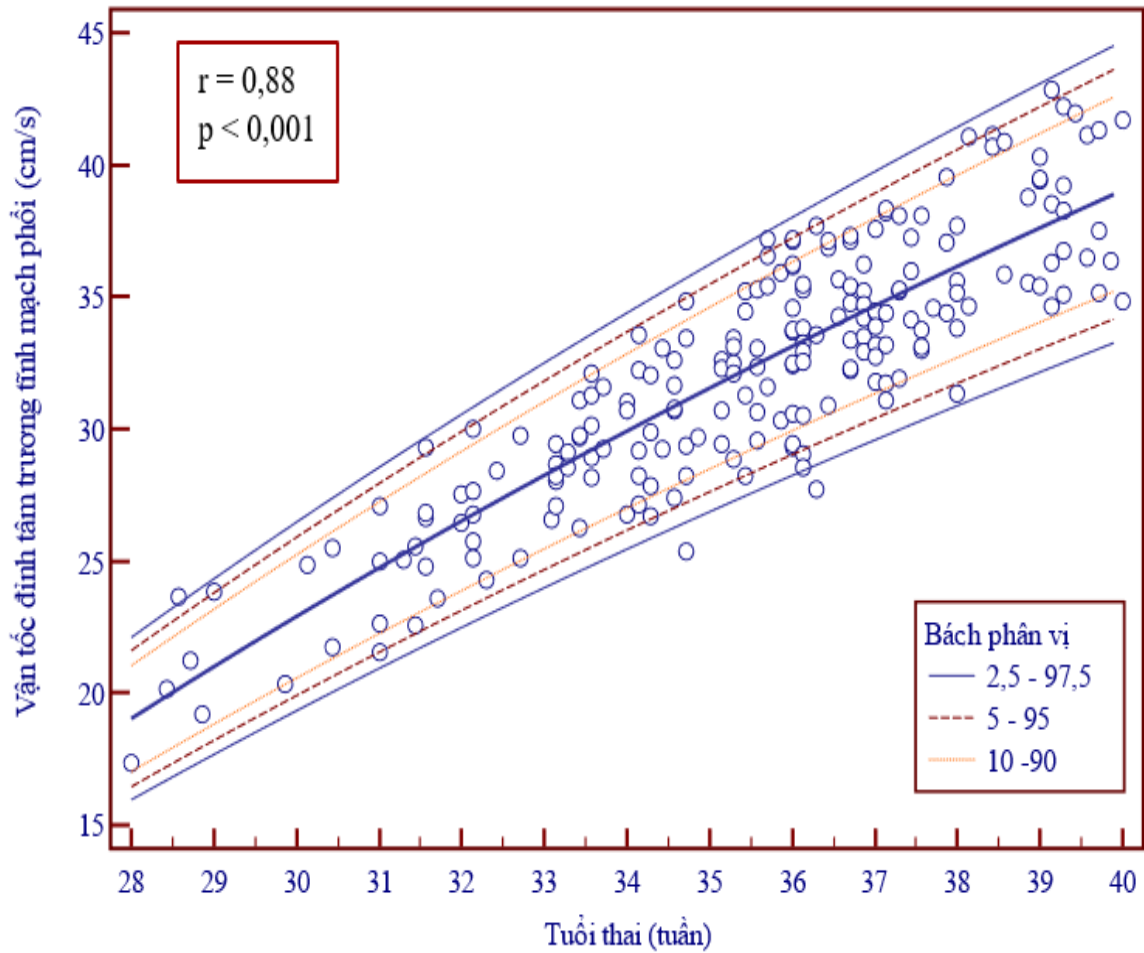
3.2.1.1 Vận tốc đỉnh thì tâm thu tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.6: Vận tốc đỉnh thì tâm thu tĩnh mạch phổi theo tuổi thai

Vận tốc đỉnh thì tâm thu TMP thai nhi từ 28 tuần đến 40 tuần có giá trị trong khoảng 18cm/s – 50cm/s. Có sự tương quan thuận giữa vận tốc đỉnh thì tâm thu tĩnh mạch phổi thai nhi với tuổi thai ($r = 0,88$; $p < 0,001$).

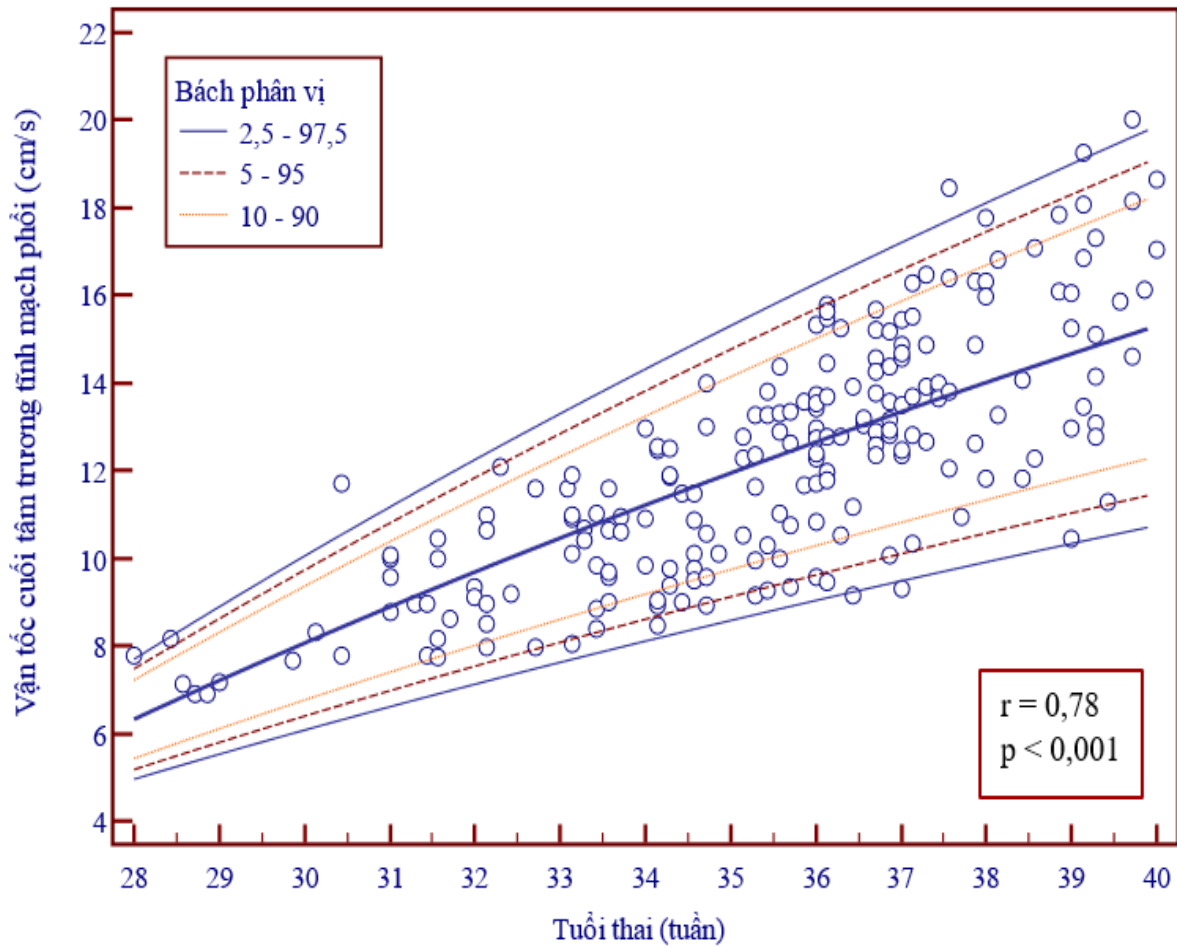
3.2.1.2 Vận tốc đỉnh thì tâm trung tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.7: Vận tốc đỉnh thì tâm trung tĩnh mạch phổi theo tuổi thai

Vận tốc đỉnh thì tâm trung TMP thai nhi có giá trị trong khoảng 15cm/s – 45cm/s tương ứng tuổi thai 28 tuần – 40 tuần. Có sự tương quan thuận giữa vận tốc đỉnh thì tâm trung tĩnh mạch phổi với tuổi thai ($r = 0,88$; $p < 0,001$).

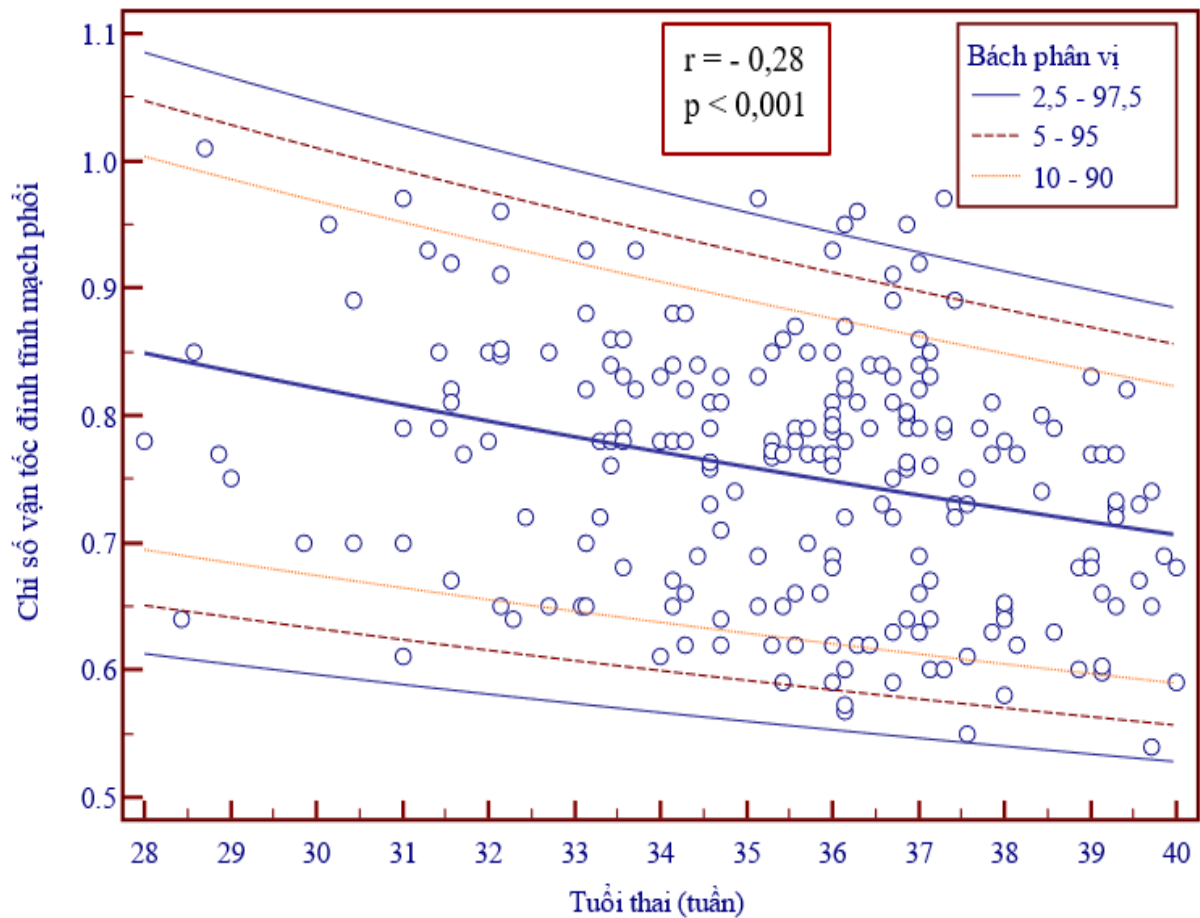
3.2.1.3 Vận tốc cuối thì tâm trương tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.8: Vận tốc cuối thì tâm trương tĩnh mạch phổi theo tuổi thai

Vận tốc cuối thì tâm trương TMP thai nhi có giá trị trong khoảng 5cm/s – 20cm/s tương ứng tuổi thai 28 tuần – 40 tuần. Có sự tương quan thuận giữa vận tốc cuối tâm trương tĩnh mạch phổi với tuổi thai ($r = 0,78$; $p < 0,001$).

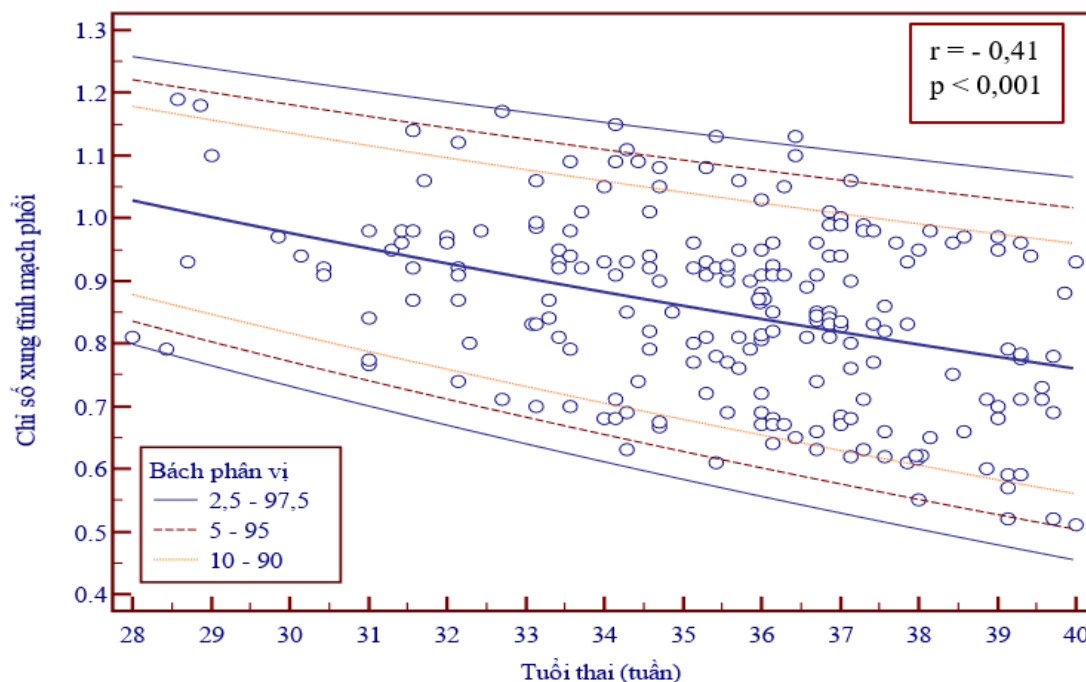
3.2.1.4 Chỉ số vận tốc đỉnh tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.9: Chỉ số vận tốc đỉnh của tĩnh mạch phổi theo tuổi thai

Chỉ số vận tốc đỉnh TMP thai nhi có giá trị trong khoảng 1,1 – 0,4, tương ứng tuổi thai 28 tuần – 40 tuần. Có sự tương quan nghịch giữa chỉ số vận tốc đỉnh tĩnh mạch phổi với tuổi thai ($r = - 0,28$; $p < 0,001$).

3.2.1.5 Chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.10: Chỉ số xung tĩnh mạch phổi theo tuổi thai

Chỉ số xung TMP thai nhi có giá trị trong khoảng 1,3 – 0,4, tương ứng tuổi thai 28 tuần – 40 tuần. Có sự tương quan nghịch giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với tuổi thai ($r = -0,41$; $p < 0,001$).

3.2.1.6 Các công thức hồi quy cho các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Bảng 3.10: Công thức hồi quy của các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi theo tuổi thai

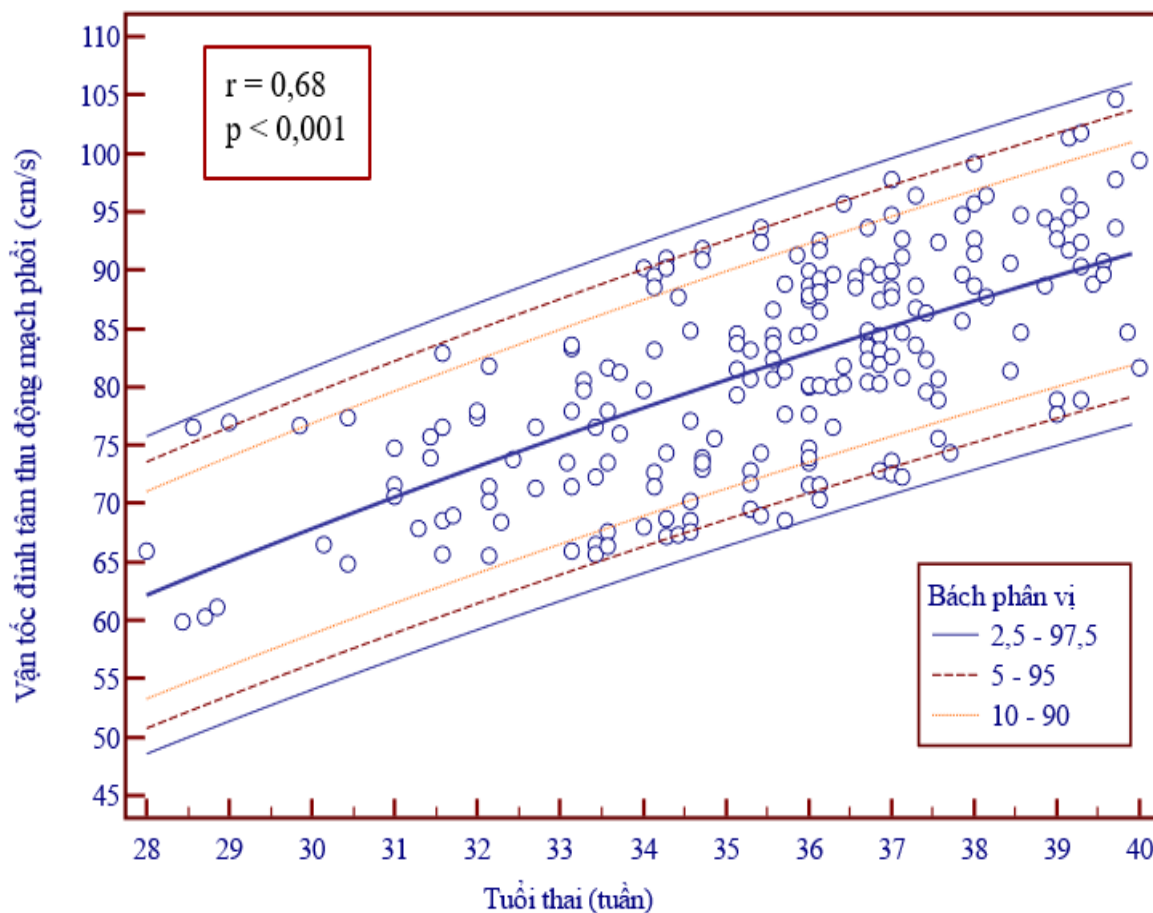
Chỉ số Doppler	Cỡ mẫu (n)	Chuyển đổi Logarit	Giao điểm (α)	Độ dốc (β)	p
Vận tốc đỉnh tâm thu (cm/s)	210	-	-26,420	1,749	< 0,001
Vận tốc đỉnh tâm trương (cm/s)	210	-	-26,01	1,64	< 0,001
Vận tốc cuối tâm trương (cm/s)	210	-	-17,149	0,829	< 0,001
Chỉ số vận tốc đỉnh	210	LN	0,101	-0,0064	< 0,001
Chỉ số xung tĩnh mạch	210	LN	0,36	-0,0123	< 0,001

Ghi chú: LN (logarit tự nhiên)

Mô hình hồi quy tuyến tính được thiết lập giữa các chỉ số Doppler TMP thai nhi theo tuổi thai có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.2 Khoảng giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler động mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường

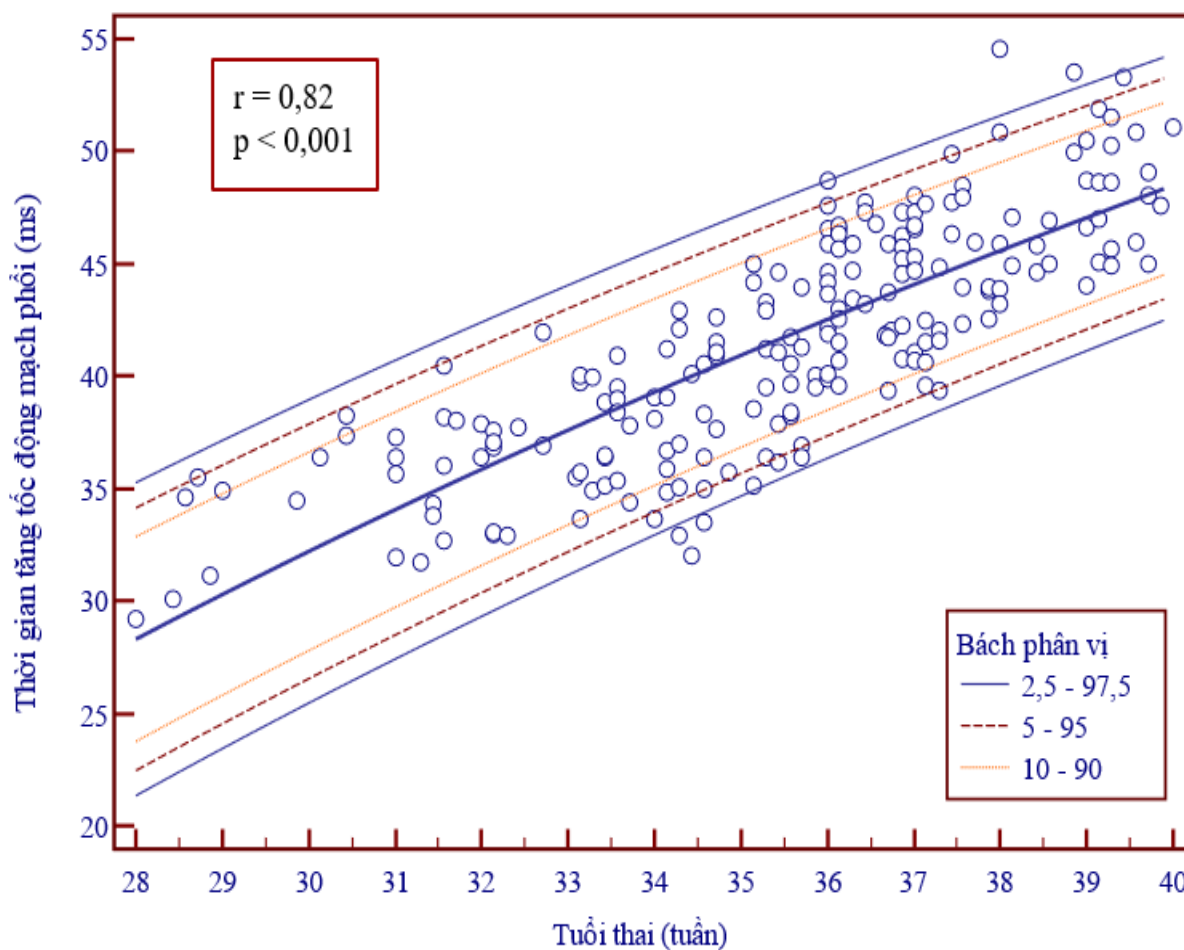
3.2.2.1 Vận tốc đỉnh tâm thu động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.11: Vận tốc đỉnh tâm thu động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Vận tốc đỉnh tâm thu ĐMP thai nhi trong khoảng 50cm/s – 105cm/s tương ứng với tuổi thai 28 tuần – 40 tuần. Vận tốc đỉnh tâm thu động mạch phổi tương quan thuận với tuổi thai ($r = 0,68$; $p < 0,001$).

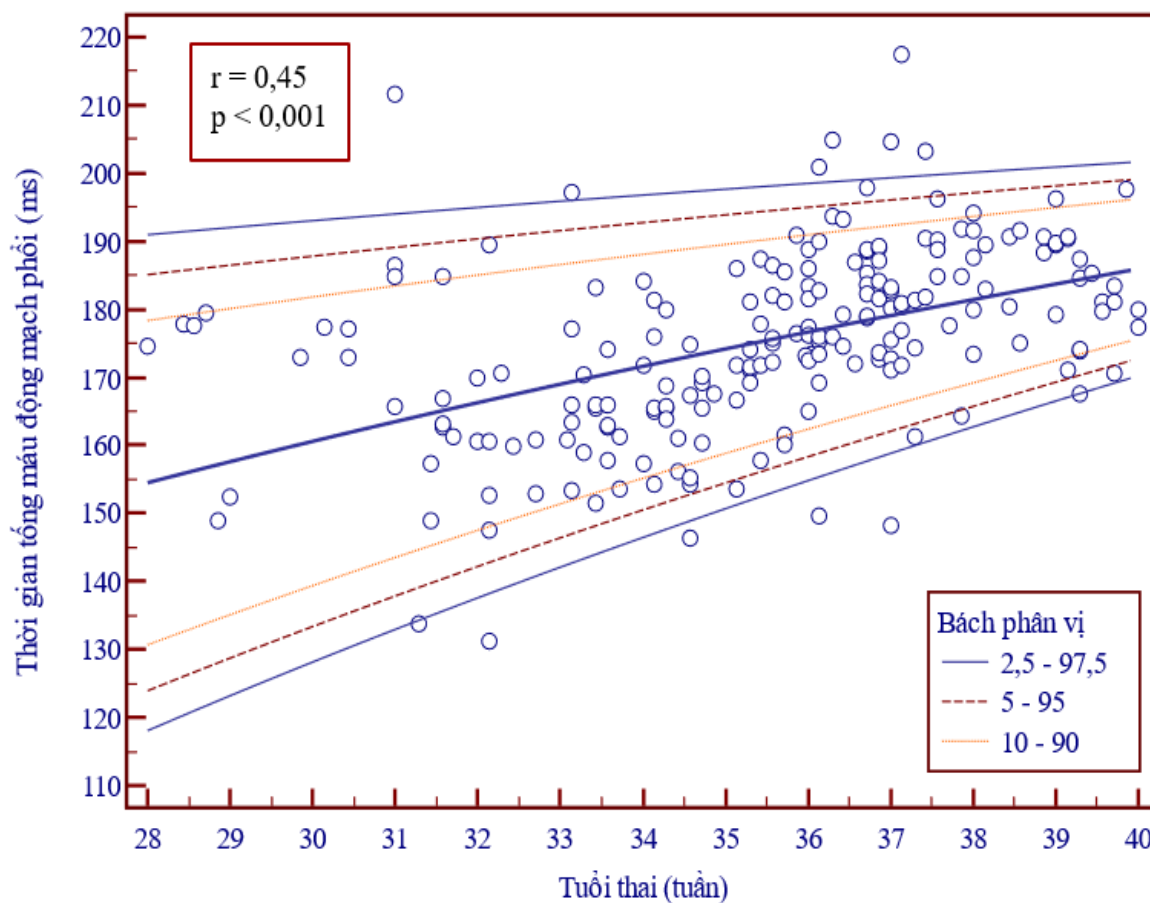
3.2.2.2 Thời gian tăng tốc của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.12: Thời gian tăng tốc của động mạch phổi theo tuổi thai

Thời gian tăng tốc ĐMP thai nhi trong khoảng 20 ms – 55 ms tương ứng với tuổi thai 28 tuần – 40 tuần. Thời gian tăng tốc động mạch phổi tương quan thuận với tuổi thai ($r = 0,82$; $p < 0,001$).

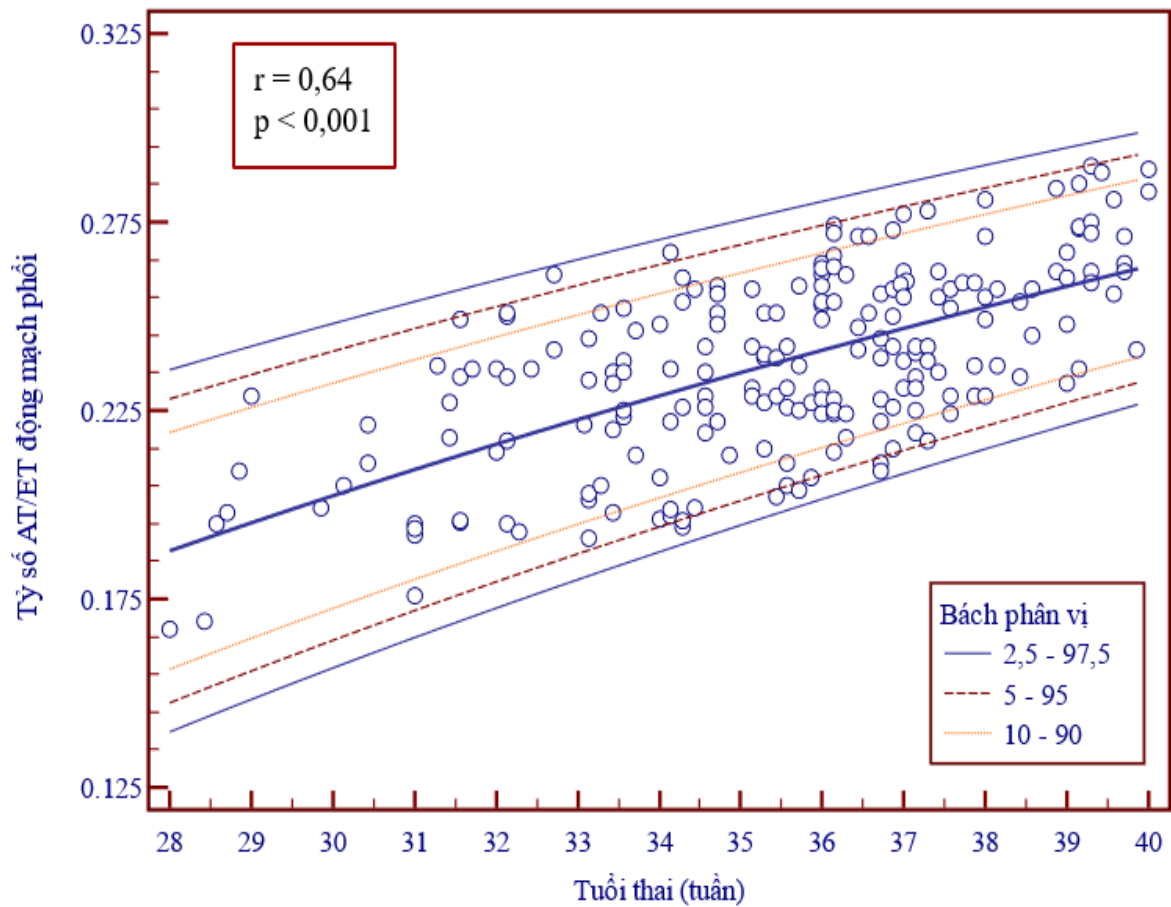
3.2.2.3 Thời gian tổng máu của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.13: Thời gian tổng máu của động mạch phổi theo tuổi thai

Thời gian tổng máu ĐMP thai nhi trong khoảng 120 ms – 200 ms tương ứng với tuổi thai 28 – 40 tuần. Thời gian tổng máu động mạch phổi tương quan thuận với tuổi thai ($r = 0,45$; $p < 0,001$).

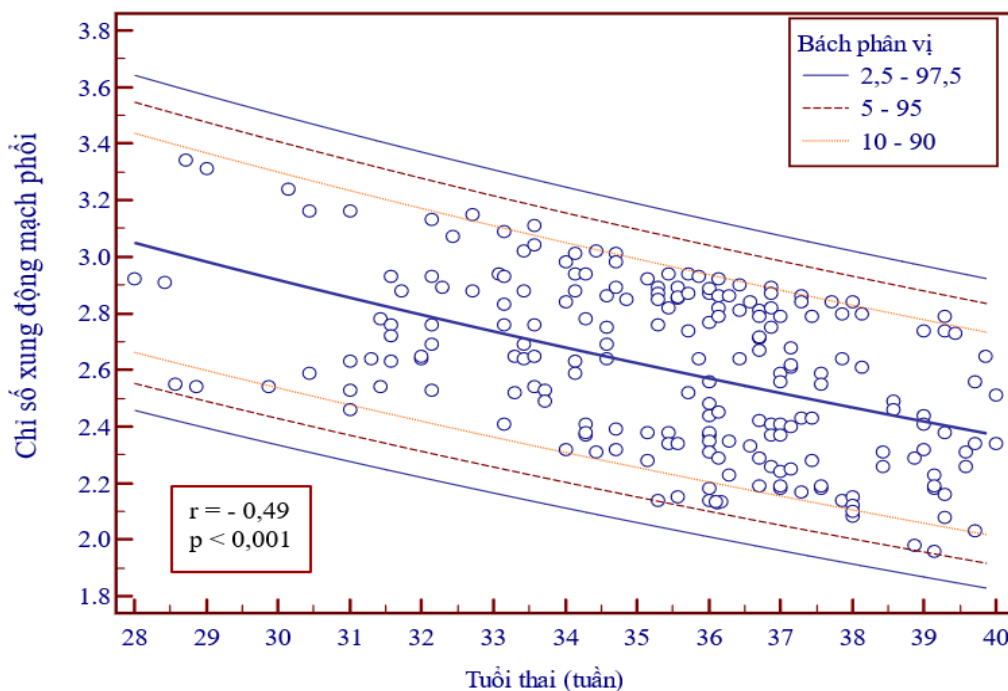
3.2.2.4 Tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.14: Tỷ số AT/ET của động mạch phổi theo tuổi thai

Tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi trong khoảng 0,135 – 0,295 tương ứng với tuổi thai 28 – 40 tuần. Tỷ số AT/ET động mạch phổi tương quan thuận với tuổi thai ($r = 0,64$; $p < 0,001$).

3.2.2.5 Chỉ số xung động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai



Biểu đồ 3.15: Chỉ số xung của động mạch phổi theo tuổi thai

Chỉ số xung ĐMP thai nhi trong khoảng 1,80 – 3,80 tương ứng với tuổi thai 28 - 40 tuần. Có sự tương quan nghịch giữa chỉ số xung ĐMP với tuổi thai ($r = -0,49$; $p < 0,001$).

3.2.2.6 Các công thức hồi quy cho các chỉ số Doppler của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

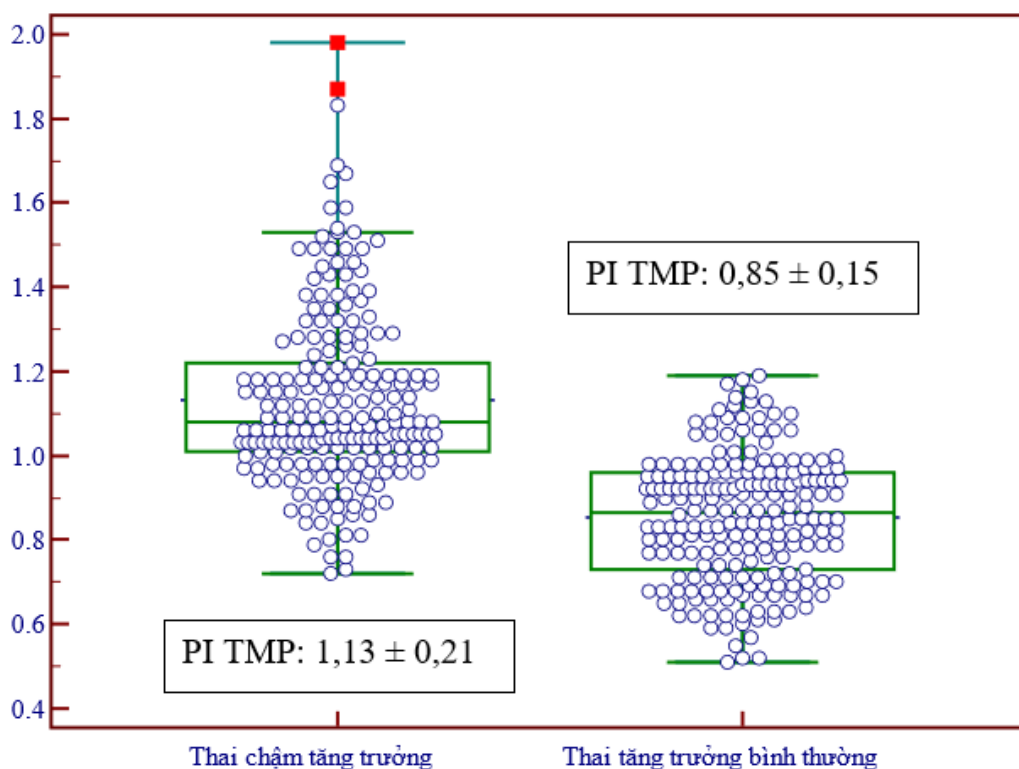
Bảng 3.11: Các công thức hồi quy cho các chỉ số Doppler của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Chỉ số Doppler	Cỡ mẫu (n)	Chuyển đổi Logarit	Giao điểm (α)	Độ dốc (β)	p
Vận tốc đỉnh tâm thu (cm/s)	210	LN	1,441	0,0132	< 0,001
Thời gian tăng tốc (ms)	210	-	-16,292	1,630	< 0,001
Thời gian tổng máu (ms)	210	-	92,478	2,331	< 0,001
Tỷ số AT/ET	210	-	0,0244	0,006	< 0,001
Chỉ số xung	210	LN	0,742	-0,00928	< 0,001

Ghi chú: LN (logarit tự nhiên); AT: (thời gian tăng tốc); ET (thời gian tổng máu)

Mô hình hồi quy tuyến tính được thiết lập giữa các chỉ số Doppler ĐMP theo tuổi thai ở thai tăng trưởng bình thường có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.3 Đặc điểm chỉ số xung tĩnh mạch phổi của thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng



Biểu đồ 3.16: Đặc điểm chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi theo phân loại tăng trưởng thai nhi

So với thai tăng trưởng bình thường, chỉ số xung TMP của thai chậm tăng trưởng cao hơn ($1,13 \pm 0,21$ so với $0,85 \pm 0,15$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.4 Đặc điểm tỷ số AT/ET, chỉ số xung động mạch phổi của thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng

Bảng 3.12: Đặc điểm tỷ số AT/ET và chỉ số xung của động mạch phổi theo tăng trưởng thai nhi

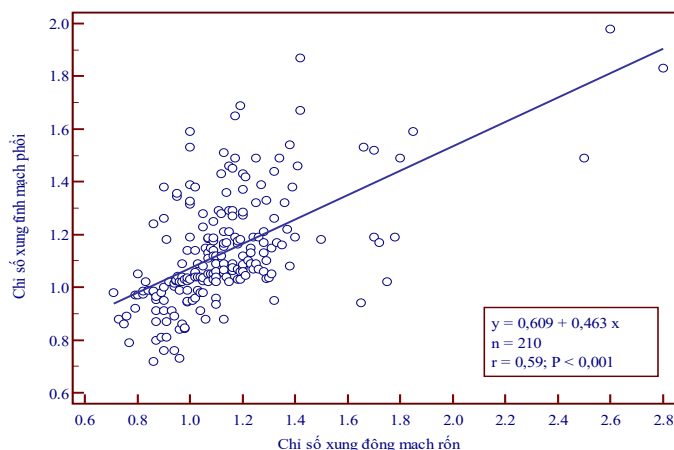
Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 210)	Nhóm chứng (n = 210)	p
Giá trị trung bình AT/ET	$0,237 \pm 0,024$	$0,220 \pm 0,032$	$< 0,001$
Giá trị trung bình PI ĐMP	$2,73 \pm 0,26$	$2,60 \pm 0,29$	$< 0,001$

So với thai tăng trưởng bình thường, tỷ số AT/ET và chỉ số xung của ĐMP ở thai chậm tăng trưởng cao hơn, các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ XUNG TĨNH MẠCH PHỔI VÀ CÁC CHỈ SỐ DOPPLER ĐỘNG MẠCH PHỔI THAI NHỊ ĐỐI VỚI SỨC KHỎE THAI VÀ TRẺ SƠ SINH Ở THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

3.3.1 Mỗi tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với chỉ số xung động mạch rốn

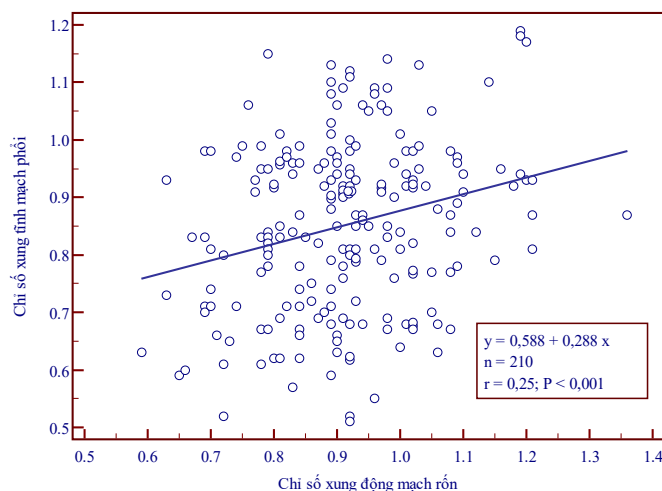
3.3.1.1 Mỗi tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi với chỉ số xung động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng



Biểu đồ 3.17: Sự tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với chỉ số xung động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

Có sự tương quan thuận mức độ mạnh giữa chỉ số xung TMP với chỉ số xung ĐMR ở nhóm thai chậm tăng trưởng ($r = 0,59; p < 0,001$).

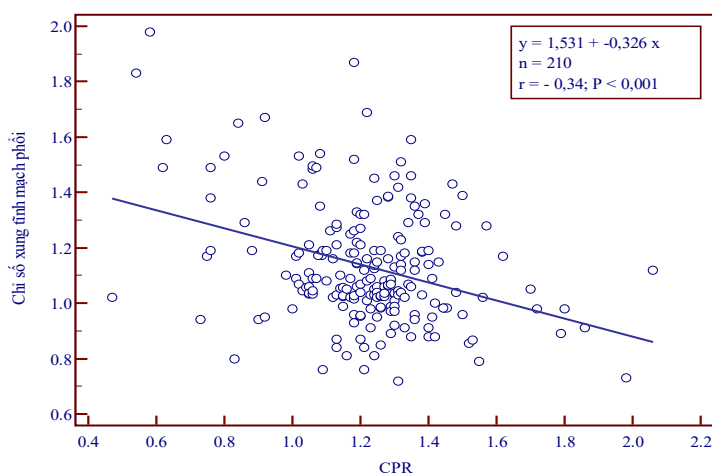
3.3.1.2 Mỗi tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi với chỉ số xung động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường



Biểu đồ 3.18: Sự tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với chỉ số xung động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường

Có sự tương quan thuận mức độ yếu giữa chỉ số xung TMP với chỉ số xung ĐMR ở nhóm thai tăng trưởng bình thường ($r = 0,25; p < 0,01$).

3.3.2 Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với tỷ số não – bánh nhau ở thai chậm tăng trưởng

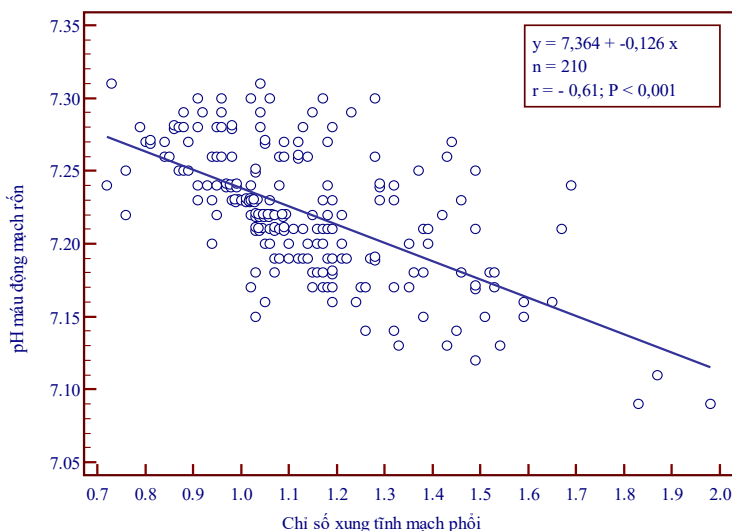


Biểu đồ 3.19: Sự tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với tỷ số não – bánh nhau ở thai chậm tăng trưởng

Có sự tương quan nghịch mức độ trung bình giữa chỉ số xung TMP với tỷ số não – bánh nhau ở thai chậm tăng trưởng ($r = - 0,34; p < 0,001$).

3.3.3 Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi và pH máu động mạch rốn

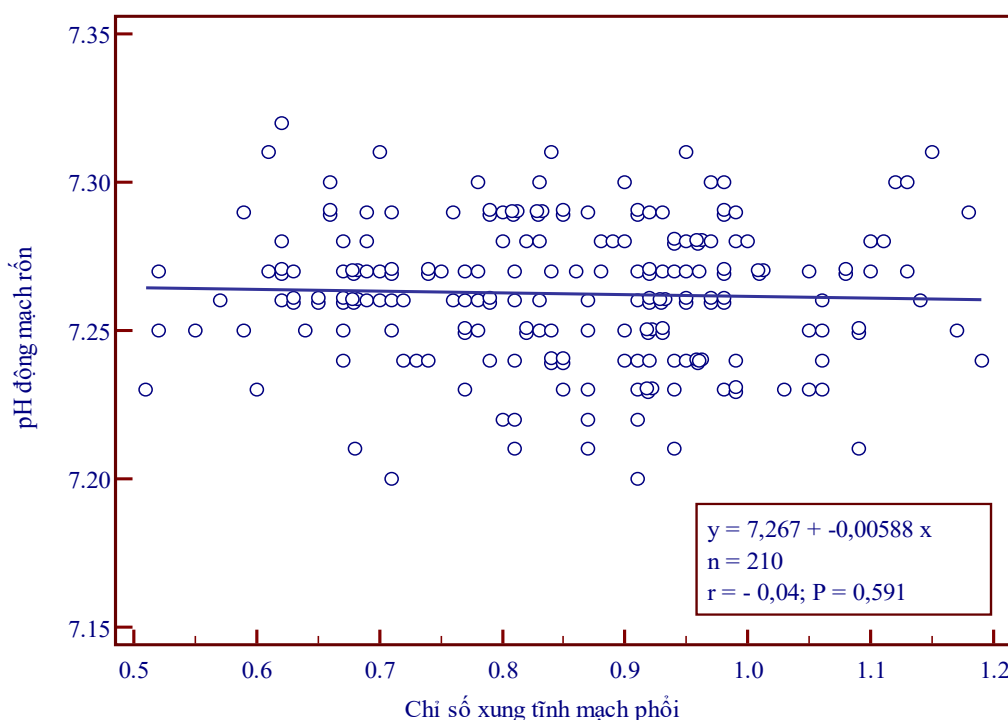
3.3.3.1 Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi và pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng



Biểu đồ 3.20: Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với pH máu động mạch rốn ở nhóm thai chậm tăng trưởng

Có sự tương quan nghịch mức độ mạnh giữa chỉ số xung TMP thai nhi với pH máu ĐMR ở thai chậm tăng trưởng ($r = - 0,61; p < 0,001$).

3.3.3.2 Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi và pH máu động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường



Biểu đồ 3.21: Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với pH máu động mạch rốn ở nhóm thai tăng trưởng bình thường

Không có sự tương quan giữa chỉ số xung TMP thai nhi với pH máu ĐMR ở thai tăng trưởng bình thường ($p > 0,05$).

3.3.4 Giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi đối với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

3.3.4.1 Phân bố số lượng thai chậm tăng trưởng theo pH máu động mạch rốn kết hợp với chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi

Bảng 3.13: Phân bố số lượng thai chậm tăng trưởng theo pH động mạch rốn (điểm cắt: 7,20) kết hợp PI tĩnh mạch phổi (điểm cắt: BPV 95th)

Đặc điểm	pH ĐMR < 7,20	pH ĐMR ≥ 7,20	Tổng số
$PI\ TMP > BPV\ 95^{th}$	49	46	95
$PI\ TMP \leq BPV\ 95^{th}$	7	108	115
Tổng số	56	154	210

Từ kết quả bảng 3.13, giá trị của chỉ số xung TMP trong chẩn đoán pH ĐMR < 7,20 được thể hiện trong bảng 3.14

3.3.4.2 Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi ($>$ bách phân vị 95) đối với pH máu động mạch rốn ($<$ 7,20) ở thai chậm tăng trưởng

Bảng 3.14: Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trên BPV 95th đối với pH máu động mạch rốn $<$ 7,20 ở thai chậm tăng trưởng

Đặc điểm	Giá trị	95% CI
<i>Độ nhạy</i>	87,5%	75,9% – 94,8%
<i>Độ đặc hiệu</i>	70,1%	62,2% - 77,2%
<i>AUC</i>	0,78	0,72 – 0,84
<i>Tỷ số khả dĩ dương</i>	2,93	2,2 – 3,8
<i>Tỷ số khả dĩ âm</i>	0,18	0,08 – 0,36
<i>Tỷ lệ bệnh</i>	26,6%	20,8% - 33,2%
<i>Giá trị tiên lượng dương</i>	51,6 %	45% - 58%
<i>Giá trị tiên lượng âm</i>	93,9 %	88,5% - 96,8%
<i>Chính xác</i>	74,7 %	68.3% - 80,4%

Khả năng tiên lượng pH máu ĐMR $<$ 7,20 ở thai chậm tăng trưởng bằng điểm cắt chỉ số xung TMP lớn hơn BPV 95th chính xác 74,7%.

3.3.5 Phân tích giá trị của chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi trong mô hình tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

3.3.5.1 So sánh sự phù hợp của các mô hình hồi quy tuyến tính trong tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

Bảng 3.15: So sánh sự phù hợp của các mô hình hồi quy tuyến tính trong tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

Mô hình hồi quy tuyến tính	Tóm tắt mô hình			ANOVA
	R ²	R ² hiệu chỉnh	Thống kê Durbin-Watson	p
Tuổi thai	0,032	0,027	2,22	0,01
PI ĐMR	0,285	0,282	2,18	< 0,001
CTG	0,364	0,361	2,12	< 0,001
CTG - PI ĐMR	0,556	0,552	2,01	< 0,001
Tuổi thai - CTG - PI ĐMR	0,575	0,569	2,06	< 0,001
Tuổi thai - CTG - PI ĐMR - PI TMP - Phương pháp sinh	0,624	0,615	1,99	< 0,001
Tuổi thai - CTG - PI ĐMR - PI TMP	0,624	0,617	1,99	< 0,001

(*Chú thích:* PI ĐMR: chỉ số xung động mạch rốn; CTG: biểu đồ tim thai và cơn go tử cung; PI TMP: chỉ số xung tĩnh mạch phổi)

Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến kết hợp các đặc điểm về tuổi thai, CTG, PI ĐMR và PI TMP thai nhi có hệ số R² hiệu chỉnh cao nhất (p < 0,001).

3.3.5.2 Phân tích vai trò của các biến số trong các mô hình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

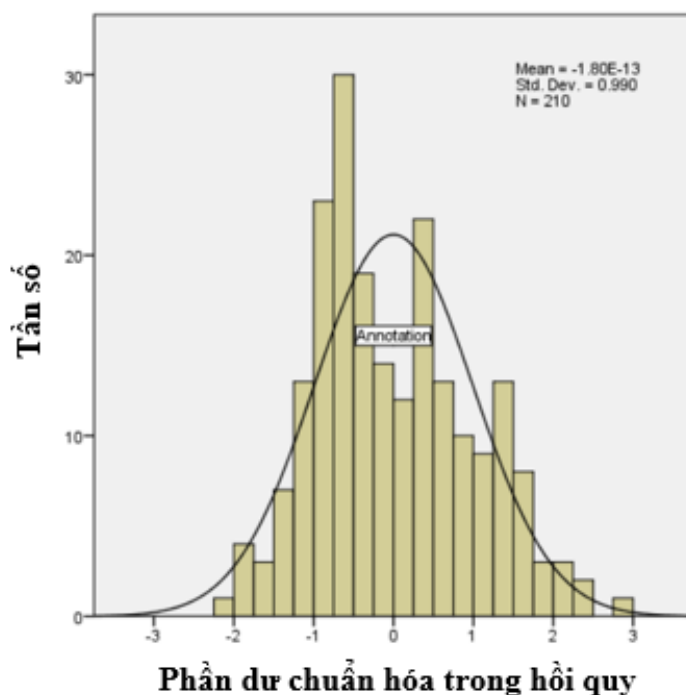
Bảng 3.16: Phân tích vai trò của các biến số trong các mô hình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

Mô hình dự báo	Biến độc lập	Hệ số (β) chưa chuẩn hóa	Hệ số (β) chuẩn hóa	t	Ý nghĩa	Thống kê đa cộng tuyến
Tuổi thai - CTG - PI ĐMR - PI TMP	<i>Tuổi thai</i>	- 0,004	- 0,229	- 4,456	< 0,001	1,430
	<i>CTG</i>	- 0,026	- 0,458	- 9,543	< 0,001	1,254
	<i>PI ĐMR</i>	- 0,059	- 0,370	- 6,758	< 0,001	1,632
	<i>PI TMP</i>	- 0,064	- 0,313	- 5,127	< 0,001	2,025
	<i>Phương pháp sinh</i>	0,001	0,004	0,097	0,923	1,092
Phương pháp sinh	<i>Hằng số</i>	7,525		183,3	< 0,001	
Tuổi thai - CTG - PI ĐMR - PI TMP	<i>Tuổi thai</i>	- 0,004	- 0,228	- 4,550	< 0,001	1,365
	<i>CTG</i>	- 0,026	- 0,458	- 9,665	< 0,001	1,225
	<i>PI ĐMR</i>	- 0,059	- 0,371	- 6,776	< 0,001	1,632
	<i>PI TMP</i>	- 0,064	- 0,312	- 5,173	< 0,001	1,988
	<i>Hằng số</i>	7,524		184,8	< 0,001	

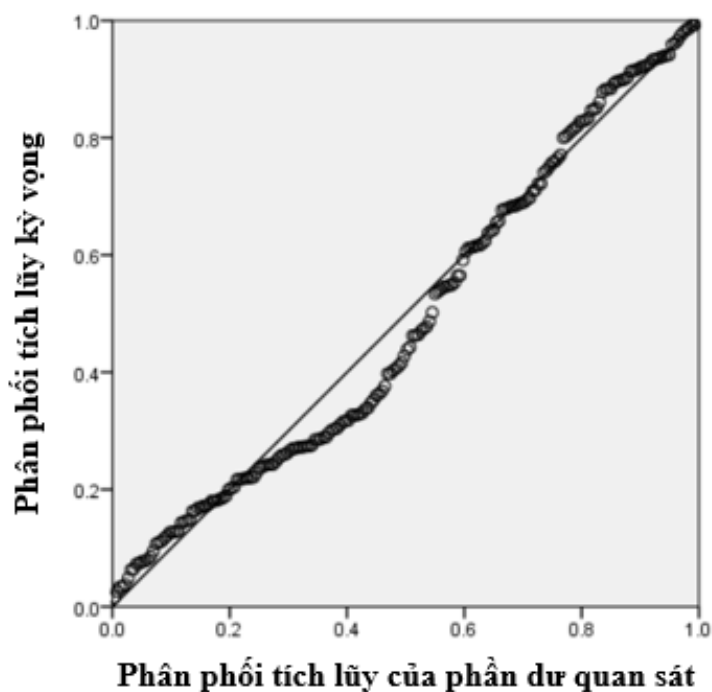
(*Chú thích:* PI ĐMR: chỉ số xung động mạch rốn; CTG: biểu đồ tim thai và cơn go tử cung; PI TMP: chỉ số xung tĩnh mạch phổi)

Phương pháp sinh không có ý nghĩa trong mô hình tiên lượng pH máu ĐMR ở nhóm thai chậm tăng trưởng ($p > 0,05$).

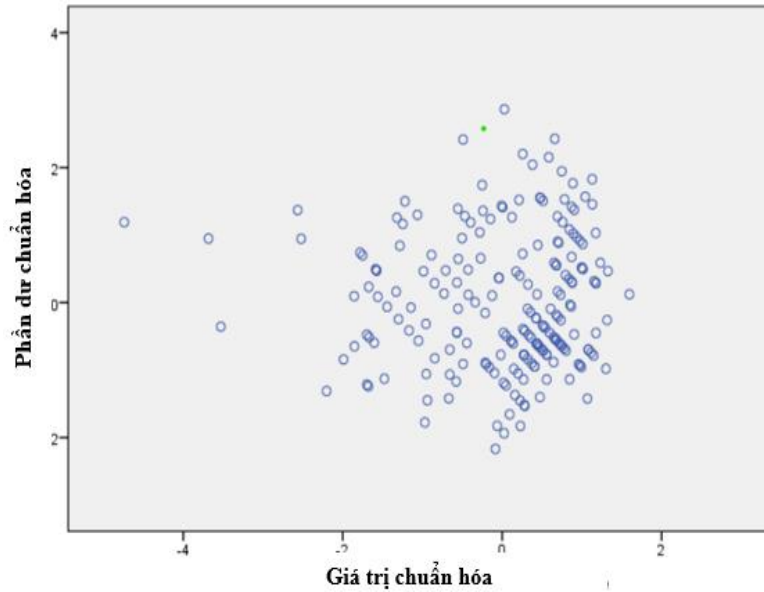
3.3.5.3 Đánh giá giả định hồi quy của mô hình hồi quy đa biến dự báo pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng



Biểu đồ 3.22: Biểu đồ tần số phần dư chuẩn hóa trong phương trình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

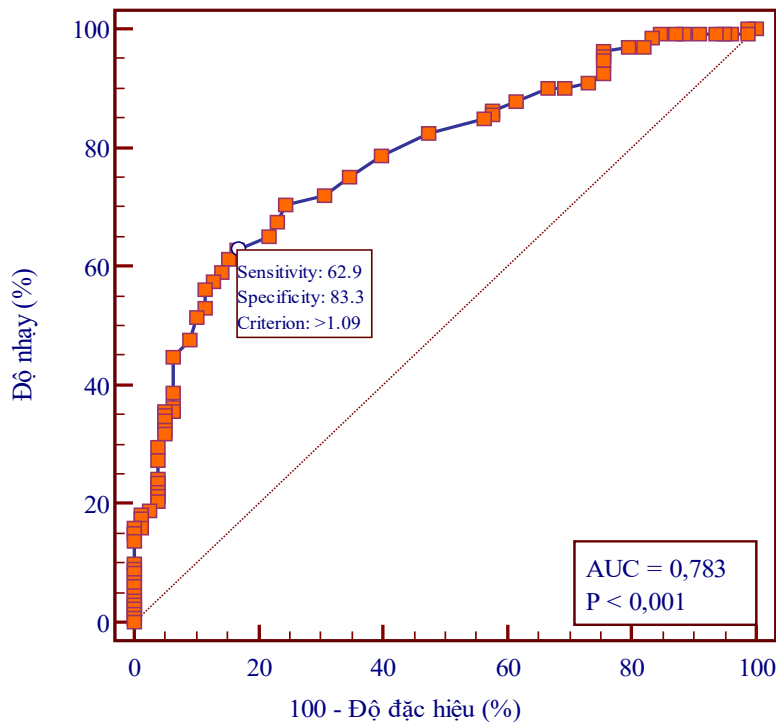


Biểu đồ 3.23: Biểu đồ phần dư chuẩn hóa trong phương trình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng



Biểu đồ 3.24: Biểu đồ phân tán giữa các phần dư chuẩn hóa và giá trị chuẩn hóa trong phương trình hồi quy đa biến để tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

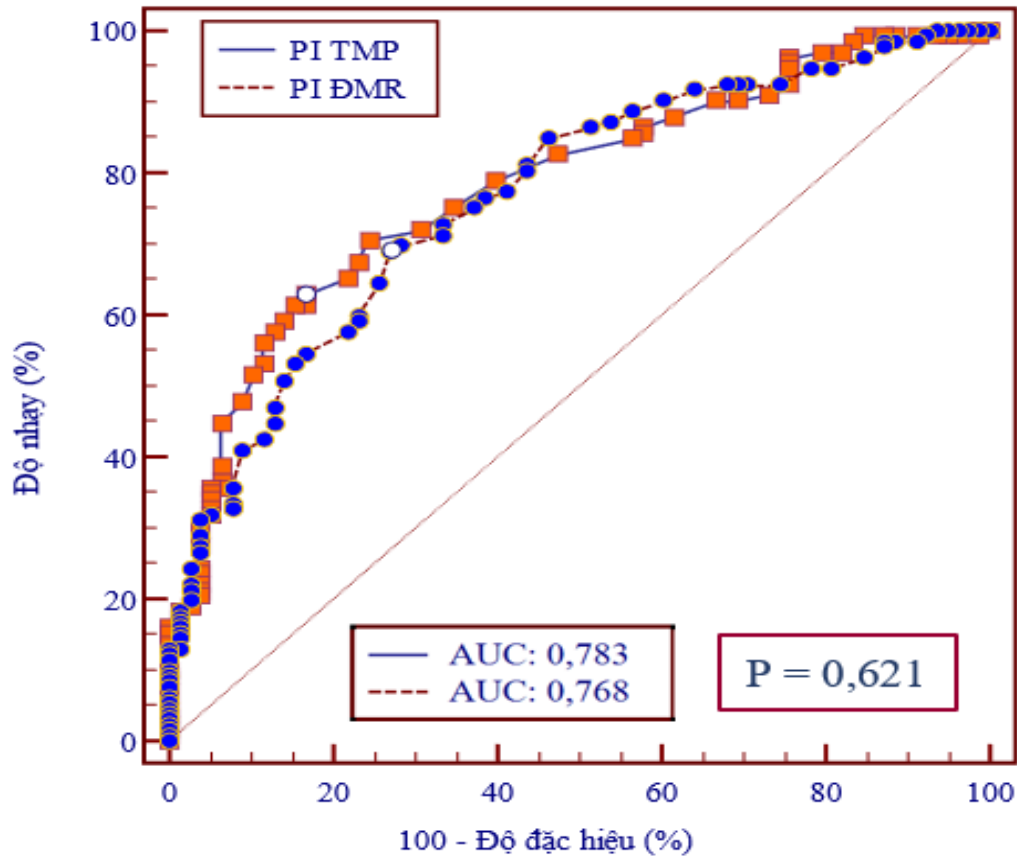
3.3.6 Giá trị dự báo kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng bằng chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi



Biểu đồ 3.25: Biểu đồ ROC của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trong dự báo kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng

Giá trị dự báo của chỉ số xung TMP đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng ở mức trung bình (AUC = 0,783; $p < 0,001$).

3.3.7 So sánh giá trị dự báo giữa chỉ số xung động mạch rốn và chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng

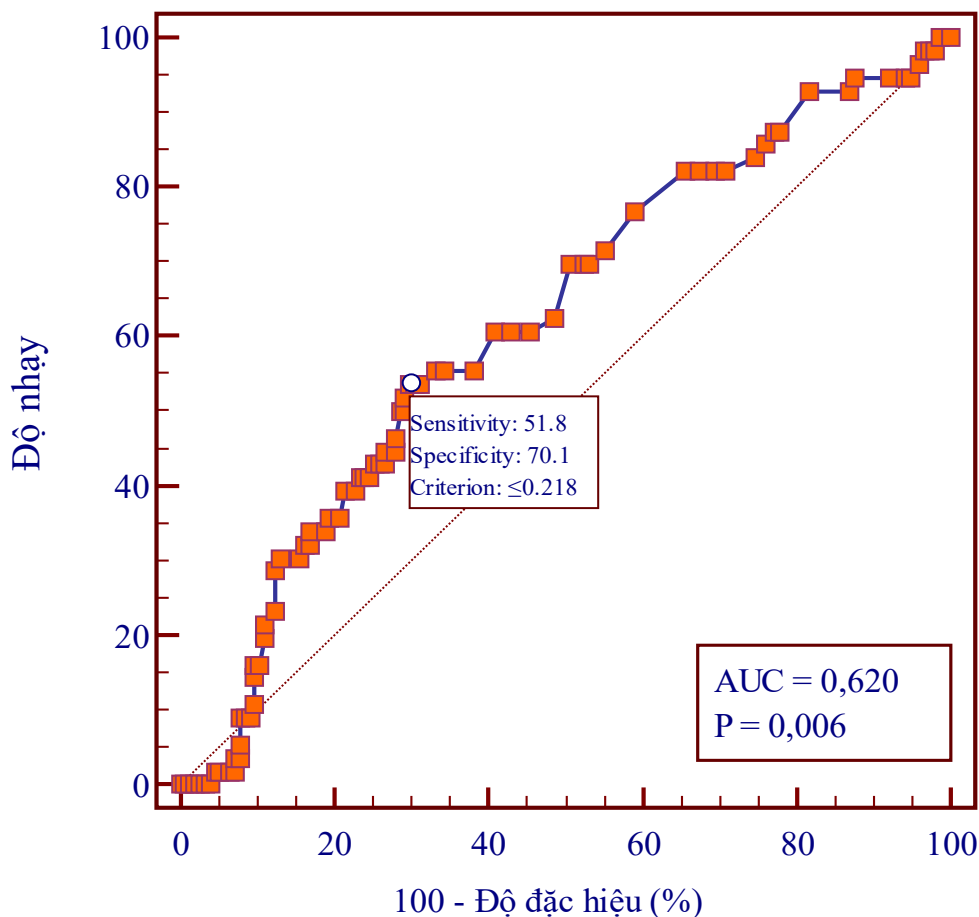


Biểu đồ 3.26: So sánh độ chính xác giữa chỉ số xung động mạch rốn và chỉ số xung tĩnh mạch phổi đối với tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng

Sự khác biệt về AUC của chỉ số xung tĩnh mạch phổi (PI TMP) và chỉ số xung động mạch rốn (PI ĐMR) trong tiên lượng kết cục thai kỳ bất lợi ở thai chậm tăng trưởng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.8 Giá trị tiên lượng của tỷ số AT/ET và chỉ số xung của động mạch phổi thai nhi đối với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng

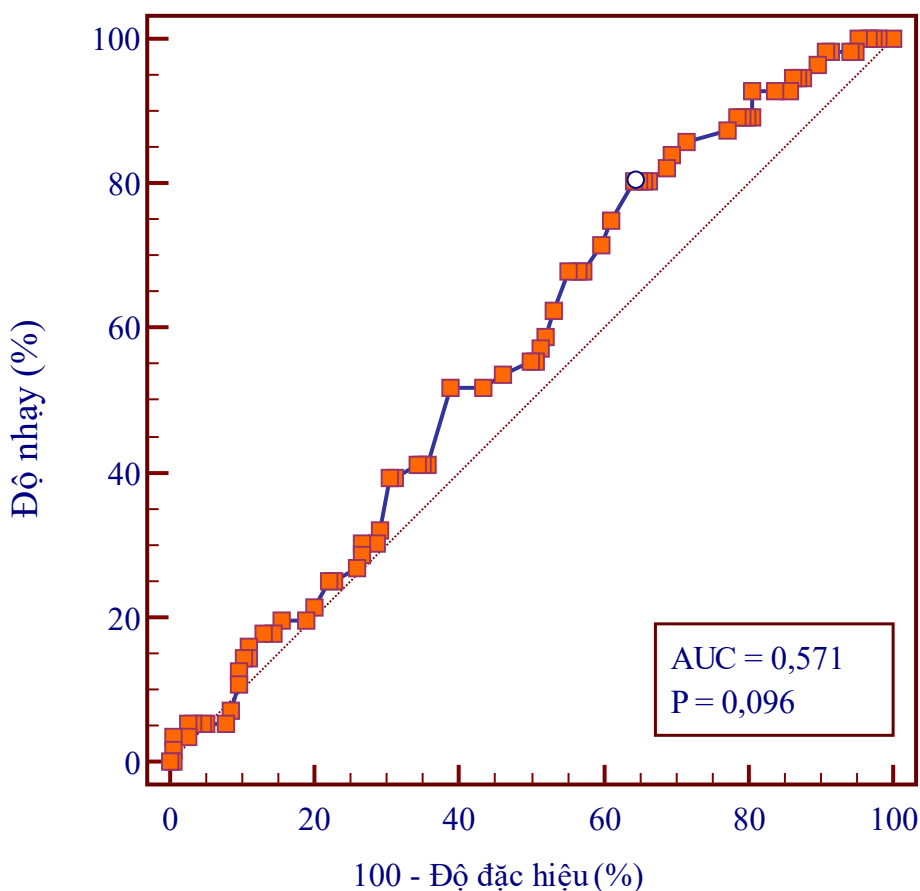
3.2.8.1 Tiên lượng pH máu động mạch rốn < 7,20 ở thai chậm tăng trưởng bằng tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi



Biểu đồ 3.27: Biểu đồ ROC của tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi trong tiên lượng pH máu động mạch rốn < 7,20

Giá trị tiên lượng của tỷ số AT/ET động mạch phổi đối với pH máu động mạch rốn < 7,20 ở thai chậm tăng trưởng ở mức không tốt (AUC = 0,620; $p < 0,001$).

3.3.8.2 Tiên lượng pH máu động mạch rốn < 7,20 ở thai chậm tăng trưởng bằng chỉ số xung động mạch phổi thai nhi

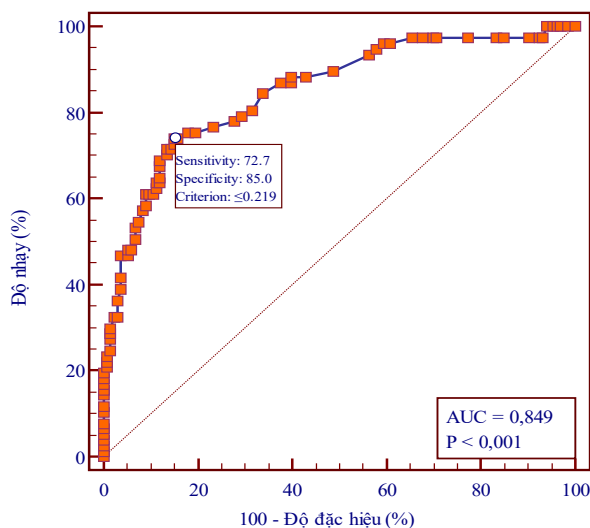


Biểu đồ 3.28: Đường biểu diễn ROC của chỉ số xung động mạch phổi thai nhi trong tiên lượng pH máu động mạch rốn < 7,20

Chỉ số xung ĐMP không có giá trị tiên lượng đối với pH máu động mạch rốn < 7,20 ở thai chậm tăng trưởng (AUC = 0,571; $p > 0,05$).

3.3.9 Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi đối với suy hô hấp sơ sinh

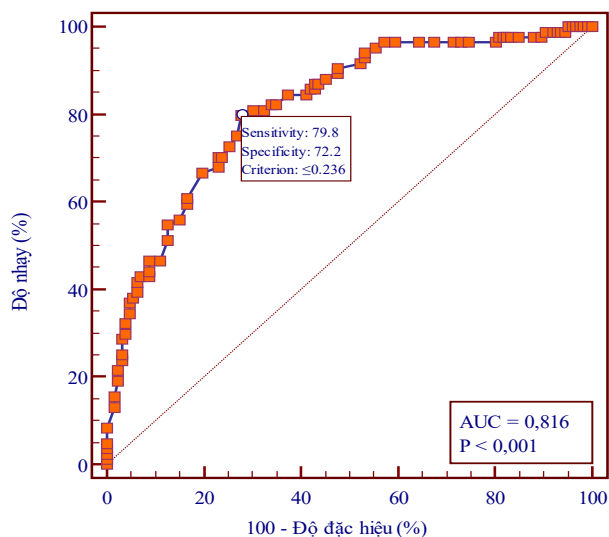
3.3.9.1 Giá trị tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng bằng tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi



Biểu đồ 3.29: Biểu đồ ROC của tỷ số AT/ET động mạch phổi trong tiên lượng suy hô hấp ở thai chậm tăng trưởng

Giá trị tiên lượng của tỷ số AT/ET đối với suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng ở mức tốt (AUC = 0,849; p < 0,001).

3.3.9.2 Giá trị tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai tăng trưởng bình thường bằng tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi



Biểu đồ 3.30: Biểu đồ ROC của tỷ số AT/ET động mạch phổi trong tiên lượng suy hô hấp ở thai tăng trưởng bình thường

Giá trị tiên lượng của tỷ số AT/ET đối với suy hô hấp sơ sinh ở thai tăng trưởng bình thường ở mức tốt (AUC = 0,816; p < 0,001).

3.3.9.3 Phân bố suy hô hấp sơ sinh theo phân loại tỷ số AT/ET (BPV 5th) ở thai chậm tăng trưởng

Bảng 3.17: Phân bố suy hô hấp sơ sinh theo phân loại tỷ số AT/ET (BPV 5th) ở thai chậm tăng trưởng

Đặc điểm	Suy hô hấp	Không suy hô hấp	Tổng số
<i>AT/ET < BPV 5th</i>	53	20	73
<i>AT/ET ≥ BPV 5th</i>	24	113	137
Tổng số	77	133	210

Từ kết quả bảng 3.13, giá trị của tỷ số AT/ET ĐMR trong chẩn đoán suy hô hấp ở trẻ sơ sinh được thể hiện ở bảng 3.14.

3.3.9.4 Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của tỷ số AT/ET động mạch phổi thai nhi dưới bách phân vị thứ 5 đối với suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng

Bảng 3.18: Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của tỷ số AT/ET động mạch phổi dưới BPV 5th đối với suy hô hấp ở thai chậm tăng trưởng

Đặc điểm	Giá trị	95% CI
<i>Độ nhạy</i>	68,8%	57,2% – 78,9%
<i>Độ đặc hiệu</i>	84,9%	77,7% - 90,6%
<i>AUC</i>	0,77	0,70 – 0,82
<i>Tỷ số khả dĩ dương</i>	4,57	2,97 – 7,04
<i>Tỷ số khả dĩ âm</i>	0,36	0,26 – 0,51
<i>Tỷ lệ bệnh</i>	36,6%	30,1% - 43,5%
<i>Giá trị dự báo dương</i>	72,6 %	63,3% - 80,3%
<i>Giá trị dự báo âm</i>	82,5 %	77% - 86,8%
<i>Chính xác</i>	79%	72,9% - 84,4%

Khả năng dự báo suy hô hấp sơ sinh ở nhóm thai chậm tăng trưởng bằng điểm cắt của tỷ số AT/ET dưới BPV 5th chính xác 79%.

3.3.9.5 Mô hình tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng bằng hồi quy nhị phân

Bảng 3.19: Các biến số trong mô hình hồi quy logistic đối với tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng

Biến số	Hệ số hồi quy	OR	95% CI	p
Tuổi thai	- 0,672	0,51	0,39 – 0,65	< 0,0001
Phân loại tỷ số AT/ET theo BPV 5 th	1,979	7,24	3,35 – 15,61	< 0,0001
Hằng số	22,637			

- Tuổi thai tăng thêm 1 tuần thì nguy cơ suy hô hấp giảm bớt 49% với OR: 0,51; 95% CI: 0,39 – 0,65.

- Tỷ số AT/ET ĐMP giảm xuống dưới BPV 5th thì nguy cơ suy hô hấp tăng lên 7,24 lần (OR: 7,24; 95% CI: 3,35 – 15,61).

- Tỷ lệ dự đoán đúng trung bình cho toàn bộ mô hình là 81,4%.

- AUC của biểu đồ ROC là $0,88 \pm 0,02$ (95% CI: 0,83 – 0,92).

Chương 4

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 420 thai kỳ từ tháng 06/2017 đến tháng 12/2021, bao gồm nhóm bệnh (210 thai chậm tăng trưởng) và nhóm chứng (210 thai tăng trưởng bình thường) tại Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng, một số kết quả được phân tích trong nghiên cứu này như sau:

4.1 ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

4.1.1 Đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu

4.1.1.1 Tuổi của thai phụ

Tuổi của phụ nữ mang thai của nhóm nghiên cứu 1 là $30,01 \pm 5,75$ (tuổi) và của nhóm nghiên cứu 2 là $29,72 \pm 5,69$ (tuổi). Sự khác biệt về tuổi mẹ giữa hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,603$; bảng 3.1). Kết quả này cũng không khác biệt có ý nghĩa thống kê với các nghiên cứu ở trong nước và ngoài nước.

Bảng 4.1: So sánh tuổi thai phụ giữa các nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Đối tượng nghiên cứu	Cỡ mẫu	Tuổi mẹ trung bình
<i>Trương Thị Linh Giang và cs (2017) [2]</i>	Thai kỳ tiền sản giật	153	$30,5 \pm 6,4$
	Thai kỳ bình thường	168	$29,79 \pm 5,47$
<i>Dall'Asta A. và cs (2022) [53]</i>	Thai tăng trưởng bình thường	1126	$31,7 \pm 5,7$
	Thai chậm tăng trưởng	120	$31,1 \pm 6,0$
<i>Nghiên cứu của chúng tôi</i>	Thai tăng trưởng bình thường	210	$29,72 \pm 5,69$
	Thai chậm tăng trưởng	210	$30,01 \pm 5,75$

4.1.1.2 Chỉ số BMI trước khi mang thai và tăng cân trong thai kỳ của mẹ

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh với nhóm chứng về phân loại BMI của mẹ trước mang thai ($p = 0,311$; bảng 3.1) và phân loại tăng cân đúng chuẩn của mẹ trong thai kỳ ($p = 0,182$; bảng 3.1). Tuy nhiên tỷ lệ số phụ nữ mang thai có BMI bình thường chỉ trong khoảng 52,4% - 57,6%, và tỷ lệ phụ nữ tăng cân trong thai kỳ đúng chuẩn cũng chỉ trong khoảng 62,4%

- 68,6% (bảng 3.1). BMI và tăng cân trong thai kỳ là những yếu tố có ảnh hưởng đến thai phụ và kết cục chu sinh [140]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Trần Thảo Nguyên và cs (2020) [7], mức tăng cân trung bình của nhóm thai chậm tăng trưởng là $9,52 \pm 4,35$ (kg) và thấp hơn so với nhóm thai tăng trưởng bình thường là $13,58 \pm 4,19$ (kg), đồng thời cũng thấp hơn so với mức tối thiểu của khuyến cáo theo Viện y học Mỹ. Thêm vào đó, tỷ lệ tăng cân không đúng chuẩn ở nhóm thai chậm tăng trưởng cũng khá cao (79,1%) so với nhóm thai tăng trưởng bình thường (57,3%). Phân tích của Poston L. và cs (2022) đã cho thấy tăng cân của người mẹ trong thai kỳ dưới khuyến nghị có thể là yếu tố nguy cơ cao của thai nhỏ so tuổi thai với OR: 1,53; 95% CI: 1,44 – 1,64 [140]. Tuy nhiên, chúng tôi đã tìm thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê liên quan đến BMI, tăng cân đúng chuẩn, số cân tăng trung bình của sản phụ ở trong 2 nhóm nghiên cứu (bảng 3.1). Các sự khác biệt này có thể đến từ đặc điểm riêng của quần thể nghiên cứu. Trong đó, thai chậm tăng trưởng là kết quả của nhiều yếu tố tác động và đặc biệt là các bất thường đến từ tình trạng bệnh lý nội khoa của người mẹ, bất thường tăng trưởng do nguyên nhân bánh nhau.

4.1.1.3 Tuổi thai ở thời điểm sinh

Nghiên cứu của chúng tôi được thiết kế theo phương pháp ghép cặp theo tuổi thai giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ở thời điểm trẻ được kết thúc thai kỳ. Trong đó, tuổi thai trung bình của nhóm bệnh là $35,71 \pm 2,35$ (tuần) và nhóm chứng là $35,47 \pm 2,60$ (tuần). Vì vậy, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,321$; bảng 3.1).

Quyết định chấm dứt thai kỳ trong bối cảnh thai chậm tăng trưởng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó tuổi thai đóng vai trò quan trọng [116]. Tuy nhiên, chính vì có nhiều yếu tố tác động đến quyết định lâm sàng trong bệnh lý này nên đặc điểm tuổi thai trung bình có thể khác nhau giữa các nghiên cứu. Thêm vào đó, thai chậm tăng trưởng là một bệnh lý có nguy cơ cao về sinh non. Nghiên cứu tại Đan Mạch của Morken NH. và cs trên hơn 1 triệu trẻ được sinh ra, kết quả cho thấy nguy cơ sinh non lớn nhất ở nhóm thai có cân nặng nhỏ (dưới – 3SD) và tuổi thai 28-31 tuần (OR: 13,3; 95% CI: 10,3 -17,2) [123]. Chỉ định sinh về phía thai nhi được khuyến cáo cho thai chậm tăng trưởng ở ngưỡng tối thiểu là tuổi thai 26 tuần hoặc trọng lượng 500gr nhờ vào những tiến bộ trong chăm sóc và nuôi sống trẻ sơ sinh cực non cũng như trẻ non tháng. Việc ra quyết định lâm sàng trong những trường hợp này rất phức tạp và nên xem xét một cách tổng thể đến vấn đề sức khỏe của người mẹ, thai nhi và sơ sinh. Đồng thời, nên

tư vấn toàn diện cho người mẹ và gia đình của thai bị chậm tăng trưởng về bệnh tật, tử vong ở giai đoạn sơ sinh và hướng quản lý thai kỳ [163]. Việc sử dụng 37⁺⁰ tuần làm ngưỡng trên để sinh cho những thai chậm tăng trưởng ít bị biến chứng dựa trên dữ liệu rất hạn chế và phụ thuộc ý kiến chuyên gia [16]. Trong một nghiên cứu trên 57.000 ca mang thai với cân nặng thai nhi ước tính dưới BPV 10th, nguy cơ thai chết lưu ở những ca sinh sau tuần thứ 37 cao gấp đôi so với những ca sinh vào tuần thứ 37 (47/10.000 so với 21/10.000); nguy cơ tương đối RR: 2,2; 95% CI, 1,3-3,7 [173].

Đa số thai chậm tăng trưởng trong nghiên cứu này có tuổi thai từ 32 tuần, chiếm tỷ lệ 91,4% (bảng 3.2). Có nhiều nguyên nhân dẫn đến sự mất cân đối về tỷ lệ thai chậm tăng trưởng theo điểm cắt tuổi thai 32 tuần. Trước hết, thai chậm tăng trưởng khởi phát trước 32 tuần chỉ chiếm tỷ lệ 30% trong tổng số thai chậm tăng trưởng [101]. Nếu xét trên tổng số các trường hợp mang thai, tỷ lệ thai kỳ bị chậm tăng trưởng khởi phát sớm chỉ từ 0,5% - 1%, trong khi đó chậm tăng trưởng khởi phát muộn lên đến 5% - 10% [61]. Nguyên nhân tiếp theo là tỷ lệ thai bị bất thường về hình thái, di truyền ở nhóm thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm chiếm tỷ lệ lên đến 20% [138]. Vì vậy, số lượng thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm đơn độc sẽ không nhiều và việc tuyển mộ các thai kỳ của phân nhóm này vào nghiên cứu sẽ gặp khó khăn. Nguyên nhân cũng cần đề cập đến đó là không thể xác định được chính xác thời điểm khởi phát thai chậm tăng trưởng, có thể những thai nhi đã bị chậm tăng trưởng trước 32 tuần nhưng phải đến sau 32 tuần thì mới đến bệnh viện để được theo dõi. Nguyên do là sự tuân thủ về theo dõi thai kỳ của thai phụ cũng như năng lực phát hiện thai chậm tăng trưởng của đội ngũ y tế địa phương. Cuối cùng, sự kéo dài thai kỳ của các thai chậm tăng trưởng đến mức có thể để giảm bớt các nguy cơ tử vong sơ sinh và biến chứng của trẻ sinh non đã làm số lượng thai chậm tăng trưởng có tuổi thai trên 32 tuần chiếm phần lớn trong tổng số mẫu của nhóm bệnh.

4.1.2 Môi liên quan giữa phương pháp sinh với phân loại tăng trưởng thai nhi

Kết quả của nghiên cứu này có tỷ lệ mổ lấy thai ở nhóm thai chậm tăng trưởng chiếm 86,2%, sinh đường âm đạo chiếm 13,8%. Thai chậm tăng trưởng là một yếu tố nguy cơ dẫn đến mổ lấy thai với OR: 3,76; 95% CI: 2,32 – 6,09; $p < 0,0001$ (bảng 3.3). Tỷ lệ mổ lấy thai trong nghiên cứu của Nguyễn Trần Thảo Nguyên và cs là 57,3% ở nhóm thai chậm tăng trưởng [7]. Nghiên cứu của Wilk C. và cs trên 41640 trẻ được sinh ra, trong đó 1750 trẻ có thai kỳ chậm

tăng trưởng, cho thấy kết quả nguy cơ mổ sinh do thai chậm tăng trưởng tăng lên gấp đôi (với OR: 2,00; 95% CI: 1,78 – 2,25). Đồng thời, nguy cơ mổ lấy thai rõ rệt nhất đối với tuổi thai từ 28 đến 36 tuần. Ngoài ra, những trường hợp thai chậm tăng trưởng nhưng có bệnh lý mẹ kèm theo có tăng tỷ lệ mổ lấy thai tăng lên 62,8% và nguy cơ lên 2,53 lần (OR: 2,53; 95% CI: 1,98 – 3,24) [178]. Nghiên cứu của Pinton A. và cs thực hiện khởi phát chuyển dạ trên 146 thai chậm tăng trưởng, kết quả cho thấy nguy cơ mổ lấy thai bao gồm các yếu tố sau: tuổi mẹ trên 39 tuổi (OR: 4,33; 95% CI: 1,22 – 1,72), mang thai con so (OR: 3,49; 95% CI: 1,25 – 1,12) và bất thường Doppler ĐMR (OR: 3,50; 95% CI: 1,47 – 8,70) [139].

4.1.3 So sánh các đặc điểm kết cục thai kỳ giữa hai nhóm nghiên cứu

4.1.3.1 Trọng lượng của trẻ ngay sau sinh

Trọng lượng trung bình của trẻ ngay sau sinh ở nhóm thai chậm tăng trưởng (1959 ± 410 gr) thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm thai tăng trưởng bình thường (2493 ± 651 gr) (bảng 3.4). Với tuổi thai trung bình khi chấm dứt thai kỳ lớn hơn thì trọng lượng thai nhi sẽ nặng hơn. Nghiên cứu của Nguyễn Trần Thảo Nguyên và cs cho thấy nhóm tăng trưởng bình thường có tuổi thai trung bình của trẻ lúc sinh là $39,11 \pm 1,04$ (tuần) tương ứng với cân nặng lúc sinh là $3215,91 \pm 408,11$ (gr); ở nhóm thai chậm tăng trưởng thì các giá trị này lần lượt là $38,28 \pm 2,06$ (tuần) và $2212,73 \pm 391,68$ (gr) [7].

Các khuyến nghị hiện nay đều định nghĩa trọng lượng thai nhi ước tính bằng siêu âm dưới BPV thứ 3 là một tiêu chuẩn tuyệt đối để chẩn đoán thai chậm tăng trưởng mức độ nặng [101, 116, 163]. Đối với SMFM và ACOG, khi trọng lượng thai nhi ước tính bằng siêu âm trong khoảng từ BPV thứ 3 đến dưới BPV thứ 10 thì được chẩn đoán thai chậm tăng trưởng [21, 163]. Bởi vì theo ACOG, khi trọng lượng thai nhi dưới BPV thứ 10 thì tỷ lệ thai chết lên đến 1,5%, con số này gấp đôi tỷ lệ chết ở thai tăng trưởng bình thường. Trong khi đó theo ISUOG, cần phải có thêm các tiêu chuẩn về Doppler kèm theo như bất thường chỉ số Doppler thì mới được chẩn đoán thai chậm tăng trưởng [101]. Trong trường hợp thiếu các tiêu chuẩn về Doppler, thai sẽ được xếp vào phân nhóm thai nhỏ so tuổi thai.

Nghiên cứu này áp dụng các tiêu chuẩn của ISUOG để chẩn đoán thai chậm tăng trưởng khi trọng lượng ước tính của thai nhi bằng siêu âm dưới BPV thứ 10 (theo công thức Hadlock) bởi vì một số lý do như sau:

- Công thức ước tính trọng lượng thai nhi bằng siêu âm của Hadlock được khuyến nghị sử dụng [122, 163] và độ nhạy của công thức này cũng được chứng minh là tốt hơn để phát hiện các thai nhỏ so tuổi thai tại Việt Nam [13], nhưng khoảng tham chiếu tăng trưởng cho thai nhi được khuyến nghị sử dụng nên dựa trên quần thể dân số [163]. Tuy nhiên, cho đến thời điểm hiện tại thì Bộ y tế Việt Nam vẫn chưa khuyến nghị một bảng tham chiếu tăng trưởng thai nhi riêng ở mức độ quốc gia [1].

- Sử dụng các tiêu chuẩn liên quan Doppler dòng chảy ở ĐMR và ĐMNG để khảo sát hiện tượng tăng trở kháng dòng chảy ở hệ mạch máu của bánh nhau do sự xâm lấn bất thường của các gai nhau vào trong các động mạch xoắn ốc của tử cung – đây là một dấu hiệu của suy chức năng bánh nhau. Đồng thời, khảo sát Doppler dòng máu ở các mạch máu vừa đề cập cũng có thể đánh giá sự thích ứng dần của hệ tim mạch đối với tình trạng thiếu oxy đến nhiễm toan máu ở thai nhi [101].

Như vậy, sự tích hợp các tiêu chuẩn trên siêu âm bao gồm phân loại ước tính trọng lượng của thai nhi và bất thường Doppler dòng chảy sẽ làm tăng tính chính xác của chẩn đoán thai chậm tăng trưởng.

Theo các định nghĩa của ISUOG và SMFM, khi trọng lượng thai nhi dưới BPV thứ 3 thì được phân loại thành thai chậm tăng trưởng mức độ nặng [101, 163]. Căn cứ theo các hướng dẫn đó, thai chậm tăng trưởng mức độ nặng trong nghiên cứu này chiếm tỷ lệ 65,7% trong tổng số các thai chậm tăng trưởng (bảng 3.2). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Trần Thảo Nguyên và cs (năm 2020) với tỷ lệ là 68,2% [7].

4.1.3.2 Đặc điểm chỉ số Apgar, suy hô hấp sơ sinh, chuyển NICU

Chỉ số Apgar trung bình ở thời điểm 1 phút và 5 phút sau sinh ở nhóm thai chậm tăng trưởng đều thấp hơn so với nhóm thai tăng trưởng bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.4). Thai chậm tăng trưởng có nguy cơ bị kết cục sơ sinh bất lợi gấp 1,97 lần so với thai tăng trưởng bình thường (OR: 1,97; 95% CI: 1,33 – 2,91) (bảng 3.5). Nguy cơ thai chậm tăng trưởng có chỉ số Apgar dưới 7 điểm ở phút thứ nhất là 2,45 lần (OR: 2,45, 95% CI: 1,46 – 4,10) và ở phút thứ năm là 5,76 lần (OR: 5,76; 95% CI: 2,62 – 12,65) (bảng 3.6). Thêm vào đó, nguy cơ trẻ sơ sinh chuyển NICU của nhóm thai chậm tăng trưởng tăng lên 1,55 lần (OR: 1,55; 95% CI: 1,05 – 2,30) (bảng 3.6). Đặc biệt, pH máu ĐMR dưới 7,20 tăng gấp nhiều lần ở nhóm thai chậm tăng trưởng (OR: 153,95; 95% CI: 9,43 – 2511,18) (bảng 3.6).

Tỷ lệ thai chậm tăng trưởng mức độ nặng cũng có tỷ lệ chỉ số Apgar ở thời điểm 1 phút và 5 phút dưới 7 điểm cao hơn so với phân nhóm thai chậm tăng trưởng còn lại (bảng 3.7). So với nhóm thai có cân nặng từ BPV 3th đến dưới BPV 10th thì nhóm thai có cân nặng dưới BPV 3th có nguy cơ cao về chỉ số Apgar dưới 7 điểm ở thời điểm 1 phút (OR: 3,05; 95%CI: 1,54 – 7,41) và dưới 7 điểm ở thời điểm 5 phút (OR: 2,31; 95% CI: 1,01 – 5,35). Thêm vào đó, tăng nguy cơ chuyển đến điều trị tại NICU cũng đã được tìm thấy (OR: 1,79; 95% CI: 1,01 – 3,18) (bảng 3.7).

Những kết quả của nghiên cứu này đã cung cấp thêm các bằng chứng cho sự đồng thuận về ngưỡng cắt bách phân vị của cân nặng được lựa chọn để chẩn đoán thai chậm tăng trưởng trong các khuyến nghị hiện nay [21, 101, 116, 163]

4.1.3.3 Đặc điểm pH máu động mạch rốn

Phân tích khí máu dây rốn được James và cộng sự công bố vào năm 1958, nó cho thấy thai nhi có tình trạng bị thiếu oxy trước đó [89]. Hiện nay, việc phân tích khí máu dây rốn được RCOG và ACOG khuyến nghị thực hiện sau sinh cho tất cả những trường hợp chuyển dạ có nguy cơ cao [14, 125]. Bên cạnh đó, một số quốc gia thực hiện thường quy cho mọi trường hợp sinh. Phân tích khí máu dây rốn ngày càng được thực hiện nhiều hơn trên lâm sàng và nó đóng vai trò cung cấp các bằng chứng để diễn giải kết quả khí máu dây rốn với những kết cục xấu ở trẻ sơ sinh. Đồng thời kết quả của khí máu dây rốn sẽ góp phần hoàn thiện về cơ sở pháp lý cho các vụ tranh tụng có liên quan đến tai biến sản khoa. pH máu động mạch rốn là một thành tố quan trọng trong phân tích khí máu động mạch rốn của thai nhi. Trong nghiên cứu này, giá trị trung bình của pH máu ĐMR thai tăng trưởng bình thường ($7,26 \pm 0,02$) lớn hơn thai chậm tăng trưởng ($7,22 \pm 0,04$), và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.4). Yeh và cs nghiên cứu trên 51519 thai nhi và đã kết luận rằng nếu xét theo mối liên quan với các kết cục bất lợi cho trẻ, thì pH máu ĐMR ở khoảng lý tưởng là 7,26 – 7,30 [184]. Figueras và cộng sự nghiên cứu trên 117 thai nhi có cân nặng dưới BPV 10th cho kết quả pH máu ĐMR có giá trị trung bình $7,25 \pm 0,14$ [62]. Trong nghiên cứu của Figueras và cộng sự, tiêu chuẩn chọn mẫu không bắt buộc phải bao gồm chỉ số xung ĐMR trên BPV 95th. Theo ISUOG, các thai nhi trong mẫu nghiên cứu này sẽ bao gồm các thai chậm tăng trưởng và thai nhỏ so tuổi thai. Chính vì vậy, giá trị trung bình của pH máu ĐMR trong nghiên cứu của Figueras sẽ cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,11$).

4.1.4 Giá trị tiên lượng của chỉ số xung động mạch rốn, tỷ số não – bánh nhau, tỷ số rốn – não đối với kết cục sơ sinh bất lợi

4.1.4.1 So sánh chỉ số xung động mạch rốn và tỷ số não – bánh nhau giữa thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng

Thai chậm tăng trưởng có chỉ số xung động mạch rốn cao hơn so với thai tăng trưởng bình thường ($1,13 \pm 0,27$ so với $0,91 \pm 0,13$; bảng 3.8), và ngược lại khi tỷ số não – bánh nhau thấp hơn ($1,22 \pm 0,22$ so với $1,90 \pm 0,28$; bảng 3.8). Các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này phù hợp với các đặc điểm chọn mẫu trong nghiên cứu này, khi bất thường chỉ số xung ĐMR và/ hoặc bất thường chỉ số não – bánh nhau là những tiêu chuẩn để phối hợp với ước tính cân nặng thai nhi trong khoảng BPV từ 3th - 10th nhằm chẩn đoán TCTT.

Trong một phân tích tổng quan bao gồm 19 nghiên cứu để thử nghiệm so sánh hiệu quả của sử dụng Doppler ĐMR trên hơn 10000 thai kỳ nguy cơ cao. Kết quả cho thấy sử dụng Doppler ĐMR đã làm giảm tử vong chu sinh (1,2% so với 1,7%), giảm khởi phát chuyển dạ (RR: 0,89; 95% CI: 0,80 – 0,90) và mổ lấy thai giảm (RR: 0,90; 95% CI: 0,84 – 0,97) [19]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số xung động mạch rốn là một chỉ số Doppler có liên quan đến kết cục sơ sinh bất lợi. Theo đó, chỉ số xung động mạch rốn cao hơn ở các thai nhi có kết cục sơ sinh bất lợi. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) dù xét đến bất kỳ nhóm thai có tăng trưởng bình thường hay nhóm thai chậm tăng trưởng (bảng 3.8). Sự bất thường các chỉ số Doppler ĐMR, trong đó có chỉ số xung, là kết quả của bất thường nhung mao bánh nhau. Cơ chế bệnh sinh trong thai chậm tăng trưởng đã được làm sáng tỏ khi tìm thấy thương tổn do huyết khối tại các mạch máu ở các nhung mao. Tùy thuộc vào mức độ thương tổn của nhung mao để tạo ra các hình thái phôi Doppler ĐMR đặc trưng.

Bảng 4.2: So sánh giá trị trung bình của chỉ số xung động mạch rốn ở một số nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Thai chậm tăng trưởng	Thai tăng trưởng bình thường	p
<i>Nguyễn Trần Thảo Nguyễn và cs (2020)[7]</i>	1,24 ± 0,50	0,87 ± 0,17	< 0,05
<i>Patange RP. và cs (2014) [133]</i>	1,03 ± 0,22	0,87 ± 0,17	< 0,01
<i>Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.8)</i>	1,13 ± 0,27	0,91 ± 0,13	< 0,01

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về giá trị trung bình của chỉ số xung động mạch rốn theo tăng trưởng thai nhi cũng không có sự khác biệt với các nghiên cứu đã công bố trước đây (bảng 4.2).

Hiện tượng tái phân bố tuần hoàn thai nhi xảy ra ở thai chậm tăng trưởng được phản ánh gián tiếp thông qua tỷ số não – bánh nhau. Trong thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn, giảm chỉ số não – bánh nhau có thể là thay đổi Doppler duy nhất [55]. Với mẫu nghiên cứu bao gồm phần lớn thai chậm tăng trưởng > 32 tuần, nên tỷ số não – bánh nhau của nhóm này ($1,22 \pm 0,22$) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ($1,90 \pm 0,28$) là điều rất hợp lý (bảng 3.9). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu đã công bố trước đây [54, 186].

4.1.4.2 *Mối tương quan giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn*

Có mối liên quan giữa thai chậm tăng trưởng với tăng tỷ lệ tử vong hoặc mắc bệnh ở giai đoạn chu sinh, cũng như các kết cục bất lợi về thần kinh sau này. Điều này gợi ý rằng tình trạng thiếu oxy hay nhiễm toan khi thai bị chậm tăng trưởng đã có những tác động đến thai nhi, cho dù non tháng hay đủ tháng [110]. Do vậy, định lượng pH máu ĐMR có ý nghĩa cung cấp bằng chứng để xây dựng các khuyến nghị trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, để định lượng trực tiếp pH máu ĐMR trong thai kỳ thì phải thực hiện lấy máu cuống rốn và dẫn đến tăng nguy cơ tai biến do thủ thuật xâm lấn. Vì thế, xu hướng áp dụng các phương pháp không xâm lấn được khuyến cáo sử dụng trong thực hành lâm sàng. Đối với quản lý thai kỳ chậm tăng trưởng, Doppler dòng máu ngày càng được chỉ định thường quy và tạo ra một tập hợp dữ liệu bệnh – chứng đáng tin cậy.

Mối tương quan giữa chỉ số xung ĐMR với pH máu ĐMR chỉ ở mức yếu ($r = -0,17$) ở nhóm thai tăng trưởng bình thường (biểu đồ 3.1). Ngược lại, nghiên cứu của Figueras và cộng sự cho thấy ở thai nhỏ so tuổi thai, có sự tương quan nghịch ở mức cao giữa chỉ số xung ĐMR và pH máu ĐMR với $r = -0,55$ [62]. Kết quả trong nghiên cứu này cũng tương tự với Figueras khi tìm thấy sự tương quan nghịch với $r = -0,53$ ở trong nhóm thai chậm tăng trưởng (biểu đồ 3.2). Kết quả về sự tương quan yếu giữa Doppler ĐMR với pH máu ĐMR của thai tăng trưởng bình thường đã bổ trợ thêm các chứng cứ có liên quan đến vai trò của Doppler ĐMR trong theo dõi thai kỳ bình thường. Trong đó, Doppler ĐMR không được khuyến nghị bắt buộc phải thực hiện thường quy nếu thai kỳ không có các yếu tố thuộc nhóm nguy cơ cao. Một phân tích gộp bao gồm 14185 thai phụ của Alfrevic Z và cs được công bố vào năm 2015, kết quả cho thấy các bằng chứng hiện tại không đủ sức thuyết phục để có thể kết luận rằng theo dõi thai kỳ nguy cơ thấp bằng Doppler động mạch rốn, Doppler động mạch tử cung sẽ mang lại những lợi ích thật sự cho người mẹ và trẻ được sinh ra [20].

4.1.4.3 Giá trị tiên lượng của chỉ số xung động mạch rốn đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng

Nghiên cứu PORTO đánh giá triển vọng tối ưu hóa sức khỏe của thai chậm tăng trưởng bằng theo dõi Doppler. Kết quả đã cho thấy Doppler ĐMR là một yếu tố quan trọng trong bệnh lý này. Thai chậm tăng trưởng có Doppler ĐMR bình thường sẽ có nguy cơ tỷ lệ tử vong chu sinh thấp hơn so với nhóm có Doppler bất thường (0,3% so với 1,4%), và tỷ lệ kết cục chu sinh bất lợi cũng thấp hơn (1,3% so với 11,5%) [127]. Ngoài ra, sự kết hợp giữa ước tính trọng lượng thai dưới BPV 3th với Doppler ĐMR bất thường có giá trị tiên lượng mạnh và chính xác về kết quả chu sinh bất lợi. Trong đó, khoảng 16,7% thai nhi bị xuất huyết não thất, nhuyễn chất trắng quanh não thất, bệnh não do thiếu máu cục bộ vì thiếu oxy, viêm ruột hoại tử, loạn sản phế quản phổi, nhiễm trùng huyết hoặc tử vong. Như vậy, chỉ số Doppler ĐMR là một thành phần quan trọng nên được sử dụng trong chiến lược quản lý thai chậm tăng trưởng.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số xung ĐMR có giá trị tiên lượng ở mức trung bình đối với các kết cục chu sinh bất lợi đối với thai chậm tăng trưởng (AUC = 0,768; $p < 0,001$; biểu đồ 3.3). Chẩn đoán kết cục sơ sinh bất lợi bằng chỉ số xung ĐMR tại điểm cắt 1,08 có độ nhạy 68,9% và độ đặc hiệu 73,1% (biểu đồ 3.3). Nguyễn Trần Thảo Nguyên và cs đã chọn điểm cắt 1,43 cho chỉ số xung ĐMR để tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi với độ nhạy 56,67% và độ đặc hiệu

89,74% [7]. Nghiên cứu của Yilmaz C. và cs trên các thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn có tuổi thai trung bình lúc sinh 37 tuần, với điểm cắt 1,23 của ĐMR cho kết quả dự báo kết cục sơ sinh bất lợi có AUC = 0,853 ($p < 0,001$) và độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 97,4% [185]. Sự khác biệt này có thể đến từ việc chọn lựa các tiêu chuẩn để chẩn đoán kết cục sơ sinh bất lợi cũng như tuổi thai trung bình của mẫu giữa các nghiên cứu.

4.1.4.4 Giá trị tiên lượng của tỷ số não – bánh nhau và chỉ số rốn – não đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng

Đánh giá sự tăng trưởng của thai nhi là mục tiêu chính của chăm sóc trước khi sinh vì giảm tăng trưởng thai nhi có liên quan với tăng nguy cơ tử vong chu sinh và mắc bệnh trong ngắn hạn cũng như dài hạn [54, 101]. Vì vậy, phát hiện chính xác các trường hợp thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm và khởi phát muộn là mục tiêu trong nửa sau của thai kỳ. Trong trường hợp này, khảo sát dòng máu bằng Doppler để đánh giá tình trạng suy chức năng bánh nhau và sự thích ứng của hệ tim mạch thai nhi đối với tình trạng thiếu oxy đã được chỉ rõ để giám sát và quản lý TCTT [101].

Bên cạnh sự bất thường Doppler của ĐMR và ĐMNG, tỷ số được tạo ra từ hai thông số này bao gồm tỷ số não – bánh nhau và chỉ số rốn – não đã được đề xuất để dự đoán tình trạng thiếu oxy thai nhi cũng như kết quả chu sinh bất lợi. Bởi vì các tỷ số mới được tạo ra có giá trị hơn so với phân tích riêng lẻ các thành phần trong đó [46]. Mặc dù cả hai đều được mô tả cùng một lúc nhưng tỷ số não – bánh nhau đã được nghiên cứu nhiều hơn và được sử dụng thường quy trong bệnh lý thai chậm tăng trưởng. Tuy nhiên, một phân tích thứ cấp gần đây của nghiên cứu TRUFFLE [165] cho thấy rằng trong thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm, nếu so sánh với tỷ số não – bánh nhau thì tỷ số rốn - não có khả năng phân loại tốt hơn các trường hợp có bất thường nhưng sống được sau sinh và không bị suy giảm phát triển về thần kinh sau 2 năm [90]. Do đó, hiện tại thiếu bằng chứng để chọn lựa loại tỷ số nào nên được ưu tiên để đánh giá nguy cơ cho nhóm thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn [91, 179].

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ số não- bánh nhau và tỷ số rốn – não đều có giá trị dự báo thấp với kết cục chu sinh bất lợi, với AUC của 2 tỷ số này lần lượt là 0,525 (biểu đồ 3.4) và 0,522 (biểu đồ 3.5). Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm của Di Mascio và cs bao gồm 312 thai kỳ chậm tăng trưởng, kết quả phân tích giá trị dự báo của tỷ số não – bánh nhau

và tỷ số rốn – não trong dự báo các kết cục chu sinh bất lợi có AUC lần lượt là 0,580 và 0,80 [55]. Nghiên cứu trên 161 thai chậm tăng trưởng của Coenen H và cs cho thấy tỷ số rốn – não có vai trò nổi trội hơn các chỉ số Doppler khác đối với thai chậm tăng trưởng. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này thì khả năng tiên lượng pH máu ĐMR < 7,20 bằng tỷ số não – bánh nhau có AUC là 0,461, và AUC của tỷ số rốn – não là 0,46. Do đó, Coenen H. và cs đã đề xuất nên thêm tuổi thai và chỉ số xung ĐMR vào để tăng khả năng dự báo âm tính đối với kết cục chu sinh [44]. Chính vì vậy, nếu xem xét pH máu ĐMR < 7,20 là một thành phần trong kết cục chu sinh bất lợi thì giá trị chẩn đoán của tỷ số não – bánh nhau và tỷ số rốn – não sẽ giảm đi đáng kể. Suy luận này rất phù hợp khi kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị tiên lượng của hai tỷ số này đối với kết cục sơ sinh bất lợi đều không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$; biểu đồ 3.4 và 3.5).

Một phân tích tổng quan gần đây cho thấy tỷ số não – bánh nhau có giá trị từ mức trung bình đến cao trong tiên lượng thai tử vong chu sinh. Đó là một biến chứng nghiêm trọng của bệnh lý TCTT do suy chức năng bánh nhau. Khi thai nhi bị nghi ngờ chậm tăng trưởng nhưng có tỷ số não – bánh nhau bình thường thì khả năng tử vong chu sinh từ 2% sẽ giảm xuống còn 0,2%. Tỷ số não – bánh nhau có giá trị tiên lượng thấp đối với các bất lợi chu sinh khác nếu chúng không bị tác động hoặc ít bị tác động do suy chức năng bánh nhau [46]. Do vậy, tỷ số não – bánh nhau chỉ có giá trị tiên lượng thấp với các kết cục chu sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn. Bởi vì, đó là nhóm chỉ chịu tác động từ suy chức năng bánh nhau ở mức thấp. Nghiên cứu tiền cứu của Rizzo G. và cs trên 243 thai kỳ đơn thai bị chậm tăng trưởng khởi phát muộn, AUC của tỷ số não - bánh nhau (tính theo Z-score) trong dự báo kết cục chu sinh bất lợi cũng ở mức thấp (AUC: 0,615; 95% CI: 0,52 – 0,71) [144]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nhận định mới nêu ra khi tuổi thai trung bình của nhóm thai chậm tăng trưởng là $35,71 \pm 2,35$ (bảng 3.1). Vì thế tỷ số não – bánh nhau có giá trị thấp trong dự báo kết cục chu sinh bất lợi.

Các kết quả trong nghiên cứu chúng tôi góp thêm các bằng chứng về vai trò của tỷ số não – bánh nhau và tỷ số rốn – não đối với tiên lượng kết cục chu sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng chỉ ở mức thấp. Nó phù hợp với các khuyến nghị mới công bố gần đây trong quản lý thai chậm tăng trưởng, đó là không sử dụng các tỷ số Doppler này để quyết định kết thúc thai kỳ [21, 101, 116].

4.2 CÁC CHỈ SỐ DOPPLER CỦA TĨNH MẠCH PHỔI VÀ ĐỘNG MẠCH PHỔI CHÍNH Ở THAI TĂNG TRƯỞNG BÌNH THƯỜNG VÀ THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

4.2.1 Khoảng giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường

4.2.1.1 Vận tốc đỉnh thì tâm thu và vận tốc đỉnh tâm trương tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Hiệu ứng Doppler màu trên siêu âm đã tạo ra những hình ảnh có chất lượng để phân tích phổ Doppler xung của những mạch máu nhỏ, trong đó có các TMP. Phổ Doppler của TMP được điều biến chủ yếu bởi sự thay đổi áp suất của tâm nhĩ trái trong suốt chu kỳ tim. Hình thái dòng máu của TMP cho thấy sự phụ thuộc vào nhịp tim thai, cung lượng tim, lưu lượng máu tuyệt đối của phổi, áp lực của tâm nhĩ trái và chức năng van hai lá [26, 130]. Đồng thời, kháng lực của hệ mạch máu TMP dường như cũng bị ảnh hưởng bởi các chất làm giãn mạch và co mạch như oxy, endothelin, thromboxane... Các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam chỉ mới tập trung vào ống tĩnh mạch. Năm 2018, Nguyễn Thị Hồng và cs đã công bố khoảng giá trị tham chiếu cho chỉ số Doppler ống tĩnh mạch ở thai bình thường từ 22 đến 37 tuần [5]. Đồng thời, Đào Thị Hoa và cs đã công bố giá trị của Doppler ống tĩnh mạch trong chẩn đoán suy thai ở thai chậm phát triển cùng vào năm đó [3].

Tương tự như ống tĩnh mạch, phổ Doppler của TMP cho thấy dòng máu chảy xuôi dòng và có dạng 3 pha [146]. Tuy nhiên, vận tốc dòng chảy tối đa có thể thấp hơn từ 2 - 4 lần tùy thuộc vào tuổi thai. Trong suốt thì tâm thất thu, tâm nhĩ sẽ thư giãn kèm theo các van tim chuyển động theo hướng xuống, do đó máu từ TMP sẽ bị hút về tâm nhĩ trái và tạo ra đỉnh tâm thất thu (sóng S) trên hình thái phổ Doppler TMP. Tiếp theo sau đó, quá trình đổ đầy tâm thất thụ động xảy ra ở giai đoạn đầu của thì tâm trương làm tâm nhĩ trái trống nhanh đã tạo ra đỉnh tâm trương, và được biểu hiện bằng sóng D. Do vậy, sóng D cũng phản ánh sự thư giãn của tâm thất trái. Cuối cùng, tâm nhĩ co lại (sóng A) đã dẫn đến áp suất trong tâm nhĩ trái tăng lên [177].

Kết quả về vận tốc đỉnh tâm thu và vận tốc đỉnh tâm trương trong nghiên cứu này tương tự với những kết quả đã có trước đây (bảng 4.3, bảng 4.4). Vận tốc đỉnh tâm thu và đỉnh tâm trương có sự gia tăng đáng kể từ tuổi thai 28 tuần và tương quan thuận với tuổi thai (biểu đồ 3.6, biểu đồ 3.7). Cơ chế dẫn đến sự tương quan này đó là quá trình gia tăng vận tốc đỉnh của dòng máu tương ứng

với sự gia tăng lưu lượng máu trong TMP thai nhi diễn ra trong suốt thai kỳ. Đây là kết quả của sự tăng dần khẩu kính của TMP và lưu lượng máu trong ĐMP theo tuổi thai. Thêm vào đó, tăng cung lượng tim và thời gian tâm nhĩ thư giãn tương quan thuận với tuổi thai đã góp phần làm thay đổi các chỉ số này. Các nghiên cứu đã cho thấy tăng cung lượng tim thai làm tăng vận tốc đỉnh tâm thu. Đồng thời, tăng thời gian thư giãn của tâm thất trái có thể dẫn đến tăng vận tốc đỉnh tâm trương và tạo ra dòng chảy thuận chiều trong suốt thời gian tâm nhĩ co [102].

Bảng 4.3: Phương trình hồi quy tính vận tốc đỉnh tâm thu của tĩnh mạch phổi theo tuổi thai của các nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	Phương trình hồi quy theo tuổi thai	Hệ số tương quan với tuổi thai	p
<i>Lenz F. và cs (2002) [102]</i>	98	1,384 * Tuổi thai + (-14,117)	Không công bố	< 0,001
<i>Dong FQ. và cs (2011) [57]</i>	250	- TMP phải: 0,0056 * Tuổi thai + 0,0828	0,5912	< 0,001
		- TMP trái: 0,0049 * Tuổi thai + 0,0917	0,5899	< 0,001
<i>Hong Y. và cs (1999) [83]</i>	56	1,0032 * Tuổi thai + (-4,6468)	0,7595	< 0,001
<i>Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10)</i>	210	1,749 * Tuổi thai + (-26,420)	0,88	< 0,001

Bảng 4.4: Phương trình hồi quy tính vận tốc đỉnh tâm trương của tĩnh mạch phổi theo tuổi thai của các nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	Phương trình hồi quy theo tuổi thai	Hệ số tương quan với tuổi thai	p
<i>Lenz F. và cs (2002) [102]</i>	98	1.291 * Tuổi thai + (-13,155)	Không công bố	< 0,001
<i>Dong FQ. và cs (2011) [57]</i>	250	- TMP phải: 0,0039	0,5933	< 0,001
		*Tuổi thai+0,0675 - TMP trái: 0,0035 *Tuổi thai+0,0733	0,5428	< 0,001
<i>Hong Y. và cs (1999) [83]</i>	56	0,8569 * Tuổi thai + (-4,4873)	0,6911	< 0,001
<i>Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10)</i>	210	1,64 * Tuổi thai + (-26,01)	0,88	< 0,001

4.2.1.2 Vận tốc cuối thì tâm trương tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Có sự tương quan mạnh giữa vận tốc cuối tâm trương của TMP với tuổi thai trong kết quả của nghiên cứu này (biểu đồ 3.8). Nghiên cứu Lenz F. và cs cũng cho thấy có sự tương quan giữa hai biến số này nhưng không công bố mức độ tương quan [102]. Dòng chảy từ ống tĩnh mạch đổ vào nhĩ phải và đến trực tiếp nhĩ trái qua lỗ bầu dục. Vì vậy, phổ Doppler của TMP phản ánh áp lực trong tâm nhĩ trái. Trong các trường hợp có hồi lưu TMP bình thường, các TMP đưa máu vào trực tiếp tâm nhĩ trái nên phổ Doppler của TMP cũng tương tự với ống tĩnh mạch. Thêm vào đó, ở trẻ em và người trưởng thành thì lỗ bầu dục đã đóng lại nên áp suất tại tâm nhĩ trái trong thì tâm nhĩ co sẽ tăng cao hơn so với thời điểm còn là thai nhi. Điều này dẫn đến sự dòng chảy ngược chiều vào TMP và tạo ra sóng a âm. Ngược lại, sóng a của TMP thai nhi không có những đặc điểm giống như người trưởng thành và biểu hiện dương. Với những đặc điểm riêng của hệ tuần hoàn thai nhi đã dẫn đến sóng a của TMP sẽ dương như sóng a của ống tĩnh mạch nếu trong tình trạng thai. Kết quả không có trường hợp thai tăng trưởng bình thường bị sóng a âm trong nghiên cứu này là phù hợp với những đặc điểm sinh lý vừa nêu. Đồng thời, nó cũng giống với các công bố của Lenz F và cs [102], Bahlmann và cs [26], Hong và cs [83].

Vị trí đặt cửa sổ Doppler để thu nhận dạng sóng của dòng chảy TMP có ảnh hưởng đến kết quả cuối cùng. Nếu đặt cửa sổ Doppler càng gần tâm nhĩ trái thì có khả năng thu nhận được tín hiệu dòng chảy đảo ngược do áp lực cao trong tâm nhĩ trái ở cuối thì tâm trương. Trong khi đó những dấu hiệu này sẽ không xuất hiện với các mạch máu của TMP nằm ở trong nhu mô phổi [102]. Theo Laudy và cs, khoảng 3% không có dòng chảy cuối tâm trương trong TMP nếu đặt cửa sổ Doppler ở đoạn giữa và tỷ lệ này lên đến 16% nếu đặt ở đoạn xa [98].

Vận tốc cuối tâm trương TMP là một chỉ dấu hữu ích trong các bất thường tim thai. Nghiên cứu của Shenone AL. và cs cho thấy khả năng thu nhận các chỉ số Doppler TMP từ 12 đến 15 tuần chiếm tỷ lệ 87,7%. Đồng thời, 86,6% trường hợp có đảo ngược sóng cuối thì tâm trương TMP bị bất thường tim thai mức độ nặng [159].

4.2.1.3 Chỉ số vận tốc đỉnh và chỉ số xung của tĩnh mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Không có nhiều nghiên cứu liên quan đến thiết lập khoảng tham chiếu cho các chỉ số Doppler TMP thai nhi. Nguyên nhân có thể đến từ máy siêu âm trước đây chưa được phổ biến và chất lượng hình ảnh trong siêu âm 2 chiều cũng như siêu âm Doppler xung chưa được tốt. Do vậy, khả năng tiếp cận và khảo sát các mạch máu có đường kính nhỏ kèm theo vận tốc dòng chảy chậm như TMP sẽ gặp nhiều khó khăn. Một nghiên cứu được công bố vào năm 2011 đã cho thấy nhờ vào sự phát triển của siêu âm, khả năng phát hiện toàn bộ 4 TMP ở thai nhi bình thường đã tăng lên đáng kể so với những kỹ thuật siêu âm trước đó. Trong đó, tỷ lệ phát hiện bốn TMP của thai nhi bằng pháp siêu âm 2 chiều, Doppler màu và hình ảnh dòng chảy nâng cao (e-flow – hình ảnh đánh giá động năng dòng chảy của mạch máu) lần lượt là: 5,9 %; 41,5 % và 61,9 % [57].

Trong những dòng máu có vận tốc khoảng 5-20 cm/s thì các giá trị tuyệt đối về vận tốc dòng chảy thường khó tái lập chính xác. Do đó, trong thực hành thường sử dụng những thông số Doppler có tính độc lập tương đối với góc của chùm sóng siêu âm [102]. Cho đến thời điểm hiện tại, còn rất ít nghiên cứu xây dựng khoảng giá trị tham chiếu cho hệ TMP thai nhi. Nghiên cứu đầu tiên của Laudy JAM. và cs (1999) [98], tiếp đến là của Lenz F. (2002) [102] và gần đây nhất là của Bahlmann F. (2016) [26]. Tỷ số S/D không tính đến phổ sóng Doppler của vận tốc dòng chảy tĩnh mạch có dạng 3 pha, nên một số tác giả đã đề xuất tính toán các chỉ số chỉ số vận tốc đỉnh và chỉ số xung để đánh giá hệ thống tĩnh mạch thai nhi. Bảng tham chiếu của các chỉ số này có thể giúp cho người làm

siêu âm có thể kiểm tra sự bình thường của dòng chảy TMP thai nhi mà không cần hiệu chỉnh góc đo bởi vì nó độc lập với góc của chùm sóng siêu âm [102].

Kết quả của nghiên cứu cho thấy các chỉ số vận tốc đỉnh (biểu đồ 3.9) và chỉ số xung (biểu đồ 3.10) giảm dần theo tuổi thai, có nghĩa là xung động của dòng máu giảm theo thai kỳ. Bởi vì vận tốc của đỉnh tâm thu và đỉnh tâm trương tăng dần từ tuần thứ 28 nên sự giảm xung động sóng của dòng chảy có thể chủ yếu là do tăng vận tốc sóng A theo cấp số nhân. Đồng thời, giảm xung động của TMP – nguyên nhân dẫn đến giảm chỉ số xung – là kết quả tăng kích thước của các TMP từ phần gần tim đến phần nằm trong phổi thai nhi. Nghiên cứu của Zielinsky P. và cs đã chứng minh rằng ở những bào thai bình thường, chỉ số xung của TMP giảm dần theo hướng từ phổi đến tim và chỉ số này tương quan nghịch với đường kính theo mặt cắt ngang của các TMP [187]. Điều này tương tự với các mạch máu có dòng chảy đổ về tâm nhĩ phải như ống tĩnh mạch và các tĩnh mạch. Giá trị chỉ số vận tốc đỉnh và chỉ số xung của dòng máu trong ống tĩnh mạch cũng giảm dần theo tuổi thai như TMP [82].

Trong thời kỳ bào thai, phần tim trái thai nhi chỉ biểu hiện tăng áp lực tâm nhĩ một cách rõ rệt so với phần tim phải chỉ trong một số trường hợp bệnh lý đặc thù (như thai chậm tăng trưởng trong tử cung, các bất thường tim bẩm sinh). Bởi vì sự gia tăng áp lực ở tim trái thai nhi có thể được bù trừ bởi lưu lượng và hướng của dòng máu qua lỗ bầu dục. Ngược lại, ở tim của trẻ em hoặc người trưởng thành, lỗ bầu dục đã đóng lại nên tăng áp lực nhĩ trái dẫn đến xung huyết phổi và phù phổi. Những bệnh lý tim thai có tiềm ẩn tăng áp lực nhĩ trái là các dị tật tim bẩm sinh có tắc nghẽn tâm nhĩ trái kèm theo lỗ bầu dục bị hạn chế. Các trường hợp có thiếu sản tim trái cũng đã cho thấy có dòng chảy ngược chiều rõ ràng trong suốt thì tâm nhĩ co. Do đó, những thay đổi về áp lực trong tâm nhĩ trái là sự rối loạn của chức năng tim thai và nên được đánh giá bằng các chỉ số vận tốc đỉnh và chỉ số xung để có giá trị tin cậy hơn so với chỉ sử dụng đỉnh vận tốc của tâm thu hoặc tâm trương [102]. Ngoài đánh giá áp lực trong tâm nhĩ trái thai nhi, chỉ số xung TMP có thể được chẩn đoán thai nhỏ so tuổi thai. Nghiên cứu của Lee J và cs (2022) cho thấy chỉ số xung TMP có thể tiên lượng thai nhỏ so tuổi thai với độ nhạy 70,27% và độ đặc hiệu 92,39%, diện tích dưới đường cong ROC của phương pháp này không khác biệt với ước tính trọng lượng thai nhi theo bách phân vị bằng siêu âm [99].

Các nghiên cứu trong và ngoài nước đã cho thấy bất thường Doppler ống tĩnh mạch xảy ra ở thai chậm tăng trưởng, và điều này có giá trị tiên lượng đối với kết cục chu sinh bất lợi [39]. Tương tự như ống tĩnh mạch, các nghiên cứu gần đây cũng đã báo cáo sự tăng chỉ số xung của TMP ở những thai chậm tăng trưởng mức độ nặng [32]. Phạm vi ứng dụng của chỉ số Doppler TMP trong lâm sàng có thể được mở rộng nếu có nhiều nghiên cứu hơn nữa. Nghiên cứu của Lenz F. và cs cho thấy những trường hợp bất thường hồi lưu TMP có dòng chảy Doppler liên tục thay vì dạng sóng xung điện hình, hoặc chỉ số xung TMP tăng lên nếu có sự tắc nghẽn ở tâm nhĩ trái hoặc lỗ bầu dục hạn chế. Do vậy, siêu âm Doppler xung TMP nên được thực hiện thường quy ở những trường hợp có bất thường tim thai bẩm sinh. Từ đó, những điểm cắt của chỉ số xung TMP có thể được thiết lập để quyết định phẫu thuật can thiệp tim và cũng là một thông số để theo dõi sau sinh [103].

Như vậy, chỉ số xung TMP là một tham số Doppler có giá trị tiềm năng trong ứng dụng lâm sàng và đòi hỏi cần có thêm nhiều nghiên cứu trong tương lai.

4.2.1.4 Tính đồng nhất về mối tương quan giữa các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi trong quần thể nghiên cứu

Kiểm định sự khác biệt về mối tương quan giữa các chỉ số Doppler của TMP thai nhi theo tuổi thai được thực hiện bằng kiểm định so sánh hệ số tương quan của 2 mẫu nghiên cứu (sử dụng phần mềm Medcalc). Trong đó, một mẫu nghiên cứu gồm 168 thai tăng trưởng bình thường (công bố vào năm 2021) [10], và mẫu nghiên cứu còn lại bao gồm 210 thai tăng trưởng bình thường (số lượng của toàn bộ nhóm chứng trong nghiên cứu này).

Bảng 4.5 So sánh sự tương quan của các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi thai nhi ở 2 mẫu nghiên cứu trên cùng một quần thể

Chỉ số Doppler	Cỡ mẫu nghiên cứu (n) [10]	Hệ số tương quan giữa chỉ số Doppler và tuổi thai [10]	Cỡ mẫu nghiên cứu (n)	Hệ số tương quan giữa chỉ số Doppler và tuổi thai	p
<i>Vận tốc đỉnh thì tâm thu</i>	168	0,87	210	0,88	0,68
<i>Vận tốc đỉnh thì tâm trương</i>	168	0,87	210	0,88	0,68
<i>Vận tốc cuối thì tâm trương</i>	168	0,76	210	0,78	0,63
<i>Chỉ số vận tốc đỉnh</i>	168	- 0,32	210	- 0,28	0,67
<i>Chỉ số xung</i>	168	- 0,42	210	- 0,41	0,90

Từ kết quả của bảng 4.5, có thể nhận thấy rằng sự tương quan giữa các chỉ số Doppler của TMP theo tuổi thai không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này chứng tỏ sự đồng nhất về hệ số tương quan của mẫu nghiên cứu và độ tin cậy của các phương trình hồi quy được xác lập để tính các chỉ số Doppler TMP theo tuổi thai (bảng 3.10).

4.2.2 Khoảng giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler động mạch phổi ở thai tăng trưởng bình thường

4.2.2.1 Vận tốc đỉnh tâm thu động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Từ thời điểm phôi thai 3 tuần, sự khuếch tán oxy thụ động vào phôi đang phát triển bắt đầu không đủ để hỗ trợ quá trình trao đổi chất. Giai đoạn này máu bắt đầu được hình thành và ống tim nguyên thủy bắt đầu đập. Đến lúc phôi thai được 4 tuần thì tuần hoàn bắt đầu hoạt động tích cực. Các thành phần riêng biệt của tuần hoàn phổi xuất hiện từ sự gấp và xoắn của ống tim được diễn ra giữa tuần thứ 3 đến thứ 5 dưới sự kiểm soát của mạng lưới tín hiệu phức tạp. Ngay sau đó, tâm thất phải và tuần hoàn phổi bắt đầu tách khỏi tâm thất trái và tuần hoàn hệ thống của thai nhi. Quá trình này được thúc đẩy bởi sự hình thành vách

liên thất từ gói nội tâm mạc và sự phát triển của các van tim. Ở giai đoạn phôi thai và thai nhi, tâm thất phải là khoang chiếm ưu thế và đóng góp khoảng 60% tổng số lượng máu mà tim bơm ra. Tuy nhiên, vì đặc điểm riêng của hệ tuần hoàn thai nhi nên chỉ có 15% - 25% lượng máu từ tâm thất phải qua ĐMP để vào phổi thai, đồng thời 35% - 45% lượng máu còn lại từ tâm thất phải sẽ chuyển qua ống động mạch để vào động mạch chủ. Phần còn lại của cung lượng tim bên phải được chuyển hướng vào tuần hoàn hệ thống qua lỗ bầu dục đến tâm nhĩ trái. Khoảng 40% - 60% lưu lượng máu trong động mạch chủ đi vào bánh nhau thông qua ĐMR và sau đó quay trở lại tĩnh mạch rốn để đến gan và tĩnh mạch chủ dưới. Dòng máu từ tĩnh mạch rốn đổ vào tĩnh mạch chủ dưới qua ống tĩnh mạch. Sức cản của mạch máu phổi giảm nhanh ngay sau khi sinh nhờ vào sự giãn nở và oxy hóa của phổi. Do vậy, cung lượng tim của tâm thất phải mới bắt đầu có những thay đổi quan trọng với sự chuyển hướng dòng chảy chủ yếu sang ĐMP để vào phổi trẻ sơ sinh. Tại thời điểm đó, áp suất trong tâm nhĩ trái tăng lên sẽ làm cho van Vieussen chuyển dịch về lỗ bầu dục và bịt kín lỗ bầu dục. Khi mới sinh, áp lực trong tâm thất phải vẫn vượt quá áp lực hệ thống nhưng nó bắt đầu giảm trong vài giờ đến vài ngày sau đó. Trong một khoảng ngắn kể từ khi được sinh ra, dưới sự tác động của prostaglandin nội sinh trong cơ thể trẻ sơ sinh sẽ làm cho ống động mạch bắt đầu đóng lại. Quá trình này đã làm cho tâm thất trái chịu trách nhiệm bơm máu vào tuần hoàn hệ thống và dẫn đến kích thích của tâm thất trái bắt đầu phì đại. Hệ quả dẫn đến tâm thất phải bắt đầu giảm kích thước. Sau sinh 3 tuần, áp lực trong ĐMP giảm xuống và thấp hơn áp lực hệ thống. Đến giai đoạn trưởng thành, tâm thất phải bình thường sẽ không có khả năng tạo ra ngay tức thì một áp lực lớn hơn 40 - 60 mmHg [71].

Với sự phát triển của siêu âm trong y học, khảo sát dòng chảy ở ĐMP thai nhi bằng siêu âm Doppler xung có thể thực hiện được một cách dễ dàng. Đây là một phương pháp đánh giá sự biến thiên dòng máu trong ĐMP không xâm lấn và có thể tái lập được. Dòng chảy trong ĐMP là dòng máu thuận chiều và liên tục trong suốt thì tâm thu ở ĐMP thai nhi, với một đỉnh tâm thu có dạng “hình kim” do gia tốc tăng cực nhanh khi mới khởi đầu và ngay sau đó là sự giảm tốc sớm của dòng chảy. Sau khi dòng máu giảm tốc, tiếp theo sẽ là một khuyết nhỏ hoặc có thể hiển thị dòng chảy ngược chiều, thể hiện kết thúc sự tổng máu của thì tâm thu. Ngay sau đó là dòng chảy liên tục và lưu lượng thấp của thì tâm trương. Dòng máu trong ĐMP thai nhi khác với động vật do kháng

lực của mạng mạch máu phổi thai nhi thấp hơn. Các nghiên cứu trên thai cừu cho thấy dòng máu ở ĐMP chỉ thuận chiều ở một phần ba đầu và không có dòng chảy ở giữa thì tâm thu, tiếp theo đó là sự xuất hiện dòng chảy ngược chiều ở cuối thì tâm thu và đầu thì tâm trương [105].

Vận tốc đỉnh tâm thu có mối tương quan thuận ($r = 0,68$) và gia tăng một cách đáng kể so với tuổi thai, khoảng 50cm/s ở thời điểm tuổi thai 28 tuần và lên đến 105cm/s ở thời điểm tuổi thai 40 tuần (biểu đồ 3.11). Kết quả này cũng không có sự khác biệt với các nghiên cứu trước đây. Trong nghiên cứu của Chaoui R. và cs [41], cửa sổ Doppler phần lớn được đặt ở nhánh ĐMP phải nên vận tốc đỉnh tâm thu ở tuổi thai 40 tuần sẽ thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. So với kết quả của chúng tôi, nghiên cứu của Guan Y. và cs có vận tốc đỉnh tâm thu cao hơn ở thời điểm thai 28 tuần nhưng thấp hơn ở thời điểm thai 40 tuần. Nguyên nhân có lẽ do đến từ đặc điểm của mẫu nghiên cứu bởi vì nghiên cứu của Guan Y. và cs chỉ thực hiện phân tích khoảng tham chiếu trên các thai có tăng trưởng bình thường nhưng chưa được sinh ra [75]. Vì vậy, khả năng sai số trong mẫu nghiên cứu vẫn có thể xảy ra vì trọng lượng thai nhi được ước tính theo siêu âm và chưa được kiểm chứng lại sau sinh.

Bảng 4.6: Đặc điểm của vận tốc đỉnh thì tâm thu động mạch phổi trong các nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	Vận tốc đỉnh tâm thu ĐMP ở thời điểm 28 - 40 tuần	Hệ số tương quan giữa vận tốc đỉnh tâm thu ĐMP với tuổi thai	p
<i>Chaoui R. và cs (1998) [41]</i>	86	50 – 90	0,62	< 0,001
<i>Mielke G. và cs (2000) [121]</i>	222	50 – 110	Không đề cập	Không đề cập
<i>Guan Y. và cs (2015) [75]</i>	284	75 – 90	0,44	< 0,001
<i>Nghiên cứu của chúng tôi (2023)</i>	210	50 -105	0,68	< 0,001

4.2.2.2 Thời gian tăng tốc (AT) của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Hình dạng sóng của Doppler xung đối với ĐMP ở thai nhi khác với trẻ em và người trưởng thành. Sau khi sinh, hình sóng thì tâm thu của vận tốc dòng chảy ĐMP chuyển từ dạng “đỉnh” sang dạng “hình vòm” [96], với đỉnh của vận tốc thì tâm thu nằm ở giữa. Trong những trường hợp giá trị trung bình của áp lực ĐMP tăng lên, như trường hợp bệnh lý tăng áp ĐMP, hình dạng sóng của vận tốc dòng chảy ĐMP sẽ biến chuyển gần giống với giai đoạn thai nhi với thì tâm thu có dạng tam giác và đỉnh thì tâm thu sẽ xuất hiện sớm hơn. Đồng thời, có thể kèm theo sự xuất hiện khuyết ở trước thì tâm thu trong phổ Doppler xung của ĐMP [151]. Điều này có nghĩa là thời gian tăng tốc (AT) là một chỉ dấu gián tiếp để đánh giá áp lực trong ĐMP [164].

Bảng 4.7: Đặc điểm về sự tương quan giữa thời gian tăng tốc của động mạch phổi với tuổi thai trong các nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	Hệ số tương quan giữa thời gian tăng tốc với tuổi thai	p
<i>Chaoui R. và cs (1998) [41]</i>	86	0,61	< 0,001
<i>Guan Y. và cs (2015) [75]</i>	284	0,90	< 0,001
<i>Sosa-Olavarria A. và cs (2019) [164]</i>	337	0,556	< 0,001
<i>Nghiên cứu của chúng tôi (2023)</i>	210	0,82	< 0,001

Sự tương quan giữa AT theo tuổi thai đã được khẳng định trong nghiên cứu này với $r = 0,82$ ($p < 0,001$) (biểu đồ 3.12). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu đã được công bố trước đây (bảng 4.7) với hệ số tương quan Pearson trong khoảng 0,556 – 0,90. Sự biến thiên của hệ số tương quan trong trường hợp tùy thuộc vào số lượng mẫu của nghiên cứu và vị trí lấy phổ Doppler ĐMP. Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy thời gian tăng tốc của động mạch phổi từ khoảng 25 ms ở thời điểm thai 28 tuần, đến khoảng 55ms ở thời điểm thai 40 tuần (biểu đồ 3.12). Nó thể hiện sự dịch chuyển của đỉnh vận tốc tâm thu ở ĐMP thai nhi ngày càng tăng lên. Do vậy, phổ sóng của dòng máu thì tâm thu ĐMP thai nhi ngày càng chuyển sang dạng vòm và càng tương tự với phổ sóng thì tâm thu của ĐMP ở trẻ em.

4.2.2.3 Thời gian tổng máu (ET) của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Mối tương quan giữa thời gian tổng máu của ĐMP với tuổi thai chỉ ở mức trung bình với $r = 0,45$ (biểu đồ 3.13), và thời gian tổng máu ĐMP trong khoảng 120 ms – 200 ms tương ứng với tuổi thai 28 – 40 tuần (biểu đồ 3.13). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác (bảng 4.8). Tìm kiếm trong y văn, chúng tôi nhận thấy rằng ET không được chọn lựa để làm một biến số độc lập nhằm tiên lượng các kết cục thai kỳ bất lợi. Trên khía cạnh nghiên cứu để ứng dụng vào lâm sàng, ET thường được phối hợp với AT để tạo ra tỷ số AT/ET. Đó là một trong những chỉ số tiềm năng đáng được nghiên cứu vì nó mối liên quan với sức khỏe thai nhi.

Bảng 4.8: Đặc điểm về sự tương quan giữa thời gian tổng máu của động mạch phổi với tuổi thai trong các nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	Hệ số tương quan giữa	
		thời gian tổng máu ĐMP với tuổi thai	p
<i>Chaoui R. và cs (1998) [41]</i>	86	0,29	< 0,01
<i>Guan Y. và cs (2015) [75]</i>	284	0,17	= 0,02
<i>Nghiên cứu của chúng tôi (2023)</i>	210	0,45	< 0,001

4.2.2.4 Tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Những nghiên cứu gần đây cho thấy AT là một chỉ số Doppler có tương quan mạnh với tuổi thai, trong khi đó ET chỉ có tương quan yếu với tuổi thai. Vì vậy, AT đóng vai trò quan trọng trong tỷ số AT/ET. Nhận xét này hết sức hợp lý khi nghiên cứu của Parasuraman đã khẳng định sự rút ngắn thời gian tăng tốc của ĐMP là một tiêu chuẩn quan trọng để chẩn đoán tăng áp ĐMP [131].

Bảng 4.9: Sự tương quan giữa tỷ số AT/ET của động mạch phổi với tuổi thai trong các nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	Hệ số tương quan giữa tỷ số AT/ET ĐMP với tuổi thai	p
<i>Chaoui R. và cs (1998) [41]</i>	86	0,51	< 0,01
<i>Guan Y. và cs (2015) [75]</i>	284	0,88	0,02
<i>Yamamoto Y. và cs (2017) [183]</i>	54	0,652 (ĐMP phải) 0,583 (ĐMP trái)	< 0,001
<i>Nghiên cứu của chúng tôi (2023)</i>	210	0,64	< 0,001

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tỷ số AT/ET của ĐMP có tương quan tốt với tuổi thai (biểu đồ 3.14), và có giá trị trong khoảng 0,135 – 0,295 tương ứng với tuổi thai 28 – 40 tuần (biểu đồ 3.14). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây, khi xét đến hệ số tương quan giữa tỷ số AT/ET với tuổi thai thuộc trong khoảng từ 0,51 đến 0,88 (bảng 4.9).

4.2.2.5 Chỉ số xung động mạch phổi thai nhi theo tuổi thai

Các mô hình thực nghiệm ở động vật cho thấy có sự tăng lưu lượng máu đến phổi theo tuổi thai. Lưu lượng máu qua phổi thai nhi tăng gần gấp 4 lần từ tuổi thai từ 20 đến 35 tuần và chiếm khoảng 22% cung lượng tim [169]. Tăng lưu lượng máu đến phổi là sự kết hợp giữa gia tăng cung lượng tim và đường kính ĐMP theo tuổi thai. Từ thời điểm tuổi thai 16 tuần, các ĐMP đã kết thúc giai đoạn phân nhánh chính để chuyển tiếp sang giai đoạn phân chia thêm dần các nhánh nhỏ. Vì vậy đường kính ĐMP tăng lên đồng thời với sự phát triển của nhu mô phổi thai nhi. Thêm vào đó, các thành mạch cũng dày lên theo tuổi thai khi quá trình phân nhánh của ĐMP đang diễn ra. Hệ quả của quá trình này là tổng diện tích của mạng mạch máu ĐMP tăng lên, tăng sức cản của mạch máu phổi và giảm sự lan truyền xung của dòng chảy ở ĐMP. Do vậy, chỉ số xung của ĐMP cũng giảm dần theo tuổi thai khi thai nhi đạt được tình trạng sinh lý bình thường. Từ đó, kết quả chỉ số xung của ĐMP giảm dần theo tuổi thai ở trong nghiên cứu này là rất phù hợp với các cơ chế sinh lý vừa được trình bày.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy chỉ số xung ĐMP tỷ lệ nghịch với tuổi thai ($r = - 0,49$) và trong khoảng 1,30 – 0,45, tương ứng với tuổi thai 28 – 40 tuần (biểu đồ 3.15). Các nghiên cứu trước đây đều cho thấy mối tương quan yếu giữa chỉ số xung ĐMP theo tuổi thai với hệ số tương quan r trong khoảng từ - 0,25 đến - 0,22 (bảng 4.10). Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả tương quan ở mức độ yếu nhưng tốt hơn so với các nghiên cứu trước, với $r = - 0,49$ (biểu đồ 3.15). Sự khác biệt này có thể đến từ tiêu chuẩn chọn mẫu và kích thước của mẫu nghiên cứu. Tuy nhiên, có thể nhận thấy rằng mức độ tương quan không tốt giữa chỉ số xung ĐMP và tuổi thai ở tất cả các nghiên cứu. Như vậy, mặc dù diện tích cắt ngang của mạch máu phổi tăng lên cùng với sự phát triển của phổi thai nhi [156] nhưng chưa đủ để làm giảm trương lực của hệ mạch máu phổi. Bởi vì còn một số yếu tố khác tham gia vào quá trình duy trì trương lực mạch máu phổi trước sinh như tình trạng thai nhi thiếu oxy tương đối (so với giai đoạn sau sinh), dịch lấp đầy trong toàn bộ phổi và các chất gây co mạch có trong hệ tuần hoàn của thai nhi.

Bảng 4.10: Đặc điểm về sự tương quan giữa chỉ số xung động mạch phổi với tuổi thai trong các nghiên cứu.

Nhóm nghiên cứu	Cỡ mẫu	Hệ số tương quan giữa chỉ số xung ĐMP với tuổi thai	p
<i>Chaoui R. và cs (1998) [41]</i>	86	- 0,25	< 0,05
<i>Guan Y. và cs (2015) [75]</i>	284	- 0,22	< 0,001
<i>Nghiên cứu của chúng tôi (2023)</i>	210	- 0,49	< 0,001

4.2.2.6 Tính đồng nhất về mối tương quan giữa các chỉ số Doppler của ĐMP trong quần thể nghiên cứu

Kiểm định sự khác biệt về mối tương quan giữa các chỉ số Doppler của ĐMP thai nhi theo tuổi thai được thực hiện bằng kiểm định so sánh hệ số tương quan của 2 mẫu nghiên cứu (sử dụng phần mềm Medcalc 20.1). Trong đó, một mẫu nghiên cứu gồm 168 thai tăng trưởng bình thường (công bố vào năm 2021) [9], và mẫu nghiên cứu còn lại bao gồm 210 thai tăng trưởng bình thường (nhóm chứng trong nghiên cứu này).

Bảng 4.11: So sánh sự tương quan của các chỉ số Doppler động mạch phổi thai nhi ở 2 mẫu nghiên cứu trên cùng một quần thể

Chỉ số Doppler	Cỡ mẫu nghiên cứu [9]	Hệ số tương quan với tuổi thai [9]	Cỡ mẫu nghiên cứu	Hệ số tương quan với tuổi thai	P
<i>Vận tốc đỉnh thì tâm thu</i>	168	0,67	210	0,68	0,86
<i>Thời gian tăng tốc</i>	168	0,82	210	0,82	0,00
<i>Thời gian tổng máu</i>	168	0,51	210	0,45	0,74
<i>Tỷ số AT/ET</i>	168	0,66	210	0,64	0,33
<i>Chỉ số xung</i>	168	-0,50	210	- 0,49	0,12

Từ kết quả của bảng 4.11, có thể nhận thấy rằng sự khác biệt về tương quan giữa các chỉ số Doppler của ĐMP với tuổi thai không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này chứng tỏ sự đồng nhất về hệ số tương quan của mẫu nghiên cứu và độ tin cậy của các phương trình hồi quy được xác lập để tính các chỉ số Doppler ĐMP theo tuổi thai (bảng 3.11).

4.2.3 Đặc điểm chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi theo phân loại tăng trưởng thai nhi

Các nghiên cứu cho thấy sự tái cấu trúc tim thai của thai chậm tăng trưởng dẫn đến những bệnh lý sau này [145, 147]. Sự tái cấu trúc tim thai để thích ứng với tình trạng thai bị thiếu oxy trong thai chậm tăng trưởng đã dẫn đến phì đại thất trái [45]. Điều này thay đổi khả năng giãn nở của thất trái thai nhi và dẫn đến hậu quả là tăng áp lực dòng máu trong nhĩ trái của thai nhi. Hệ tuần hoàn phổi thai nhi là một cấu trúc đặc biệt, bao gồm sự phân bố rộng của các mao mạch phổi kết hợp hệ thống tiểu tĩnh mạch có khả năng giãn nở cao để có thể bù trừ cho áp lực nội sinh trong lồng ngực khi có chuyển động của lồng ngực cũng như áp lực từ tâm nhĩ. Do đó, hệ thống TMP loại bỏ hoàn toàn các xung từ hệ ĐMP thai nhi và chỉ tạo ra những áp lực nhẹ ở các đầu mao mạch của các tĩnh mạch. Chính vì vậy, chỉ số xung của dòng chảy TMP chủ yếu là do áp lực xung từ chính tâm nhĩ trái tạo ra khi tim co bóp [170]. Thêm

vào đó, có sự tăng lưu lượng dòng máu qua lỗ bầu dục vào tâm nhĩ trái để ưu tiên tuần hoàn cho tim và não thai nhi. Hệ quả của những cơ chế sinh bệnh này dẫn đến tăng chỉ số xung TMP trong trường hợp thai chậm tăng trưởng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy giá trị trung bình của chỉ số xung TMP thai nhi ở nhóm thai chậm tăng trưởng ($1,13 \pm 0,21$) cao hơn so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ($0,85 \pm 0,15$), sự khác biệt có này ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (biểu đồ 3.16). Nghiên cứu của Bravo-Valenzuela và cs cũng đã cho thấy chỉ số xung TMP ở nhóm thai chậm tăng trưởng ($1,27 \pm 0,39$) cao hơn nhóm thai tăng trưởng bình thường ($0,75 \pm 0,12$) với $p < 0,001$ [32].

4.2.4 Đặc điểm tỷ số AT/ET và chỉ số xung động mạch phổi của thai theo phân loại tăng trưởng thai nhi

Tiến trình trưởng thành phổi thai nhi diễn ra trong suốt thai kỳ và có sự chuyển tiếp quan trọng sau khi sinh. Trong suốt quá trình thai nhi phát triển, cấu trúc phổi có những thay đổi và được biểu hiện thông qua các chỉ số thu nhận được nhờ vào Doppler xung của dòng máu tại ĐMP. Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy có sự tương quan giữa các chỉ số Doppler của ĐMP theo tuổi thai, trong đó AT và tỷ số AT/ET có sự tương quan tốt nhất [41, 75, 79].

Khi thai chậm tăng trưởng, sự ưu tiên dòng chảy từ ống tĩnh mạch qua lỗ bầu dục để cung cấp máu cho các cơ quan trọng yếu đã làm giảm lưu lượng máu đến thất phải. Thêm vào đó, có sự tái cấu trúc tim thai kèm theo giảm sức co bóp của cơ tim trong trường hợp thai chậm tăng trưởng [107, 143, 175]. Chính vì vậy, dòng máu từ thất phải vào ĐMP sẽ có nhiều sự thay đổi đáng chú ý, như tăng sự trở kháng, tăng chỉ số xung và giảm vận tốc đỉnh của thì tâm thu của ĐMP thai nhi [108, 148].

Nghiên cứu này đã cho thấy tỷ số AT/ET ở nhóm thai chậm tăng trưởng ($0,220 \pm 0,032$) thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ($0,237 \pm 0,024$) (bảng 3.12). Một nghiên cứu của Sahin và cộng sự cũng đã cho kết quả về sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) giữa nhóm thai phát triển bình thường và nhóm thai nhỏ so tuổi thai, trong đó tỷ số AT/ET của hai nhóm lần lượt là $0,348 \pm 0,213$ và $0,309 \pm 0,181$ [148]. Giá trị trung bình của tỷ số AT/ET ở nghiên cứu của Sahin và cộng sự lớn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi bởi vì mẫu nghiên cứu của Sahin có tuổi thai lúc sinh lớn hơn (nhóm chứng $39,1 \pm 0,9$ tuần và nhóm bệnh $38,9 \pm 1,0$ tuần) [148]. Các nghiên cứu được thực hiện từ năm 1998 đến 2021 đều tìm thấy sự tương quan thuận giữa tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi với tuổi thai [9, 41, 75].

Một trong những yếu tố có ảnh hưởng đến dòng chảy trong ĐMP thai nhi đó là kháng lực đến từ các cấu trúc có liên quan phần cuối của ĐMP, bao gồm: kháng lực cao của phổi chưa thông khí, kháng lực thấp hơn của mạng mạch máu từ động mạch chủ, và kháng lực thấp nhất của mạng mạch máu ở bánh nhau [109]. Trong trường hợp thai chậm tăng trưởng, có sự tăng kháng lực ở bánh nhau với biểu hiện thông qua tăng trở kháng ĐMR, tăng kháng lực ở mạng mạch máu động mạch chủ được thể hiện qua tăng trở kháng ở động mạch chủ xuống. Do vậy, áp lực trong ĐMP sẽ tăng lên nếu thai nhi bị chậm tăng trưởng. Từ năm 1987, nghiên cứu của Dabestani A. và cs đã cho thấy có sự tương quan chặt chẽ ($R^2 = 0,98$) giữa công thức tính áp lực ĐMP dựa vào giá trị AT với áp lực ĐMP thực sự [52]. Trong công thức tính toán đó, tổng của áp lực ĐMP cộng với tích số $0,62 \times AT$ của ĐMP chính bằng 90. Điều này có thể suy luận rằng, nếu áp lực của ĐMP giảm thì AT sẽ tăng và ngược lại. Nghiên cứu của Sosa-Olavarria và cộng sự được công bố vào năm 2019 đã chứng minh suy luận này, bởi họ đã tìm thấy áp lực trong ĐMP giảm dần và AT tăng dần theo tuổi thai với một sự tương quan nghịch chặt chẽ ($R^2 = -0,972$; $p < 0,001$) [164]. Do vậy, khi so sánh cùng tuổi thai thì chỉ số AT ĐMP của thai chậm tăng trưởng sẽ giảm so với thai phát triển bình thường. AT và ET đều tăng dần theo tuổi thai, nhưng AT có sự tương quan mạnh (biểu đồ 3.12) và ET có mức tương quan trung bình (biểu đồ 3.13), nên khi AT giảm nhiều so với bình thường thì tỷ số AT/ET cũng giảm. Vì thế, tỷ số AT/ET ĐMP của thai chậm tăng trưởng giảm là một điều rất lô gíc.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số xung ĐMP ở nhóm thai chậm tăng trưởng ($2,73 \pm 0,26$) tăng cao so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ($2,60 \pm 0,29$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.12). Liên quan đến sự thay đổi chỉ số xung ĐMP ở thai chậm tăng trưởng, từ năm 1997 đã có những nghiên cứu được công bố. Theo kết quả nghiên cứu của Cynober E. và cs trên 97 thai kỳ, chỉ số xung ĐMP ở nhóm thai chậm tăng trưởng là $2,71 \pm 0,33$, giá trị này cao hơn so với nhóm thai tăng trưởng bình thường với ý nghĩa thống kê $p = 0,006$ [51]. Một nghiên cứu bệnh – chứng mới công bố gần đây của Maktabi M. và cs trên 120 thai kỳ, kết quả cho thấy chỉ số xung động mạch phổi ở nhóm TCTT tăng cao so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ($p < 0,001$). Tăng chỉ số xung ĐMP xảy ra ở tất cả các tuổi thai từ 26 tuần đến 40 tuần ở thai chậm tăng trưởng ($p < 0,001$), với giá trị trung bình của PI ĐMP từ $2,81 \pm$

0,33 đến $3,49 \pm 0,63$. Thêm vào đó, chỉ số xung ĐMP tăng lên 16% mỗi tuần ở thai chậm tăng trưởng [106]. Tuy nhiên, tìm kiếm trên y văn đến thời điểm hiện tại thì vẫn chưa có một nghiên cứu nào đề cập đến những thay đổi của chỉ số xung ĐMP ở TCTT liệu có ý nghĩa gì trên thực hành lâm sàng hay không, hay nó chỉ đơn thuần là những thay đổi về mặt huyết động ở thai chậm tăng trưởng.

4.3 GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ XUNG TĨNH MẠCH PHỔI VÀ CÁC CHỈ SỐ DOPPLER ĐỘNG MẠCH PHỔI THAI NHỊ ĐỐI VỚI SỨC KHỎE THAI VÀ TRẺ SƠ SINH Ở THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

4.3.1 Giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi đối với sức khỏe thai và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng

4.3.1.1 Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi với pH máu động mạch rốn

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm thấy có sự tương quan thuận giữa chỉ số xung ĐMR với chỉ số xung TMP ($r = 0,59$; $p < 0,0001$) ở nhóm thai chậm tăng trưởng (biểu đồ 3.17). Tuy nhiên, mối tương quan này chỉ ở mức yếu nếu xem xét ở nhóm thai có tăng trưởng bình thường ($r = 0,25$ và $p < 0,001$; biểu đồ 3.18). Ngoài ra, có sự tương quan nghịch mức độ trung bình giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với tỷ số não – bánh nhau ở thai chậm tăng trưởng ($r = -0,34$ và $p < 0,01$; biểu đồ 3.19). Khi tìm kiếm trên y văn, chúng tôi nhận thấy rằng đây là nghiên cứu đầu tiên xét đến sự tương quan giữa chỉ số xung TMP với chỉ số xung ĐMR hoặc với tỷ số não – bánh nhau ở thai chậm tăng trưởng. Bởi vì chỉ số xung TMP có mối tương quan cao với chỉ số xung ĐMR mà chỉ số xung ĐMR là một yếu tố quan trọng đối với chẩn đoán, xử trí thai chậm tăng trưởng nên chỉ số xung TMP là một đặc điểm nên được nghiên cứu nhiều hơn nữa đối với bệnh lý này. Thật vậy, một nghiên cứu mới được công bố trong năm 2022 của Lee J. và Cho H. cho thấy chỉ số xung TMP có giá trị tiên lượng trọng lượng thai nhi lúc sinh dưới bách phân vị thứ 10 (là tiêu chuẩn để chẩn đoán thai chậm tăng trưởng theo SMFM [163] và ACOG [21]), với giá trị tiên lượng dương 78,79% và giá trị tiên lượng âm 88,54% [99].

Ống tĩnh mạch và TMP đều đưa dòng máu về nhĩ phải nên phổ sóng của dòng máu ở hai tĩnh mạch này tương tự nhau. Nghiên cứu của Bravo-Valenzuela NJM và cs được công bố năm 2018 đã tìm thấy sự tương quan trung bình giữa chỉ số xung ống tĩnh mạch với chỉ số xung TMP [33]. Trong bệnh lý thai chậm tăng trưởng, có sự tái phân bố tuần hoàn thai nhi nên Doppler dòng chảy ống tĩnh mạch bị biến đổi, từ tăng chỉ số xung đến mất hoặc đảo ngược sóng A. Như vậy,

khả năng bất thường chỉ số xung ở TMP cũng có thể xảy ra tương tự như ở ống tĩnh mạch trong trường hợp thai chậm tăng trưởng. Trong 3 năm gần đây, vai trò của Doppler ống tĩnh mạch đối với quản lý thai chậm tăng trưởng đã được nêu cụ thể trong các lưu đồ xử trí bệnh lý này. Do đó, chỉ số xung tĩnh mạch phổi cũng là một yếu tố tiềm năng đáng nghiên cứu đối với sức khỏe của thai và trẻ sơ sinh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tương quan nghịch giữa chỉ số xung TMP và pH máu ĐMR với $r = -0,61$ ở thai chậm tăng trưởng và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (biểu đồ 3.20). Năm 2021, Suekane T. và cs đã công bố có sự tương quan nghịch giữa chỉ số xung ống tĩnh mạch với pH máu ĐMR với $r = -0,677$ khi nghiên cứu 31 thai chậm tăng trưởng [166]. Nếu so sánh hệ số tương quan giữa nghiên cứu của chúng tôi ($r = -0,61$) với nghiên cứu của Suekane T. và cs ($r = -0,677$) thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,569$; sử dụng phần mềm Medcalc 20.1).

Mặt khác, chúng tôi không tìm thấy sự tương quan ($r = -0,04$; $p > 0,05$) giữa chỉ số xung TMP và pH máu ĐMR ở nhóm thai có tăng trưởng bình thường (biểu đồ 3.21), điều này có thể liên quan đến các đặc tính quan trọng của mạch máu. Đối với các mạch máu nói chung, nó có khả năng mất bù và giãn nở mạch máu. Khả năng mất bù của mạch máu được định nghĩa là sự biến thiên về thể tích được chứa trong mạch máu, nó có thể tăng hoặc giảm theo sự tăng giảm áp lực trong lòng mạch. Sự giãn nở của mạch máu được xác định bằng khả năng bù trừ nhân với thể tích máu trong một đoạn tuần hoàn nhất định. Chính vì cấu tạo khác nhau giữa tĩnh mạch và động mạch nên khả năng bù trừ của tĩnh mạch lớn hơn động mạch khoảng 8 lần [88]. Điều này có nghĩa là hệ thống tĩnh mạch có thể lưu trữ một lượng máu nhiều hơn và chỉ tăng áp lực nhẹ trong trường hợp đó, đồng nghĩa với trở kháng và xung mạch máu tăng ít. Các TMP có khả năng mất bù tương tự như các tĩnh mạch hệ thống, nghĩa là chỉ số xung không vượt quá giới hạn bình thường trước khi có những thay đổi lớn với huyết động. Trong điều kiện thai tăng trưởng bình thường thì khả năng mất bù và giãn nở của TMP vẫn đáp ứng được những thay đổi nhỏ về huyết động. Vì thế, không có sự tương quan giữa pH máu ĐMR với chỉ số xung TMP ở nhóm thai tăng trưởng bình thường.

4.3.1.2 Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi đối với pH máu động mạch rốn

Cho đến thời điểm hiện tại, không có sự đồng thuận trên toàn cầu về định nghĩa giá trị bình thường cho pH máu của dây rốn nên nhiều ngưỡng cắt giá trị khác nhau đã được sử dụng. Nếu pH máu động mạch rốn $< 7,20$ thì có khoảng 7% - 9% trẻ sơ sinh bị nhiễm toan. Khoảng tỷ lệ này sẽ giảm xuống còn 1% - 3% khi chọn ngưỡng giá trị pH máu ĐMR là 7,10 và 0,26% - 1,3% nếu chọn ngưỡng cắt 7,00 [129]. Goldaber và cộng sự đã công bố sự liên quan giữa pH máu ĐMR $< 7,20$ với những biểu hiện bất lợi của hệ thần kinh khi nghiên cứu 3506 trường hợp đơn thai đủ tháng [69]. Casey và cộng sự cũng đã tìm thấy trẻ sinh ra có pH máu ĐMR $< 7,20$ kéo dài đến 2 giờ sau sinh sẽ có kết cục xấu hơn so với những trường hợp pH máu ĐMR bị nhiễm toan nhưng hồi phục về bình thường [40]. Do vậy, pH máu động mạch rốn dưới 7,20 là một chỉ số đáng quan tâm vì nó có liên quan đến sức khỏe của thai nhi cũng như trẻ sơ sinh.

Trong 210 trường hợp thai chậm tăng trưởng ở nghiên cứu này, có 95 thai nhi có chỉ số xung TMP trên BPV thứ 95 và trong số này có đến 49 ca có pH máu ĐMR dưới 7,20 (bảng 3.13). Thêm vào đó, chỉ có 4 trường hợp thai chậm tăng trưởng có chỉ số xung TMP bình thường nhưng pH máu ĐMR dưới 7,20 (bảng 3.13). Chính vì vậy, giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi của thai chậm tăng trưởng đối với pH máu động mạch rốn dưới 7,20 (bảng 3.14) có độ nhạy: 87,5% (95% CI: 75,9% - 94,8%), độ đặc hiệu: 70,1% (95% CI: 62,2% - 77,2%, AUC = 0,78 (95% CI: 0,72 - 0,84), giá trị tiên lượng dương: 51,6% (95% CI: 45% - 58%) và giá trị tiên lượng âm: 93,9% (95% CI: 88,5% - 96,8%). Tìm kiếm trong y văn, đây là nghiên cứu đầu tiên khảo sát vai trò của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trong chẩn đoán và tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng.

4.3.1.3 Vai trò của chỉ số xung tĩnh mạch phổi ở thai chậm tăng trưởng trong mô hình tiên lượng pH máu động mạch rốn

Từ kết quả của bảng 3.15, mô hình hồi quy tuyến tính đa biến kết hợp: tuổi thai, CTG, PI ĐMR và PI TMP thai nhi có hệ số R^2 hiệu chỉnh cao nhất ($R^2 = 0,617$). Mô hình này cho thấy 5 yếu tố được đưa vào mô hình dự báo đã có ảnh hưởng đến 61,7% sự biến thiên của pH máu ĐMR ở nhóm thai chậm tăng trưởng; còn lại 38,3% là do các yếu tố ngoài mô hình và sai số ngẫu nhiên. Mô hình này có ý nghĩa thống kê do phân tích phương sai ANOVA của kiểm định F có ý nghĩa với $p < 0,001$. Giá trị Durbin-Watson = 1,99 (nằm trong khoảng 1,5 - 2,5) nên kết quả không vi phạm giả định tự tương quan chuỗi bậc nhất.

Các khuyến nghị mới nhất trong thực hành lâm sàng trong vòng 3 năm gần đây đều đồng thuận sử dụng nhịp giảm trên CTG, sự thoái biến của Doppler dòng chảy trong ĐMR (từ tăng chỉ số xung đến mất hoặc đảo ngược sóng tâm trương) làm tiêu chuẩn để quyết định tần suất theo dõi và chấm dứt thai kỳ [101, 116, 163]. Ngoài ra, bất thường Doppler ống tĩnh mạch và CTG vi tính hóa cũng được thêm vào trong lưu đồ quản lý thai chậm tăng trưởng [101, 116]. Như vậy, vai trò của CTG và Doppler ĐMR đóng vai trò rất quan trọng trong các quyết định lâm sàng đối với quản lý thai chậm tăng trưởng hiện nay. Kết quả của nghiên cứu này đã dẫn đến đề xuất nên thêm Doppler TMP vào trong theo dõi thai chậm tăng trưởng. Bởi vì sự tích gộp chỉ số xung vào trong mô hình dự báo pH ĐMR chỉ bao gồm: tuổi thai, CTG và chỉ số xung ĐMR, sẽ làm tăng độ chính xác hơn của kết quả (R^2 từ 0,569 tăng lên 0,615).

Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến kết hợp 6 yếu tố: tuổi thai, CTG, PI ĐMR, PI TMP và phương pháp sinh có hệ số R^2 thấp hơn so với mô hình vừa nêu trên ($R^2 = 0,615$, bảng 3.15). Do vậy, 6 yếu tố này cũng là những biến số tiềm năng trong mô hình dự báo pH máu ĐMR ở thai chậm tăng trưởng. Chúng tôi đã phân tích vai trò của các biến số vừa nêu ở trong các mô hình hồi quy đa biến để dự báo pH máu ĐMR ở thai chậm tăng trưởng. Kết quả cho thấy phương pháp sinh không có ý nghĩa thống kê trong mô hình đó ($p > 0,05$; bảng 3.16) Do vậy, phương pháp sinh đã được loại ra khỏi mô hình hồi quy đa biến. Từ đó, một mô hình hồi quy đa biến mới đã được thiết lập để tiên lượng pH máu ĐMR ở thai chậm tăng trưởng, dựa trên 5 đặc điểm trước sinh của thai kỳ và bao gồm: tuổi thai, kết quả CTG, chỉ số xung ĐMR, chỉ số xung tĩnh mạch và hằng số. Trong phương trình hồi quy này, thống kê đa cộng tuyến của các biến số độc lập trong mô hình này đều dưới 2 (bảng 3.16) nên không có hiện tượng đa cộng tuyến gây sai lệch các ước lượng hồi quy. Thêm vào đó, phân tích phân phối chuẩn của phần dư (sai số) và giả định phân quan hệ tuyến tính cũng được thực hiện để đánh giá sự chính xác của mô hình.

Trong nghiên cứu này, giả định phân phối chuẩn của phần dư không vi phạm, dựa vào:

- Với Std. Dev = 0,990 (biểu đồ 3.22) thì phân phối phần dư xấp xỉ chuẩn.
- Các điểm dữ liệu phần dư tập trung khá sát với đường chéo nên phần dư có phân phối xấp xỉ chuẩn (biểu đồ 3.23)

- Phân tán của phần dư chuẩn hóa tập trung xung quanh đường tung độ 0 (biểu đồ 3.24), do đó giả định quan hệ tuyến tính không bị vi phạm

Như vậy, phương trình hồi quy tuyến tính đa biến để dự báo pH máu ĐMR ở thai chậm tăng trưởng là:

- Phương trình hồi quy chưa chuẩn hóa: pH máu ĐMR = (-0,004) * Tuổi thai + (-0,026) * CTG + (-0,059) * PI ĐMR + (-0,064) * PI TMP + 7,524.

- Phương trình hồi quy chuẩn hóa: pH máu ĐMR = (-0,228) * Tuổi thai + (-0,458) * CTG + (-0,371) * PI ĐMR + (-0,312) * PI TMP + 7,524.

Phương trình hồi quy tuyến tính mới được thiết lập sẽ cho biết thêm một số đặc điểm về pH máu ĐMR của thai chậm tăng trưởng như sau:

- Tuổi thai tăng thêm 1 tuần thì pH máu ĐMR giảm bớt 0,004.

- Kết quả CTG nghi ngờ hoặc bất thường thì pH máu ĐMR giảm bớt lần lượt là 0,026 và 0,052.

- Chỉ số xung ĐMR tăng thêm 1 đơn vị thì pH máu ĐMR giảm bớt 0,059.

- Chỉ số xung TMP tăng thêm 1 đơn vị thì pH máu ĐMR giảm bớt 0,064.

- Mức độ tác động của các yếu tố ảnh hưởng đến dự báo pH máu ĐMR ở nhóm thai chậm tăng trưởng được sắp xếp theo thứ tự từ cao đến thấp như sau: kết quả CTG, chỉ số xung ĐMR, chỉ số xung TMP, tuổi thai.

4.3.1.4 Giá trị dự báo kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng bằng chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khả năng chẩn đoán kết cục sơ sinh bất lợi của thai chậm tăng trưởng dựa vào chỉ số xung tĩnh mạch phổi có thể áp dụng trong thực hành lâm sàng bởi vì AUC = 0,783 ($p < 0,001$, biểu đồ 3.25). Giá trị chẩn đoán kết cục sơ sinh bất lợi tại điểm cắt chỉ số xung phổi là 1,09 sẽ có độ nhạy 62,9% và độ đặc hiệu 83,3% (biểu đồ 3.26). Đồng thời, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) khi so sánh giá trị chẩn đoán kết cục sơ sinh bất lợi giữa chỉ số xung động mạch rốn (AUC = 0,768) và chỉ số xung tĩnh mạch phổi (AUC = 0,783) đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng (biểu đồ 3.26). Tìm kiếm trên y văn, chúng tôi nhận thấy đây là một hướng nghiên cứu mới được thực hiện và công bố kết quả đầu tiên. Các hướng nghiên cứu mới đã được thực hiện trong thời gian qua để tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng đó là khảo sát Doppler tại eo động mạch chủ thai nhi. Một phân tích gộp và tổng quan mới được công bố vào tháng 04/2023 đã cho thấy dấu hiệu dòng máu ngược dòng tại eo động mạch chủ của thai chậm tăng trưởng là dấu hiệu nguy cơ của tử vong chu sinh (RR: 5,17; $p < 0,001$), thai chết lưu (RR: 5,39; $p < 0,001$), hội chứng suy hô hấp (RR: 2,64; $p = 0,03$) [97].

4.3.2 Giá trị tiên lượng của các chỉ số Doppler động mạch phổi đối với sức khỏe thai và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng

4.3.2.1 Giá trị dự báo pH máu động mạch rốn (< 7,20) bằng tỷ số AT/ET, chỉ số xung của động mạch phổi ở thai chậm tăng trưởng

Mặc dù sự thay đổi của tỷ số AT/ET và chỉ số xung động mạch phổi thai nhi ở nhóm TCTT có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$; bảng 3.12), nhưng nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy những thay đổi này chỉ là những biến động của huyết động ở thai chậm tăng trưởng. Thật vậy, từ kết quả ở biểu đồ 3.27 có thể suy diễn rằng tỷ số AT/ET có khả năng dự báo pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng nhưng ở mức không tốt ($AUC = 0,620$ và $p = 0,006$). Thêm vào đó, chỉ số xung ĐMP của thai chậm tăng trưởng không có giá trị dự báo pH máu động mạch rốn $< 7,20$ ($AUC = 0,571$ và $p = 0,096$; biểu đồ 3.28). Trong khả năng tìm kiếm các công bố liên quan thì đây là nghiên cứu đầu tiên tìm kiếm mối liên quan giữa tỷ số AT/ET, chỉ số xung của ĐMP với pH máu động mạch rốn. Trong tương lai, cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để xem xét sự thay đổi Doppler ĐMP thai nhi liệu có đưa đến các giá trị tiên lượng sức khỏe của thai chậm tăng trưởng hay không.

4.3.2.2 Giá trị chẩn đoán và tiên lượng suy hô hấp sơ sinh bằng tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi

Suy hô hấp sơ sinh là một tình trạng bệnh lý chiếm tỷ lệ khoảng 7-10 % trong tổng số sinh, đặc biệt khi trẻ bị sinh non, thai chậm tăng trưởng [59, 72]. Khoảng 10% trẻ sơ sinh cần có hỗ trợ hô hấp ngay sau sinh và 1% cần được hồi sức tích cực [93]. Dự đoán những thai nhi có khả năng bị suy hô hấp sơ sinh sẽ đưa đến một sự chuẩn bị thích hợp để xử trí ngay khi trẻ chào đời. Điều này sẽ tăng cơ hội sống của trẻ sau sinh, cũng như giảm thiểu các biến chứng cho trẻ về hô hấp, vận động và trí tuệ trong cả ngắn hạn lẫn dài hạn. Với sự phát triển của siêu âm Doppler trong hơn một thập kỷ qua, những thăm dò về vận tốc dòng chảy và biểu hiện phổ Doppler mạch máu đã dần trở nên phổ biến trong chăm sóc tiền sản. Các khuyến cáo gần đây cũng sử dụng các chỉ số Doppler của ĐMR, ống tĩnh mạch làm tiêu chuẩn để quản lý thai chậm tăng trưởng [101, 116, 163]. Tuy nhiên, để tiên lượng sự trưởng thành phổi thai nhi và tình trạng suy hô hấp sơ sinh vẫn còn là một lĩnh vực cần nhiều nghiên cứu hơn nữa.

Trong thực hành lâm sàng, xét nghiệm các thành phần trong dịch ối là một phương pháp được chọn lựa trong trường hợp cần dự báo sự trưởng thành phổi của thai nhi. Với dịch ối thu thập được thông qua quá trình chọc ối, các xét nghiệm sinh hóa và lý sinh được thực hiện để đánh giá sự trưởng thành phổi thai nhi. Trong đó, xét nghiệm sinh hóa đo nồng độ của các thành phần riêng biệt của chất hoạt động bề mặt phổi, và xét nghiệm lý sinh đánh giá tác dụng hoạt động bề mặt của các phospholipid. Những nghiên cứu trước đây được công bố có mối liên quan giữa sự trưởng thành phổi thai nhi với kết quả xét nghiệm của dịch ối như: Phosphatidylglycerol, tỷ số Lecithin/Sphingomyelin, mật độ quang 650nm, chỉ số ổn định tạo bọt, tỷ số Surfactant/Albumin. Tuy nhiên, những xét nghiệm này hầu như không còn được chỉ định trên lâm sàng do các công ty đã ngừng cung cấp các bộ kit xét nghiệm. Đếm số lượng thể phiến có trong dịch ối là xét nghiệm thương mại duy nhất để đánh giá sự trưởng thành phổi thai nhi tại Hoa Kỳ ở thời điểm hiện nay [68]. Nhược điểm của các xét nghiệm để đánh giá sự trưởng thành phổi dựa vào dịch ối là: phải thực hiện thủ thuật xâm lấn, mất nhiều thời gian để làm xét nghiệm, mỗi bước xử lý mẫu phải hết sức cẩn thận để có kết quả nhất quán, cần bảo quản mẫu thật tốt trước khi gửi đến các phòng xét nghiệm chuyên biệt, ống đựng dịch ối phải sử dụng chất liệu riêng, nước ối có lẫn máu hoặc phân su có thể ảnh hưởng đến kết quả [68].

Trong gần một thập kỷ gần đây, đánh giá siêu âm Doppler dòng chảy ĐMP đã chứng tỏ những ưu thế của nó trong dự báo trưởng thành phổi. Bởi vì đó là một phương pháp không xâm lấn, dễ thực hiện, và có giá trị tiên lượng khả năng trưởng thành phổi của thai nhi. Các nghiên cứu cho thấy tỷ số AT/ET của ĐMP có tương quan với tỷ số Surfactant/Albumin, Lecithin/Sphingomyelin của dịch ối [25, 36]. Ý nghĩa của tỷ số AT/ET ĐMP thai nhi càng được chú ý nhiều hơn khi các nghiên cứu đã chứng tỏ được vai trò tiên lượng của nó đối với các bệnh lý hô hấp ở trẻ sơ sinh [58, 94]. Theo Kim và cộng sự, điểm số dự báo hội chứng suy hô hấp sơ sinh được thiết lập bằng sử dụng công thức $100 \times$ tỷ số AT/ET ĐMP có khả năng vượt trội so với các xét nghiệm trước đó (giá trị dự báo dương: 45%, so với 15%) [94]. Nghiên cứu trên nhóm thai có tuổi thai trung bình là 36 tuần, Schenone và cộng sự đã tìm thấy tỷ số AT/ET tương quan thuận với tỷ số surfactant/albumin trong dịch ối ($R = 0,56$; $p < 0,0001$), và có khả năng chẩn đoán trưởng thành phổi thai nhi với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 95% [152]. Buke và cộng sự đã công bố tỷ số AT/ET có thể phát hiện hội chứng suy hô hấp sơ sinh ở trẻ sinh non với độ nhạy 90,9% và độ đặc hiệu

77,1% [36]. Nghiên cứu của Duncan và cộng sự đã cho thấy tỷ số AT/ET có giá trị tiên lượng các biến chứng hô hấp cấp ở trẻ sinh non do ôi vỡ sớm với AUC: 0,74; 95%CI: 0,61-0,83; $p < 0,001$ [58].

Tỷ số AT/ET tương quan thuận với tuổi thai, nên tuổi thai sẽ có tác động lớn đến giá trị trung bình của tỷ số AT/ET của mẫu nghiên cứu. Do vậy, nếu sử dụng điểm cắt của tỷ số AT/ET để tiên lượng suy hô hấp sơ sinh như các nghiên cứu đã công bố trước đây thì sẽ có sự khác biệt [25, 36, 94, 152]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm cắt 0,219 của tỷ số AT/ET ĐMP để chẩn đoán suy hô hấp sơ sinh ở nhóm thai chậm tăng trưởng với độ nhạy 72,7%; độ đặc hiệu 85,0%; AUC = 0,849 và $p < 0,001$ (biểu đồ 3.29). Đồng thời, đối với nhóm thai tăng trưởng bình thường thì điểm cắt AT/ET ĐMP là 0,236 để chẩn đoán suy hô hấp sơ sinh (độ nhạy 79,8%; độ đặc hiệu 72,2%, AUC = 0,816 và $p < 0,001$) (biểu đồ 3.30). Điểm cắt tối ưu của tỷ số AT/ET để chẩn đoán suy hô hấp sơ sinh ở trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu đã công bố trước đây. Có hai điểm khác biệt chính dẫn đến kết quả này. Trước hết, tuổi thai trung bình của mẫu nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây. Thêm vào đó, các nghiên cứu trước đây chỉ tập trung vào giá trị tiên lượng của tỷ số AT/ET đối với hội chứng suy hô hấp, trong khi đó hội chứng suy hô hấp chỉ là một trong những nguyên nhân của suy hô hấp sơ sinh.

Nhằm hạn chế những sai số trong chẩn đoán suy hô hấp sơ sinh do điểm cắt AT/ET ĐMP phụ thuộc tuổi thai trung bình của mẫu nghiên cứu, chúng tôi đề xuất sử dụng phân loại bách phân vị của tỷ số AT/ET ĐMP để thay thế cho điểm cắt. Trong 210 thai chậm tăng trưởng, có 77 trường hợp suy hô hấp sơ sinh và 53 thai nhi trong số đó có tỷ số AT/ET ĐMP dưới bách phân vị thứ 5 (bảng 3.17). Đồng thời, chỉ có 20 trường hợp thai nhi có tỷ số AT/ET ĐMP dưới bách phân vị thứ 5 trong tổng số 133 trường hợp không suy hô hấp sơ sinh (bảng 3.17). Do vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ số AT/ET dưới BPV thứ 5 theo tuổi thai có ý nghĩa tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng, với độ nhạy 68,8% (95%CI: 57,2% – 79,9%) và độ đặc hiệu 84,9% (95% CI: 77,7% - 90,6%); AUC: 0,77 (95% CI: 0,70 – 0,82); giá trị dự báo dương: 72,6% (95% CI: 63,3% - 80,3%) và giá trị dự báo âm: 82,5% (95% CI: 77% - 86,8%) (bảng 3.18). Tìm kiếm trong y văn, nghiên cứu này có thể là nghiên cứu đầu tiên thực hiện để đánh giá vai trò của tỷ số AT/ET đối với tiên lượng suy hô hấp ở thai chậm tăng trưởng. Vào năm 2015, Guan Y. và cộng sự đã cho thấy nếu

sử dụng phân loại tỷ số AT/ET theo BPV sẽ có giá trị tiên lượng đối với hội chứng suy hô hấp sơ sinh ở thai nhi có tăng trưởng bình thường. Khi tỷ số AT/ET dưới BPV 5th, độ nhạy và độ đặc hiệu đối với hội chứng suy hô hấp ở thai có tăng trưởng bình thường lần lượt là 71,4% và 93,1% [75].

4.2.2.3 Mô hình tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, một mô hình tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng đã được thiết lập dựa trên các yếu tố bao gồm: tuổi thai, phân loại tỷ số AT/ET theo bách phân vị thứ 5, hằng số. Bằng phương pháp phân tích hồi quy logistic đối với tiên lượng suy hô hấp sơ sinh, các hệ số được hồi quy của các biến số đã được xác định (bảng 3.19). Từ đó phương trình hồi quy nhị phân như sau: $\text{Log}_e(P/1-P) = 22,637 + (-0,672 \times \text{Tuổi thai}) + (1,979 \times \text{Phân loại tỷ số AT/ET theo BPV 5}^{\text{th}})$.

Như vậy, xác suất suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng được thiết lập theo công thức như sau:

$$P = \frac{e^{\left(22,637 + (-0,672 \times \text{Tuổi thai}) + (1,979 \times \text{Phân loại tỷ số } \frac{AT}{ET} \text{ theo BPV 5}^{\text{th}})\right)}}{1 + e^{\left(22,637 + (-0,672 \times \text{Tuổi thai}) + (1,979 \times \text{Phân loại tỷ số } \frac{AT}{ET} \text{ theo BPV 5}^{\text{th}})\right)}}$$

Tỷ lệ dự đoán đúng trung bình cho toàn bộ mô hình là 81,4% và AUC dưới đường biểu diễn ROC là $0,88 \pm 0,02$ (95% CI: 0,83 – 0,92). Điều này chứng tỏ mô hình này rất có giá trị trong ứng dụng lâm sàng.

Đồng thời, với mô hình dự báo vừa được thiết lập để tính toán xác suất nguy cơ suy hô hấp sơ sinh cho thai chậm tăng trưởng (bảng 3.19), tuổi thai tăng thêm 1 tuần thì nguy cơ suy hô hấp sơ sinh giảm bớt 49% (OR: 0,51; 95% CI: 0,38 – 0,65), và tỷ số AT/ET ĐMP thai nhi giảm xuống dưới BPV 5th thì nguy cơ suy hô hấp tăng lên 7,24 lần (OR: 7,24; 95% CI: 3,35 – 15,61).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 420 thai kỳ đơn thai tại Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng từ tháng 06/2017 đến tháng 12/2021, trong đó 210 thai chậm tăng trưởng và 210 thai tăng trưởng bình thường, chúng tôi có một số kết luận như sau:

1. CHỈ SỐ XUNG TĨNH MẠCH PHỔI VÀ CÁC CHỈ SỐ DOPPLER ĐỘNG MẠCH PHỔI Ở THAI TĂNG TRƯỞNG BÌNH THƯỜNG VÀ THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

- Khoảng giá trị tham chiếu các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi thai nhi và động mạch phổi thai nhi đã được thiết lập cho các thai tăng trưởng bình thường có tuổi thai từ 28 tuần đến 40 tuần.

- Chỉ số xung tĩnh mạch phổi của thai chậm tăng trưởng tăng cao so với thai tăng trưởng bình thường ($p < 0,001$).

- Tỷ số AT/ET động mạch phổi ở thai chậm tăng trưởng thấp hơn so với thai tăng trưởng bình thường ($p < 0,001$).

- Chỉ số xung động mạch phổi của thai chậm tăng trưởng tăng cao so với thai tăng trưởng bình thường ($p < 0,001$).

2. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ XUNG TĨNH MẠCH PHỔI VÀ CÁC CHỈ SỐ DOPPLER ĐỘNG MẠCH PHỔI ĐỐI VỚI SỨC KHỎE THAI VÀ TRẺ SƠ SINH Ở THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG

2.1 Giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi đối với sức khỏe thai và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng

- Mối tương quan nghịch giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng: $r = -0,61$ ($p < 0,001$).

- Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trên bách phân vị thứ 95 đối với pH máu động mạch rốn $< 7,20$ ở thai chậm tăng trưởng:

+ Độ nhạy: 87,5% (95% CI: 75,9% – 94,8%)

+ Độ đặc hiệu: 70,1% (95% CI: 62,2% - 77,2%)

+ Giá trị dự báo dương: 51,6 % (95% CI: 45,0% - 58%)

+ Giá trị dự báo âm: 93,9 % (95% CI: 88,5% - 96,8%)

+ AUC: 0,78 (95% CI: 0,72 – 0,84)

- Mô hình dự báo pH máu động mạch rốn $< 7,20$ ở thai chậm tăng trưởng:

Phương trình hồi quy chưa chuẩn hóa: $\text{pH máu ĐMR} = (-,004) * \text{Tuổi thai} + (-0,026) * \text{CTG} + (-0,059) * \text{PI ĐMR} + (-0,064) * \text{PI TMP} + 7,524$.

Phương trình hồi quy chuẩn hóa: pH máu ĐMR = (-0,228) * Tuổi thai + (-0,458) * CTG + (-0,371) * PI ĐMR + (-0,312) * PI TMP + 7,524.
(Ghi chú: ĐMR – động mạch rốn; TMP – tĩnh mạch phổi; PI – chỉ số xung; CTG: biểu đồ ghi tim thai – con go tử cung)

- Điểm cắt 1,09 của chỉ số xung tĩnh mạch phổi có giá trị chẩn đoán kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng với độ nhạy 62,9%; độ đặc hiệu 83,3% (AUC = 0,783; p < 0,001).

2.2 Giá trị tiên lượng của các chỉ số Doppler động mạch phổi đối với sức khỏe thai và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng

- Tỷ số AT/ET động mạch phổi của thai chậm tăng trưởng ít có giá trị dự báo pH máu động mạch rốn < 7,20.

- Chỉ số xung động mạch phổi của thai chậm tăng trưởng không có giá trị dự báo pH máu động mạch rốn < 7,20.

- Điểm cắt 0,219 của tỷ số AT/ET động mạch phổi có giá trị chẩn đoán suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng với độ nhạy 72,7%; độ đặc hiệu 85,0% (AUC = 0,849; p < 0,001).

- Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của tỷ số AT/ET động mạch phổi dưới bách phân vị thứ 5 đối với suy hô hấp ở thai chậm tăng trưởng:

- + Độ nhạy: 68,8% (95% CI: 57,2% – 78,9%)
- + Độ đặc hiệu: 84,9% (95% CI: 77,7% - 90,6%)
- + Giá trị dự báo dương: 72,6 % (95% CI: 63,3% - 80,3%)
- + Giá trị dự báo âm: 82,5 % (95% CI: 77,0% - 86,8%)
- + AUC: 0,77 (95% CI: 0,70 – 0,82)

- Công thức dự báo xác suất suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng:

$$P = \frac{e^{\left(22,637 + (-0,672 \times \text{Tuổi thai}) + (1,979 \times \text{Phân loại tỷ số } \frac{AT}{ET} \text{ theo BPV 5th})\right)}}{1 + e^{\left(22,637 + (-0,672 \times \text{Tuổi thai}) + (1,979 \times \text{Phân loại tỷ số } \frac{AT}{ET} \text{ theo BPV 5th})\right)}}$$

KIẾN NGHỊ

- Áp dụng khoảng giá trị tham chiếu các chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi và động mạch phổi thai nhi mới được thiết lập để phân loại bất thường Doppler của hệ tuần hoàn phổi thai nhi.

- Phối hợp thêm chỉ số xung tĩnh mạch phổi để nâng cao khả năng dự đoán chính xác pH máu động mạch rốn bằng mô hình dự báo mới được thiết lập và tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi trong quản lý thai chậm tăng trưởng.

- Khảo sát tỷ số AT/ET của động mạch phổi thai nhi để dự báo khả năng suy hô hấp sơ sinh bằng mô hình dự báo suy hô hấp mới được thiết lập.

- Với khoảng giá trị tham chiếu của Doppler tuần hoàn phổi mới được thiết lập, nên thực hiện thêm các nghiên cứu trong tương lai để xem xét vai trò của Doppler tuần hoàn phổi trong tiên lượng kết cục của các thai nhi có bất thường bẩm sinh ở tim, phổi. Trong điều kiện lý tưởng, các nghiên cứu này nên được thực hiện trên quy mô lớn và đa trung tâm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2015), "Thai chậm phát triển trong tử cung", *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa*, trang 25-28.
2. Trương Thị Linh Giang (2017), *Nghiên cứu giá trị của siêu âm Doppler trong tiên lượng tình trạng sức khỏe của thai ở thai phụ tiền sản giật*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
3. Đào Thị Hoa (2018), *Nghiên cứu siêu âm doppler ống tĩnh mạch trong chẩn đoán suy thai ở thai chậm phát triển trong tử cung*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Nguyễn Thị Hoa (2017), *Nghiên cứu một số yếu tố liên quan và kết quả thai kỳ ở những thai phụ có thai kém phát triển tại khoa phụ sản bệnh viện trường đại học y dược Huế*, Luận văn Thạc sĩ, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
5. Nguyễn Thị Hồng (2018), *Nghiên cứu chỉ số Doppler ống tĩnh mạch của thai bình thường từ 22 đến 27 tuần để thiết lập biểu đồ bách phân vị và ứng dụng lâm sàng*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Hoàng Văn Minh và Lưu Ngọc Hoạt (2020), *Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe*, Trường Đại học Y tế công cộng, Hà Nội, trang 85.
7. Nguyễn Trần Thảo Nguyên (2020), *Nghiên cứu giá trị của siêu âm hai chiều, siêu âm doppler, chỉ số hiệu suất cơ tim và chỉ số Manning trong chẩn đoán, xử trí thai kém phát triển*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
8. Lê Thị Phương Nhi (2009), *Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến trẻ sơ sinh dưới 2500 gr tại huyện Phú Vang tỉnh Thừa Thiên Huế*, Luận văn Thạc sĩ, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
9. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh và Nguyễn Vũ Quốc Huy (2021), "Nghiên cứu thiết lập khoảng giá trị tham chiếu cho các chỉ số Doppler động mạch phổi ở thai nhi có tăng trưởng bình thường", *Tạp chí Phụ Sản*, 19(1), trang 16-22.

10. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh và Nguyễn Vũ Quốc Huy (2021), "Nghiên cứu thiết lập khoảng giá trị tham chiếu cho các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi ở thai nhi có tăng trưởng bình thường", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, 3(11), trang 86-93.
11. Trần Sophia (2005), *Nghiên cứu tỷ lệ, một số yếu tố nguy cơ của trẻ sơ sinh nhẹ cân và thử nghiệm một số can thiệp ở Cần Thơ*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
12. Lê Minh Tâm và cộng sự (2021), *Thai chậm tăng trưởng trong tử cung*, Module 19 Phụ sản 1, Nhà xuất bản Đại học Huế.
13. Nguyễn Đình Vũ và Ngô Thanh Hà (2020), "Vai trò các bảng sinh trắc học thai nhi thường sử dụng để tầm soát thai nhỏ trong tử cung", *Tạp chí Phụ Sản*, 18(3), trang 9-13.

TIẾNG ANH

14. ACOG (2006), "Committee on Obstetric Practice: Umbilical cord blood gas and acid-base analyses", *Obstet Gynecol*, 108(5), 1319-22.
15. ACOG (2019), "Intrapartum considerations and assessment", *Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition (reaffirmed 2019)*, 94.
16. ACOG (2021), "ACOG Committee Opinion, Number 831: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries", *Obstetrics & Gynecology*, 138(1), e35-e39.
17. ACOG (2017, Reaffirmed 2020), "Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation", *Obstetrics & Gynecology*, 130(2), e102-e109.
18. Ahmed A, Williams DJ, Cheed V et al. (2020), "Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial", *BJOG*, 1471-0528 (Electronic).
19. Alfirevic Z, Stampalija T and Dowswell T (2017), "Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies.", *Cochrane Database Syst Rev*, 6(6), CD:007529.
20. Alfirevic Z, Stampalija T and Medley N (2015), "Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy", *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD:001450.

21. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Obstetrics and the Society for Maternal Fetal Medicine (2019), "ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction", *Obstet Gynecol*, 133(2), e97-e109.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists - Committee on Obstetric Practice and American Academy of Pediatrics - Committee on Fetus and Newborn (2021), "Committee Opinion No. 644: The Apgar score (Reaffirmed 2021)", *Obstet Gynecol*, 126, e52-55.
23. Aviram A, Sherman C, Kingdom J et al. (2019), "Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology", *Acta Obstet Gynecol Scand*, 98, 365-373.
24. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrachan E and Panel F (2015), "FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography", *Int J Gynaecol Obstet*, 131, 13-24.
25. Azpurua H, Norwitz ER, Campbell KH et al. (2010), "Acceleration/ejection time ratio in the fetal pulmonary artery predicts fetal lung maturity", *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 203(1), 40.e1-40.e8.
26. Bahlmann F, Gallinat R, Schmidt-Fittschen M et al. (2016), "Fetal pulmonary venous blood flow velocities in a normal population and new calculated reference values", *Prenatal Diagnosis*, 36(11), 1033-1040.
27. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM et al. (2007), "Predictors of Neonatal Outcome in Early- Onset Placental Dysfunction", *Obstetrics & Gynecology*, 109(Part 1), 253-261.
28. Baschat AA, Galan HL, Lee W et al. (2022), "The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction", *Am J Obstet Gynecol*, 226(4), 475-486.
29. Bhide A, Acharya G, Baschat A et al. (2021), "ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 58(2), 331-339.
30. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA et al. (2017), "Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(3), 285-290.

31. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D et al. (2010), "Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT)", *BMJ*, 341, c7087.
32. Bravo-Valenzuela NJM, Zielinsky P, Huhta JC et al. (2015), "Dynamics of pulmonary venous flow in fetuses with intrauterine growth restriction", *Prenatal Diagnosis*, 35, 249-253.
33. Bravo-Valenzuela NJM, Zielinsky P, Zurita-Peralta J et al. (2018), "Pulmonary Vein Flow Impedance: An Early Predictor of Cardiac Dysfunction in Intrauterine Growth Restriction", *Fetal Diagnosis and Therapy*, 45(4), 205-211.
34. Bronacha MF, Jim GT, Edward M et al. (2022), "Perinatal and 2-year neurodevelopmental outcome in late preterm fetal compromise: the TRUFFLE 2 randomised trial protocol", *BMJ Open*, 12(4), e055543.
35. Brookfield KF and Vinson A (2019), "Magnesium sulfate use for fetal neuroprotection", *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 31(2), 110-115.
36. Büke B, Destegül Emre, Akkaya Hatice et al. (2019), "Prediction of neonatal respiratory distress syndrome via pulmonary artery Doppler examination", *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(10), 1640-1645.
37. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M et al. (2014), "Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study", *PLoS Med*, 11(4), e1001633.
38. Burton GJ and Jauniaux E (2018), "Pathophysiology of placental - derived", *Am J Obstet Gynecol*, 218(2), S745-S761.
39. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR et al. (2018), "Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis", *Am J Obstet Gynecol*, 218(2), S774-S782.e21.
40. Casey BM, Goldaber KG and McIntire DD (2001), "Outcomes amongst term infants when two-hour postnatal pH is compared with pH at delivery", *Am J Obstet Gynecol*, 184, 447-50.

41. Chaoui R, Taddei F, Rizzo G et al. (1998), "Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11, 173-179.
42. Chew LC and Verma RP (2023), *Fetal Growth Restriction*, StatPearls Publishing.
43. Cluver CA, Hannan NJ, Van Papendorp E et al. (2018), "Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial", *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 219(4), 388.e1-388.e17.
44. Coenen H, Braun J, Köster H et al. (2022), Role of umbilicocerebral and cerebroplacental ratios in prediction of perinatal outcome in FGR pregnancies, *Arch Gynecol Obstet*, 305(6), 1383-1392.
45. Cohen E, Wong FY, Horne RSC and Yiallourou SR (2016), "Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular development and function throughout infancy", *Pediatric Research*, 79(6), 821-830.
46. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH and Papageorghiou AT (2018), "Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(4), 430-441.
47. Crispi F, Miranda J and Gratacos E (2018), "Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease ", *Am J Obstet Gynecol*, 218(2S), S869-S879.
48. Crispi F, Sepúlveda-Martínez A, Crovetto F et al. (2020), "Main Patterns of Fetal Cardiac Remodeling", *Fetal Diagnosis and Therapy*, 47(5), 337-344.
49. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E et al. (2014), "First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 43(1), 34-40.
50. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F et al. (2017), "Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age

- neonate or fetal growth restriction", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49(3), 349-356.
51. Cynober E, Cabro D, Haddad B et al. (2009), "Fetal pulmonary artery doppler waveform: A preliminary report", *Fetal Diagnosis and Therapy*, 12(4), 226-231.
 52. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM et al. (1987), "Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography", *American Journal of Cardiology*, 59(6), 662-668.
 53. Dall'Asta A, Stampalija T and Mecacci F (2022), "Incidence, clinical features and perinatal outcome in anomalous fetuses with late-onset growth restriction: cohort study", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 60, 632-639.
 54. De Boer MA, Vollgraff CA, Heymans MW et al. (2018), "Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51(3), 313-322.
 55. Di Mascio D, Herraiz I, Villalain C et al. (2021), "Comparison between Cerebroplacental Ratio and Umbilicocerebral Ratio in Predicting Adverse Perinatal Outcome in Pregnancies Complicated by Late Fetal Growth Restriction: A Multicenter, Retrospective Study", *Fetal Diagnosis and Therapy*, 48(6), 448-456.
 56. Dickinson JE (2020), "Disorders of Amniotic Fluid", *Fetal Medicine (Third Edition)*, 526-531.e1.
 57. Dong FQ, Zhang YH, Li ZA et al. (2011), "Evaluation of normal fetal pulmonary veins from the early second trimester by enhanced-flow (e-flow) echocardiography", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 38(6), 652-657.
 58. Duncan JR, Tobiasz AM, Dorsett KM et al. (2020), "Fetal pulmonary artery acceleration/ejection time prognostic accuracy for respiratory complications in preterm prelabor rupture of membranes", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 33(12), 2054-2058.
 59. Edwards MO, Kotecha SJ and Kotecha S (2013), "Respiratory Distress of the Term Newborn Infant", *Paediatric Respiratory Reviews*, 14(1), 29-37.

60. Familiari A, Khalil A, Rizzo G et al. (2020), "Adverse intrapartum outcome in pregnancies complicated by small for gestational age and late fetal growth restriction undergoing induction of labor with Dinoprostone, Misoprostol or mechanical methods: A systematic review and meta-analysis", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 252, 455-467.
61. Figueras F, Caradeux J, Crispi F et al. (2018), "Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction", *Am J Obstet Gynecol*, 218(2), S790-S802.e1.
62. Figueras F, Eixarch E, Meler E et al. (2005), "Umbilical artery Doppler and umbilical cord pH at birth in small-for-gestational-age fetuses: valid estimate of their relationship", *J Perinat Med*, 33(3), 219-225.
63. Figueras F and Gratacos E (2017), "An integrated approach to fetal growth restriction", *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 38, 48-58.
64. Figueras F and Gratacos E (2014), "Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol", *Fetal Diagn Ther*, 36(2), 86-98.
65. Figueras F, Savchev S, Triunfo S et al. (2015), "An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45(3), 279-85.
66. Ganzevoort WAO, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B et al. (2017), "How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49(6), 769-777.
67. Gao Y and Raj JU (2010), "Regulation of the Pulmonary Circulation in the Fetus and Newborn", *Physiological Reviews*. 90(4), pp. 1291-1335.
68. Gillen-Goldstein J, MacKenzie A, Funai EF et al. (2022), *Assessment of fetal lung maturity*, Wolters Kluwer.
69. Goldaber KG, Gilstrap LC and Leveno KJ (1991), "Pathologic fetal acidemia. Obstet Gynecol", *Obstet Gynecol*, 78, 1103-1107.
70. Graeme RP, Jade B, Beth JA et al. (2017), "Effects of antenatal melatonin therapy on lung structure in growth-restricted newborn lambs", *Journal of Applied Physiology*, 123(5), 1195-1203.

71. Greyson CR (2010), "The Right Ventricle and Pulmonary Circulation: Basic Concepts", *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 63(1), 1-95.
72. Groene SG, Spekman JA, Te Pas AB et al. (2021), "Respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia after fetal growth restriction: Lessons from a natural experiment in identical twins", *EClinicalMedicine*, 32, 100725.
73. Groom KM and David AL (2018), "The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction", *Am J Obstet Gynecol*, 218(2), S829-S840.
74. Group TGs (2004), "Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentre randomised controlled trial", *The Lancet*, 364(9433), 513-520.
75. Guan Y, Li S, Luo G et al. (2015), "The role of doppler waveforms in the fetal main pulmonary artery in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome", *Journal of Clinical Ultrasound*, 43(6), 375-383.
76. Hadlock FP, Harrist RB and Martinez-Poyer J (1991), "In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard", *Radiology*, 18(1), 129-133.
77. Hammami A, Mazer Zumaeta A, Syngelaki A et al. (2018), "Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52(1).
78. Hermansen CL and Mahajan A (2015), "Newborn Respiratory Distress", *American family physician*, 92(11), 994-1002.
79. Herren H, Araujo Júnior E, Martins WP et al. (2016), "Reference ranges of Doppler parameters of foetal pulmonary artery segments between 19 and 39 weeks of gestation", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29(1), 85-90.
80. Hirsch L, Lipworth H, Kingdom J et al. (2021), "Identification of the optimal growth chart and threshold for the prediction of antepartum stillbirth.", *Arch Gynecol Obstet*, 303(2), 381-390.
81. Hilde K, Carlsen KCL and Haugen G (2020), "Doppler measures of blood flow in right and left branches of the fetal pulmonary artery", *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(15), 2980-2983

82. Hong NT, Minh Duc N, Hoang L et al. (2020), "Reference values for ductus venosus doppler indices of normal gestation at 22-37 weeks: A Vietnamese cohort study", *Pediatr Rep*, 12(2), 8535.
83. Hong Y and Choi J (1999), "Doppler study on pulmonary venous flow in the human fetus", *Fetal Diagn Ther*, 14(2), 86-91.
84. Hoong M, Chao A, Chang S et al. (2022), "Association between respiratory distress syndrome of newborns and fetal growth restriction evaluated using a dichorionic twin pregnancy model", *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 51(6), 102383.
85. Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC et al. (2010), *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline*, Vol. 28, Clinical and Laboratory Standards Institute.
86. Hosseinzadeh R, Fardiazar Z, Vahedi L et al. (2022), "Relationship between peak systolic velocity in pulmonary artery color doppler and neonatal respiratory outcomes in fetal growth restriction with abnormal fetoplacental circulation: A prospective cohort study", *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 10(3), 166-171.
87. Hyagriv NS, Katherine PM, Vincenzo B et al. (2022), "Neuroprotective effects of in utero exposure to magnesium sulfate", *Uptodate*.
88. I-Ping C and Tung H (2021), "Pulmonary Vein: Embryology, Anatomy, Function and Disease", *Updates on Veterinary Anatomy and Physiology*.
89. James LS, Weisbrot IM, Prince CE et al. (1958), "The acidbase status of human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration.", *J Pediatr*, 52, 379-94.
90. Kalafat E and Khalil A (2020), "Umbilicocerebral ratio: potential implications of inverting the cerebroplacental ratio", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(2), 159-162.
91. Kalafat E, Ozturk E, Kalaylioglu Z et al. (2020), "Re: Ratio of umbilical and cerebral artery pulsatility indices in assessment of fetal risk: numerator and denominator matter", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(2), 290-292.
92. Karaca Kurtulmus S, Sahin Gulec E and Sengul M (2022), "Evaluation of the selected parameters of the fetal diastolic functions in normally

- grown or macrosomic fetuses of gestational diabetic mothers with poor glycaemic control", *Cardiology in the Young*, 32, 1320-1326.
93. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K et al. (2010), "Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care", *Pediatrics*, 126(5), e1400-e1413.
 94. Kim SM, Park JS, Norwitz ER et al. (2013), "Acceleration time-to-ejection time ratio in fetal pulmonary artery predicts the development of neonatal respiratory distress syndrome: a prospective cohort study", *Am J Perinatol*, 30(10), 805-812.
 95. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C and Rasmussen S (2006), "Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28(2), pp. 143-149.
 96. Koestenberger M, Fiedberg MK, Nestaas E et al. (2016), "Transthoracic echocardiography in the evaluation of pediatric pulmonary hypertension and ventricular dysfunction", *Pulmonary Circulation*, 6, 15-29.
 97. La Verde M, Savoia F, Reimma G et al. (2023), "Fetal aortic isthmus Doppler assessment to predict the adverse perinatal outcomes associated with fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis", *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06963-4>.
 98. Laudy JAM, Ursem NTC, Mulder PGH and Wladimiroff JW (1999), "Doppler velocimetry of normal human fetal venous intrapulmonary branches", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 13(4), 247-254.
 99. Lee J and Cho H (2022), "Fetal pulmonary vein pulsatility index in the third trimester of pregnancy as a predictor of small for gestational age", *Journal of Ultrasound in Medicine*, 41(1), 53-60.
 100. Lees CC, Marlow N, Van Wassenaer-Leemhuis A et al. (2015), "2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial", *The Lancet*, 385(9983), 2162-2172.
 101. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA et al. (2020), "ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56(2), 298-312.

102. Lenz F and Chaoui R (2002), "Reference ranges for Doppler-assessed pulmonary venous blood flow velocities and pulsatility indices in normal human fetuses", *Prenatal Diagnosis*, 22(9), 786-791.
103. Lenz F and Chaoui R (2006), "Changes in pulmonary venous Doppler parameters in fetal cardiac defects", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28, 63-70.
104. Levy M, Alberti D, Kovo M et al. (2020), "Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence vs. new onset", *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 301(6), 1397-1404.
105. Lewis AB, Heymann MA and Rudolph AM (1976), "Gestational changes in pulmonary vascular responses in fetal lambs in utero", *Circulation Research*, 39(4), 536-541.
106. Makatabi M, Eslamian ZL, Marsoosi V et al. (2020), "Comparison of fetal main pulmonary artery doppler waveforms between normally grown and growth restricted fetuses: a case - control study", *Archives of Women's Health and Care*, 3(3), 1-5.
107. Mäkikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P and Räsänen J (2002), "Ultrasonographic and Biochemical Markers of Human Fetal Cardiac Dysfunction in Placental Insufficiency", *Circulation*, 105(17), 2058-2063.
108. Maktabi M, Eslamian ZL, Marsoosi V et al. (2020), "Comparison of fetal main pulmonary artery doppler waveforms between normally grown and growth restricted fetuses: A case - control study", *ARCH Women Health Care*, 3(3), 1-5.
109. Malakan Rad E, Aghaei Moghadam E, Majnoon M et al. (2018), "Comparison of Reference Values and Z Scores of Pulse-Doppler Waveforms of Fetal Pulmonary Artery and Aorta", *Iran J Pediatr*, 28(4), e62327.
110. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M and et al. (2019), "Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact", *Frontiers in Endocrinology*, 10.
111. Manokhina I, Wilson SL and Robinson WP (2015), "Noninvasive nucleic acid-based approaches to monitor placental health and predict pregnancy-related complications", *Am J. Obstet Gynecol*, 213(4 Suppl), S197-206.

112. Masoumy EP, Sawyer AA, Sharma S et al. (2018), "The lifelong impact of fetal growth restriction on cardiac development", *Pediatric Research*, 84(4), 537-544.
113. McCowan LME, Thompson JMD, Taylor RS et al. (2017), "Prediction of Small for Gestational Age Infants in Healthy Nulliparous Women Using Clinical and Ultrasound Risk Factors Combined with Early Pregnancy Biomarkers", *PLOS ONE*, 12(1), e0169311.
114. McGillick EV, Orgeig S, Allison BJ et al. (2017), "Maternal chronic hypoxia increases expression of genes regulating lung liquid movement and surfactant maturation in male fetuses in late gestation", *J Physiol*, 595(13), 4329-4350.
115. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN and Lees C (2015), "Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46(4), 398-404.
116. Melamed N, Baschat A, Yinon Y et al. (2021), "FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction", *Int J Gynaecol Obstet*, 152(Suppl 1), 3-57.
117. Melber DJ and Ballas J (2021), "Clinical applications for doppler ultrasonography in obstetrics", *Curr Radiol Rep*, 9(2).
118. Meler E, Sisterna S and Borrell A (2020), "Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction", *Prenatal Diagnosis*, 40, 432-446.
119. Men-Jean L, Debra G, Charles JL et al. (2023), "Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery", *Uptodate*.
120. Meserve EE, Parast MM and Boyd TK (2018), "Chapter 33 - Gestational Diseases and the Placenta", *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology (Third Edition)*, Elsevier, 1219-1249.
121. Mielke G and Benda N (2000), "Blood flow velocity waveforms of the fetal pulmonary artery and the ductus arteriosus: reference ranges from 13 weeks to term", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15, 213-218.

122. Milner J and Arezina J (2018), "The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: A systematic review", *Ultrasound*, 26(1), 32-41.
123. Morken NH, Källen K and Jacobsson B (2006), "Fetal growth and onset of delivery: A nationwide population-based study of preterm infants", *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 195(1), 154-161.
124. Nageotte MP and Gilstrap LC (2009), "Intrapartum Fetal Surveillance", *Creasy & Resnik's maternal - fetal medicine: principles and practice, sixth edition*, Saunders Elsevier, 401-405.
125. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) (2014), *Intrapartum Care: Care of Healthy Women and Their Babies During Childbirth*, National Institute for Health and Care Excellence (UK), London.
126. Necas M, Parry E and McCowan L (2014), *New Zealand Obstetric Doppler Guideline*, New Zealand Maternal Fetal Medicine Network.
127. O'Dwyer V, Burke G, Unterscheider J et al. (2014), "Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow", *Am J Obstet Gynecol*, 211(4), 420.e1-e5.
128. O'Gorman N and Salomon LJ (2018), "Fetal biometry to assess the size and growth of fetus", *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 49, 3-15.
129. Olofson P (2023), "Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility", *Am J Obstet Gynecol*, pp. S1222-S1240.
130. Page PS, Kehl F, Gare M et al. (2003), "Mechanical Function of the Left Atrium: New Insights Based on Analysis of Pressure–Volume Relations and Doppler Echocardiography", *Anesthesiology*, 98(4), 975-994.
131. Parasuraman S, Walker S and Loudon BL (2016), "Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review", *Heart & vasculature*, 12, 45-51.
132. Parer J (2008), *Fetal Circulation*, Glob. libr. women's med. DOI: 10.3843/GLOWN.1019

133. Patange RP and Neha G (2014), "Role of colour doppler: cerebral and umbilical arterial blood flow velocity in normal and growth restricted pregnancy", *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 3(13), 3310.
134. Paul JR, Gregory JS, Alicia B et al. (2011), "Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep", *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 301(6), L860-L871.
135. Pels A, Beune IM, Wassenaer-Leemhuis AGV et al. (2020), "Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity", *Acta Obstet Gynecol Scand*, 99(2), 153-166.
136. Pels A, Derks Jan, Elvan-Taspinar A et al. (2020), "Maternal Sildenafil vs Placebo in Pregnant Women With Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction: A Randomized Clinical Trial", *JAMA Network Open*, 3(6), e205323-e205323.
137. Pérez-Cruz M, Cruz-Lemini M, Fernández MT et al. (2015), "Fetal cardiac function in late-onset intrauterine growth restriction vs small-for-gestational age, as defined by estimated fetal weight, cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 46(4), 465-471.
138. Pérez SP, Seguer JJ, Azuara LS et al. (2018), "Added value of chromosomal microarray analysis over karyotyping in early fetal growth restriction: A prospective observational study", *Clin Obstet Gynecol Reprod Med*, 4(3), 1-5.
139. Pinton A, Lemaire TC, Merckelbagh H and Goffinet F (2021), "Induction of labor with unfavorable local conditions for suspected fetal growth restriction after 36 weeks of gestation: Factors associated with the risk of cesarean", *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50(7), 101996.
140. Poston L, Berghella V and Pi-Sunyer FX (2022), *Gestational weight gain*, Wolters Kluwer, 28.
141. Poulain P, Palaric J, Milon J et al. (1994), "Absent end diastolic flow of umbilical artery Doppler: pregnancy outcome in 62 cases", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 53(2), 115-9.

142. Rajan P, I Caroline MM, Stacey LD et al. (2015), "Impact of chronic hypoxemia on blood flow to the brain, heart, and adrenal gland in the late-gestation IUGR sheep fetus", *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 308(3), R151-R162.
143. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D et al. (1995), "Ventricular ejection force in growth-retarded fetuses", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5(4), 247-255.
144. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V et al. (2020), "Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(6), 793-798.
145. Rizzo G, Mattioli C, Mappa I et al. (2019), "Hemodynamic factors associated with fetal cardiac remodeling in late fetal growth restriction: a prospective study", *J Perinat Med*, 47(7), 683-688.
146. Rocha LA, Rolo LC and Araujo Junnior E (2019), "How to perform a functional assessment of the fetal heart: a pictorial review.", *Ultrasonography*, 38(4), 365-373.
147. Rodríguez-López M, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B et al. (2017), "Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(2), 207-214.
148. Sahin ME, IC M, Sahin E et al. (2020), "Evaluation of Fetal Pulmonary Artery Acceleration/Ejection Ratio for Transient Tachypnea of the Newborn in Uncomplicated Term Small for Gestational Age Fetuses", *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 247, 116-120.
149. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F et al. (2019), "ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth.", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53(6), 715-723.
150. Salomon LJ, Bernard JP and Duyme M (2006), "Feasibility and reproducibility of an image-scoring method for quality control of fetal biometry in the second trimester", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27(1), 34-40.

151. Sawamura KSS, Lianza AC and Leal GN (2019), "Echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in children", *Arq Bras Cardiol*, 32(4), 318-330.
152. Schenone MH, Samson JE, Jenkin L et al. (2014), "Predicting fetal lung maturity using the fetal pulmonary artery doppler wave acceleration/ejection ratio", *Fetal Diagn Ther*, 36, 208-214.
153. Schittny JC (2017), "Development of the lung", *Cell Tissue Res*. 367(3), 427-444.
154. Sehgal A, Gwini SM and Menahem S (2019), "Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology", *The Journal of physiology*, 597(4), 1209-1220.
155. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S and Sharma P (2016), "Intrauterine growth restriction – part 2", *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(24), 4037-4048.
156. Sharma V, Berkelhamer S and Lakshminrusimha S (2015), "Persistent pulmonary hypertension of the newborn", *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, 1(1), 14.
157. Sharp A, Cornforth C, Jackson R et al. (2018), "Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction (STRIDER): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial", *Lancet Child Adolesc Health*, 2, pp. 93-102.
158. Sharp A, Jackson R, Cornforth C et al. (2019), "A prediction model for short-term neonatal outcomes in severe early-onset fetal growth restriction", *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol*, 241, 109-118.
159. Shenone AL, Giugni G, Shenone MH et al. (2015), "Evaluation of fetal pulmonary veins during early gestation by pulsed doppler ultrasound: A feasibility study", *Journal of Fetal Medicine*, 2, 27-32.
160. Sievert RA, Kuper SG, Jauk VC et al. (2017), "Predictors of vaginal delivery in medically indicated early preterm induction of labor", *Am J Obstet Gynecol*, 217(3), 375.e1-375.e7.
161. Signore C, Freeman RK and Spong CY (2009), "Antenatal testing-a reevaluation: executive summary of a Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development workshop", *Obstet Gynecol*, 113(3), 687-701.

162. Simhan HN (2023), *Umbilical cord blood acid-base analysis at delivery*, Uptodate.
163. Society for Maternal-Fetal Medicine, Martins JG, Biggio JR and Abuhamad A (2020), "Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012)", *Am J Obstet Gynecol*, 223(4), B2-B17.
164. Sosa-Olavarria A, Zurita-Peralta J, Schenone CV et al. (2019), "Doppler evaluation of the fetal pulmonary artery pressure", *J. Perinat. Med*, 47(2), 218-221.
165. Stampalija T, Arabin B, Wolf H et al. (2017), "Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction?", *Am J Obstet Gynecol*, 216(5), 521.e1-521.e13.
166. Suekane T, Tachibana D, Kurihara Y et al. (2021), "Time interval analysis of ductus venosus and cardiac cycles in relation with umbilical artery pH at birth in fetal growth restriction", *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 671.
167. Sun L, Thakur V, Jaeggi E et al. (2014), "Low pulmonary blood flow demonstrated by Doppler and MRI in late onset IUGR", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44(Suppl. 1), 62-180.
168. Sundberg T, Wiberg N, Källén K and Zaigham M (2023), "Adverse neonatal outcome and veno-arterial differences in umbilical cord blood pH (Δ pH) at birth: a population-based study of 108,629 newborns", *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23(1), 162.
169. Sutton MS, Groves A and MacNeill A (1994), "Assessment of changes in blood flow through the lungs and foramen ovale in the normal human fetus with gestational age: a prospective Doppler echocardiographic study", *British Heart Journal*, 71(3), 232-237.
170. Talbert DG and Johnson P (2000), "The pulmonary vein Doppler flow velocity waveform: feature analysis by comparison of in vivo pressures and flows with those in a computerized fetal physiological model", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16(5), 457-467.

171. Ting JY, Kingdom JC and Shah PS (2018), "Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age", *Am J Obstet Gynecol*, 218(2S), S818-S828.
172. Tolosa JE and Saade G (2015), "Protocol 1: Tobacco, Alcohol, and the Environment", *Protocols for High-Risk Pregnancies*, 01-13.
173. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG et al. (2013), "Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses", *Am J Obstet Gynecol*, 208(5), 376.e1-376.e7.
174. Unterscheider J, Daly S, Geary MP et al. (2013), "Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study", *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 208(4), 290.e1-290.e6.
175. Verburg BO, Jaddoe VWV, Wladimiroff JW et al. (2008), "Fetal Hemodynamic Adaptive Changes Related to Intrauterine Growth", *Circulation*, 117(5), 649-659.
176. Vidya M, Vandana K, Renu B et al. (2012), "Determination of a reference interval in a population", *The National Medical Journal of India*. 2012(1), 33-34.
177. Wagner P, Eberle K, Sonek J et al. (2019), "First-trimester ductus venosus velocity ratio as a marker of major cardiac defects", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(5), 663-668.
178. Wilk C, Arab S, Czuzoj-Shulman N and Abenheim HA (2019), "Influence of intrauterine growth restriction on cesarean delivery risk among preterm pregnancies undergoing induction of labor for hypertensive disease", *J Obstet Gynaecol Res*, 45(9), 1860-1865.
179. Wolf H, Stampalija T, Monasta L and Lees CC (2020), "Ratio of umbilical and cerebral artery pulsatility indices in assessment of fetal risk: numerator and denominator matter", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(2), 163-165.
180. Wolf H, Gordijn SJ, Onland W et al. (2020), "Computerized fetal heart rate analysis in early preterm fetal growth restriction", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56(1), 51-60.

181. Xin H, Hongzhuan T, Ming C et al. (2018), "Gestational weight gain in Chinese women - results from a retrospective cohort in Changsha, China", *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 185.
182. Xiong Y, Zang X, Xie T et al. (2022), "Additional adverse perinatal outcomes with no effect on neonatal mortality and birth defects in pregnancies conceived by assisted reproductive technology", *Frontiers in Pediatrics*, 10.
183. Yamamoto Y, Hirose A, Howley L et al. (2017), "Parameters of fetal pulmonary vascular health: baseline trends and response to maternal hypoxia in the second and third trimesters", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50, 618-623.
184. Yeh P, Emary K and Impey L (2012), "The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples", *BJOG*, 119(7), 824-31.
185. Yılmaz C, Melekoğlu R, Özdemir H and Yaşar Ş (2023), "The role of different Doppler parameters in predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with late-onset fetal growth restriction", *Turk J Obstet Gynecol*, 20(2), 86-96.
186. Zhu YC, Lin L, Li BY et al. (2020), "Incidence and Clinical Features of Fetal Growth Restriction in 4451 Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy", *Maternal-Fetal Medicine*, 2(4), 207-210.
187. Zielinsky P, Piccoli AJ, Gus E et al. (2003), "Dynamics of the pulmonary venous flow in the fetus and its association with vascular diameter", *Circulation*, 108(19), 2377-2380

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

A. CÁC BÀI BÁO KHOA HỌC

1. Phạm Minh Sơn, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Trần Đình Vinh (2018), “**Tổng quan về xử trí thai chậm tăng trưởng trong tử cung**”, *Tạp chí Y Dược học – Trường Đại học Y Dược Huế*, 8(6): 184-195. DOI:10.34071/jmp.2018.6.25
2. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2021), “**Nghiên cứu thiết lập khoảng giá trị tham chiếu cho các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi ở thai nhi có tăng trưởng bình thường**”, *Tạp chí Y Dược học – Trường Đại học Y Dược Huế*, 11(3): 86-93. DOI:10.34071/jmp.2021.3.12
3. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2021), “**Nghiên cứu thiết lập khoảng giá trị tham chiếu cho các chỉ số Doppler động mạch phổi ở thai nhi có tăng trưởng bình thường**”, *Tạp chí Phụ sản*, 19(1): 16-22. DOI:10.46755/vjog. 2021.1.1177
4. Minh Son Pham, Dinh Vinh Tran, Chi Kong Pham, Thi Linh Giang Truong, Vu Quoc Huy Nguyen (2023). “**Added value of the pulmonary vein pulsatility index and its correlation to neonatal umbilical artery pH in fetal growth restrictions: a Vietnamese matched cohort study**”, *BMC Pregnancy and Childbirth* 23, 625. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05910-0>.

B. CÁC BÁO CÁO HỘI NGHỊ

5. M. Pham, D. Tran, V. Nguyen (2023), “**Predictive value of the fetal pulmonary artery Doppler echocardiography for neonatal respiratory distress in pregnancy with fetal growth restriction**”, *Int J Gyn Obstet*, Special Issue: Abstracts of the XXIV FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics, 163(Suppl. 1), 480 -481
6. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2018), “**Tổng quan về chẩn đoán và quản lý thai chậm tăng trưởng theo các khuyến cáo cập nhật**”, Báo cáo tại Hội nghị Khoa học sau đại học 2018 – Trường Đại học Y Dược Huế (Giải Nhì), Thành phố Huế, tháng 12.
7. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2021), “**Thiết lập khoảng tham chiếu cho các chỉ số Doppler của hệ tuần hoàn phổi thai nhi và tiềm năng ứng dụng vào thực hành lâm sàng trong tương lai**”, Báo cáo tại Hội nghị Phụ sản Miền Trung Tây Nguyên mở rộng lần thứ IX, Thừa Thiên Huế, tháng 10.

8. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2022), “**Nghiên cứu giá trị của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trong tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng**”, Báo cáo Hội nghị Sau Đại học – Nghiên cứu sinh quốc tế lần thứ VI, Thành phố Huế, tháng 07.
9. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2023), “**Vai trò dự báo của hệ tuần hoàn phổi thai nhi đối với một số kết cục thai kỳ ở thai hạn chế tăng trưởng**”, Báo cáo tại Hội nghị siêu âm toàn quốc lần thứ V, Thành phố Huế, tháng 02.
10. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2024), “**Dự báo pH máu động mạch rốn của thai hạn chế tăng trưởng bằng siêu âm Doppler và CTG**”, Báo cáo tại Hội nghị siêu âm toàn quốc lần thứ VI, Thành phố Huế, tháng 03.

PHỤ LỤC

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

“Nghiên cứu giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi và các chỉ số Doppler động mạch phổi chính ở những thai chậm tăng trưởng trong tử cung”

Số phiếu: Số vào viện:
Mã bệnh nhân: Ngày vào viện:

1. PHẦN THÔNG TIN CHUNG

1.1 Họ và tên sản phụ :
1.2 Tuổi:
1.3 Địa chỉ:

2. TIỀN SỬ, BỆNH SỬ

2.1 Tiền sử bệnh lý nội khoa: Có (1): [] ; Không (0): []
2.2 Tiền sử sản khoa: P.A.R.A: _ _ _ _
Vết mổ cũ: Không (0) [] ; Có (1) : []
2.3 Bệnh sử nội khoa trong lần mang thai này:
Không (0): [] ; Tăng huyết áp, tiền sản giật (1): [] ;
Bệnh lý hô hấp (2): [] ; Bệnh lý tim (4): []
Bệnh lý nội khoa mãn tính (5): [] ; Bệnh lý tự miễn (6): []

3. ĐẶC ĐIỂM CỦA SẢN PHỤ

3.1 Chiều cao (cm):
3.2 Cân nặng: *Trước mang thai:(kg); *Lúc sinh:(kg)

4. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA THAI KỲ LÚC NHẬP VIỆN

4.1 Ngày sinh dự đoán: / / ; 4.2 Tuổi thai: (tuần)
4.3 Mạch:(lần/phút) ; Nhiệt:(độ C) ;
HA:/..... (mmHg)
4.3 Bề cao tử cung / Vòng bụng: (cm)/ (cm)

5. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM SẢN KHOA TRƯỚC SINH

5.1 Ước tính cân nặng thai nhi bằng siêu âm:
* BPD: (mm); HC: (mm); AC: (mm); FL: ... (mm)
* TLTN ước tính: (gram);
* Phân nhóm cân nặng: Bình thường (0): [] ; Chậm tăng trưởng (1): []
5.2 Các đặc điểm về phần phụ của thai:
* Bất thường bánh nhau : Có (1): [] ; Không (2): []
* Lượng nước ối : Bình thường (0) : [] ; Thiếu ối (1) : [] ;
Dư ối (2) : [] ; Đa ối (3) : []
5.3 Doppler động mạch rốn (ĐMR):

- * Chỉ số xung (PI) ĐMR:
- * Phân loại PI ĐMR : Bình thường (0) : [] ; Tăng chỉ số xung (1) : [] ;
AEDV (2) : [] ; REDV (3) : []

5.4 Doppler động mạch não giữa (ĐMNG):

- * Chỉ số xung ĐMNG:
- * Phân loại chỉ số xung ĐMNG:

Bình thường (0): [] ; Bất thường (1) : []

5.5 Tỷ số não – bánh nhau (CPR):

- * Phân nhóm CPR: Bình thường (0): [] ; Bất thường (1) : []

6. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM DOPPLER ĐỘNG MẠCH PHỔI THAI NHI

- * Vận tốc đỉnh tâm thu (cm/s): ; *Thời gian tăng tốc (ms): ;
- * Thời gian tổng máu (ms): ; * Tỷ số AT/ET: ;
- * Chỉ số xung:

7. ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM DOPPLER TĨNH MẠCH PHỔI THAI NHI

- * Vận tốc đỉnh tâm thu (cm/s): ; * Vận tốc đỉnh tâm trương (cm/s):
- * Vận tốc cuối tâm trương (cm/s): ; *Chỉ số vận tốc đỉnh:
- * Chỉ số xung :

8. ĐẶC ĐIỂM CTG TRƯỚC KHI SINH

Bình thường (0): [] ; Nghi ngờ (1): [] ; Bất thường (2): []

9. KẾT CỤC THAI KỲ

9.1 Tuổi thai khi kết thúc thai kỳ: (tuần)

9.2 Phương pháp sinh:

Sinh đường âm đạo (1): [] ; Sinh mổ (2): [] ; Sinh có giác hút, foreps (3): []

10. TÌNH TRẠNG TRẺ SƠ SINH SAU SINH

10.1 Giới tính: Nam (1): [] ; Nữ (2): []

10.2 Cân nặng: gram

10.3 Chỉ số Apgar: Phút thứ nhất : (điểm) ; Phút thứ năm : (điểm)

10.4 pH máu động mạch rốn :

10.5 Tình trạng hô hấp sau sinh:

Bình thường (0): [] ; Suy hô hấp sơ sinh (1): []

10.5 Chuyển đến Đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực (NICU):

Không chuyển NICU (0) : [] ; Có chuyển NICU (1): []

Ngày thu thập số liệu:/...../.....

Người thu thập số liệu:

PHẠM MINH SƠN

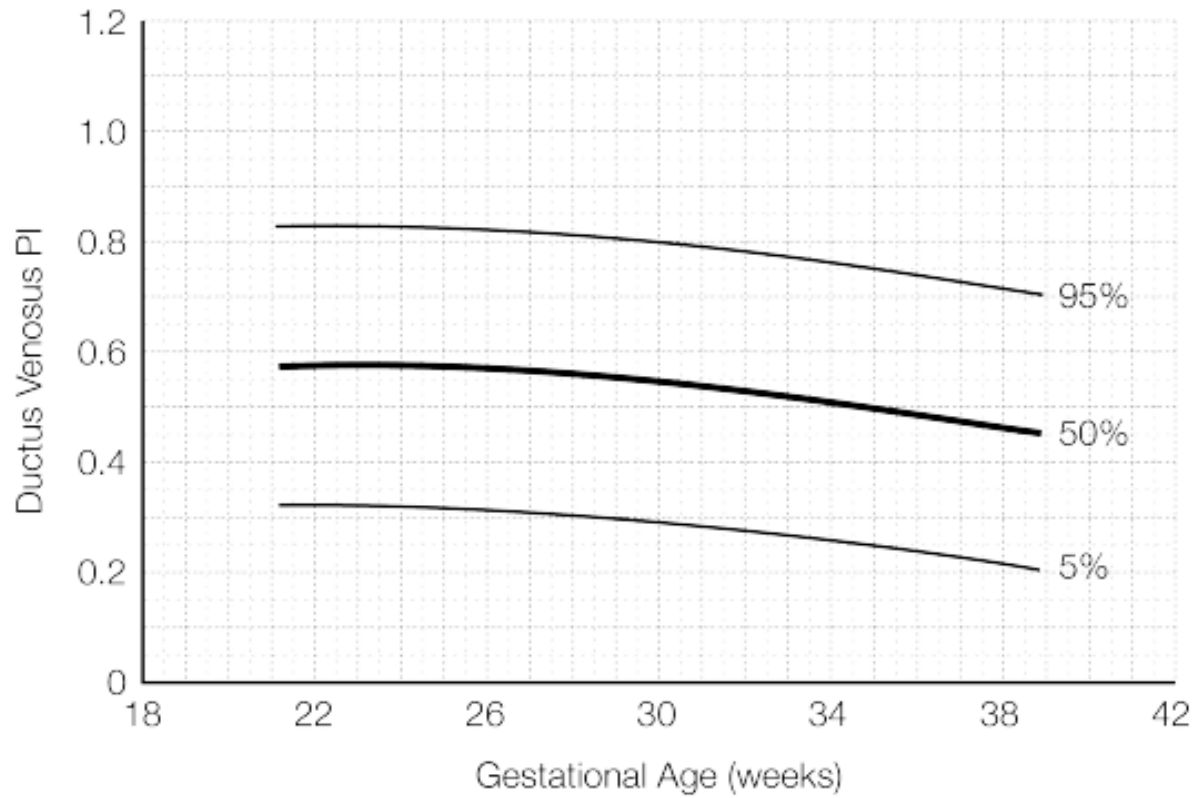
**CÁC KHOẢNG THAM CHIỀU CỦA BÁCH PHÂN VỊ
THEO TUỔI THAI CỦA TÁC GIẢ HADLOCK [76]**

Menstrual Week	Percentiles (g)				
	3rd	10th	50th	90th	97th
10	26	29	35	41	44
11	34	37	45	53	56
12	43	48	58	68	73
13	55	61	73	85	91
14	70	77	93	109	116
15	88	97	117	137	146
16	110	121	146	171	183
17	136	150	181	212	226
18	167	185	223	261	279
19	205	227	273	319	341
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1,068	1,141
27	791	876	1,055	1,234	1,319
28	908	1,004	1,210	1,416	1,513
29	1,034	1,145	1,379	1,613	1,724
30	1,169	1,294	1,559	1,824	1,649
31	1,313	1,453	1,751	2,049	2,189
32	1,465	1,621	1,953	2,285	2,441
33	1,622	1,794	2,162	2,530	2,703
34	1,783	1,973	2,377	2,781	2,971
35	1,946	2,154	2,595	3,036	3,244
36	2,110	2,335	2,813	3,291	3,516
37	2,271	2,513	3,028	3,543	3,785
38	2,427	2,686	3,236	3,786	4,045
39	2,576	2,851	3,435	4,019	4,294
40	2,714	3,004	3,619	4,234	4,524

**KHOẢNG GIÁ TRỊ THAM CHIẾU CỦA CHỈ SỐ XUNG ĐỘNG
MẠCH RÕN, TỶ SỐ NÃO – BÁNH NHAU THEO KHUYẾN NGHỊ
CỦA HỘI Y HỌC MẸ - THAI NHI NEW ZEALAND [126]**

Gestation Weeks	Umbilical Artery PI [♦]		MCA PI [♦]		Cerebroplacental Ratio (CPR) [♦]	
	50 th percentile	95 th percentile	50 th percentile	5 th percentile	50 th percentile	5 th percentile
18						
19	1.25*	1.63*				
20	1.22*	1.59*				
21	1.15	1.46				
22	1.13	1.43				
23	1.10	1.40				
24	1.08	1.38	1.86	1.38	1.74	1.16
25	1.06	1.35	1.94	1.44	1.85	1.24
26	1.04	1.33	2.01	1.50	1.95	1.32
27	1.02	1.31	2.06	1.55	2.05	1.40
28	1.00	1.28	2.11	1.58	2.14	1.47
29	0.98	1.26	2.15	1.61	2.21	1.53
30	0.96	1.24	2.16	1.62	2.28	1.58
31	0.94	1.21	2.16	1.62	2.32	1.62
32	0.92	1.19	2.14	1.61	2.35	1.64
33	0.90	1.16	2.10	1.58	2.36	1.65
34	0.88	1.14	2.04	1.53	2.35	1.63
35	0.86	1.11	1.96	1.47	2.32	1.60
36	0.84	1.09	1.86	1.39	2.27	1.55
37	0.81	1.06	1.75	1.30	2.19	1.48
38	0.79	1.03	1.63	1.20	2.09	1.40
39	0.77	1.00	1.49	1.10	1.97	1.29
40	0.75*	1.07*	1.29*	1.02*	1.80*	1.24*

**KHOẢNG GIÁ TRỊ THAM CHIẾU CỦA CHỈ SỐ ỐNG TĨNH MẠCH
THEO KHUYẾN NGHỊ CỦA HỘI Y HỌC MẸ - THAI NHI
NEW ZEALAND [126]**



BÁO CÁO MỘT SỐ TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG ĐIỂN HÌNH

Trường hợp 01:

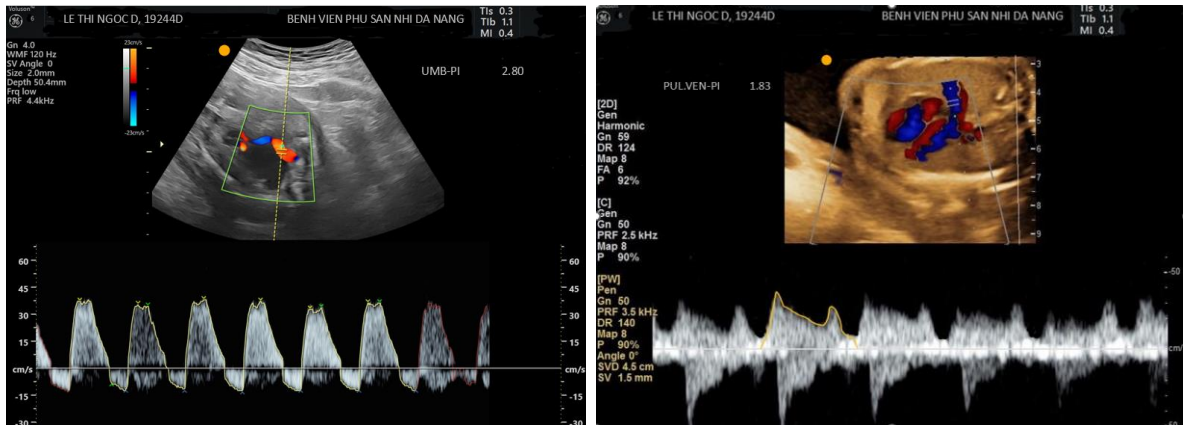
- Mã số 19244D, Sản phụ Lê Thị Ngọc D, nhập viện vì tiền sản giật nặng, thai chậm tăng trưởng

- Siêu âm trước sinh: Cân nặng ước tính theo siêu âm 1400gr. Chỉ số xung động mạch rốn: 2.8, đảo ngược thì tâm trương động mạch rốn; chỉ số xung tĩnh mạch phổi: 1,83; tỷ số AT/ET động mạch phổi 0,164.

- CTG: Bất thường

- Chẩn đoán: Thai 31 tuần chậm tăng trưởng mức độ nặng, suy thai. Đảo ngược dòng chảy Doppler động mạch rốn thì tâm trương/ Tiền sản giật nặng

- Kết cục sau sinh: Mổ sinh, Bé gái cân nặng 1300 gr, Apgar 1 phút: 3 điểm; Apgar 5 phút: 3 điểm; pH máu động mạch rốn 7,09; suy hô hấp; chuyển NICU.



Trường hợp 02:

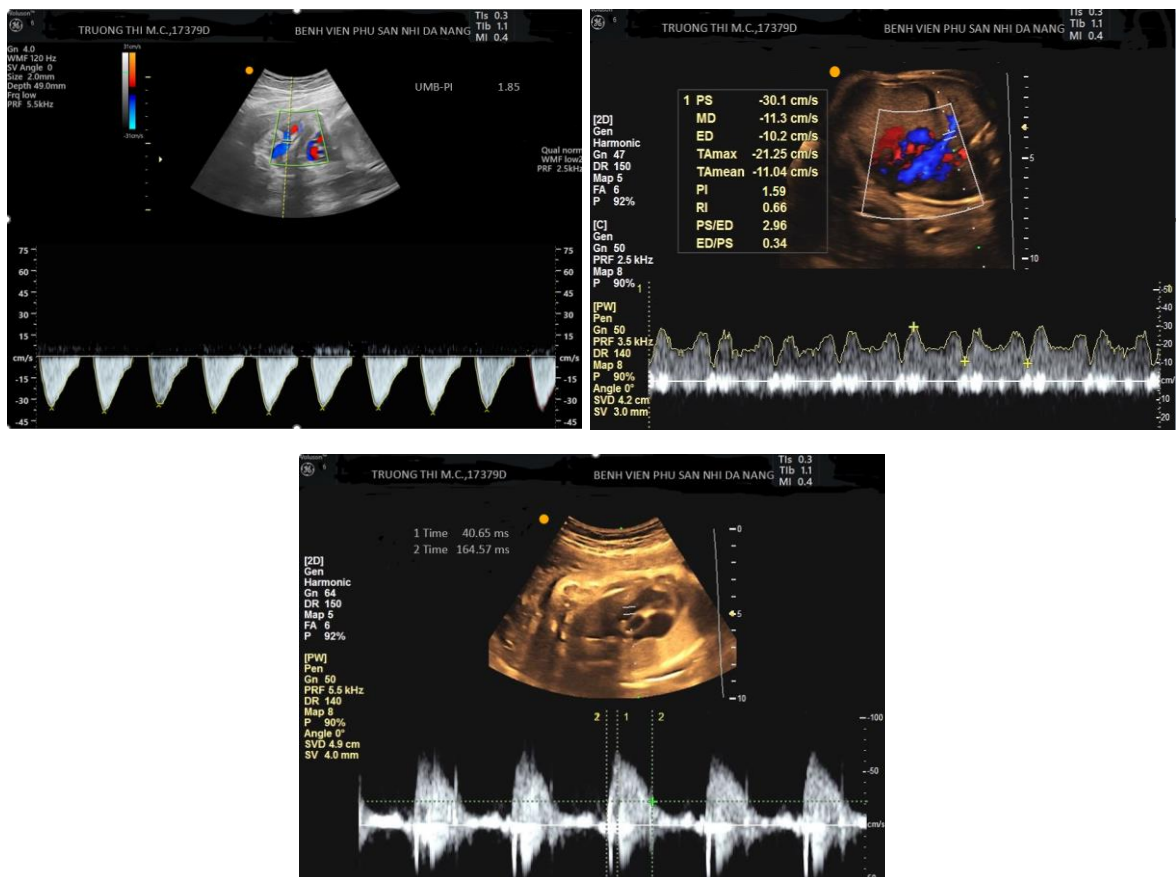
- Mã số 17379D, Sản phụ Trương Thị M.C., nhập viện vì thai chậm tăng trưởng, tiền sản giật

- Siêu âm trước sinh: Cân nặng ước tính theo siêu âm 1900gr. Chỉ số xung động mạch rốn: 1.85, mất sóng thì tâm trương động mạch rốn; chỉ số xung tĩnh mạch phổi: 1,59; tỷ số AT/ET động mạch phổi 0,178.

- CTG: Bất thường

- Chẩn đoán: Thai 36 tuần chậm tăng trưởng mức độ nặng, theo dõi suy thai. Không có dòng chảy thì tâm trương động mạch rốn/ Tiền sản giật nặng

- Kết cục sau sinh: Mổ sinh, Bé trai cân nặng 1900 gr, Apgar 1 phút: 6 điểm; Apgar 5 phút: 6 điểm; pH máu động mạch rốn 7,16; suy hô hấp; chuyển NICU.



Trường hợp 03:

- Mã số 4173, Sản phụ Lê Hà U.P., nhập viện vì tiền sản giật nặng, thai chậm tăng trưởng

- Siêu âm trước sinh: Cân nặng ước tính theo siêu âm 2160gr. Chỉ số xung động mạch rốn: 1,78; chỉ số xung tĩnh mạch phổi: 1,19; tỷ số AT/ET động mạch phổi 0,206.

- CTG: bất thường

- Chẩn đoán: Thai 37 tuần chậm tăng trưởng mức độ nặng, suy thai/ Tiền sản giật nặng

- Kết cục sau sinh: Mô sinh, Bé gái cân nặng 2000 gr, Apgar 1 phút: 6 điểm; Apgar 5 phút: 8 điểm; pH máu động mạch rốn 7,18; suy hô hấp; chuyển NICU.

