

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

BÙI VĂN HIẾU

**NGHIÊN CỨU THAY ĐỔI HÌNH THÁI HỌC CỔ TỬ CUNG
BẰNG SIÊU ÂM QUÝ II VÀ KHẢO SÁT MỘT SỐ YẾU TỐ
DỰ BÁO NGUY CƠ SINH NON Ở THAI PHỤ SONG THAI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ, 2026

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

BÙI VĂN HIẾU

**NGHIÊN CỨU THAY ĐỔI HÌNH THÁI HỌC CỔ TỬ CUNG
BẰNG SIÊU ÂM QUÝ II VÀ KHẢO SÁT MỘT SỐ YẾU TỐ
DỰ BÁO NGUY CƠ SINH NON Ở THAI PHỤ SONG THAI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: SẢN PHỤ KHOA

Mã số: 9.72.01.05

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY

GS. TS. LÊ MINH TÂM

HUẾ, 2026

Lời Cảm Ơn

Trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được sự quan tâm, hỗ trợ và giúp đỡ quý báu từ nhiều cơ quan, đơn vị và cá nhân. Với tất cả sự trân trọng, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

- Ban Giám đốc Đại học Huế; Ban Đào tạo Đại học Huế.
- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế.
- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y – Dược Hải Phòng.
- Ban Giám đốc Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng.
- Phòng Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế. Đã tạo điều kiện thuận lợi về mọi mặt để tôi có thể tham gia học tập, nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Thầy GS.TS. Nguyễn Vũ Quốc Huy, người thầy kính mến đã tận tình hướng dẫn, định hướng khoa học, truyền đạt kiến thức và kinh nghiệm quý báu trong suốt quá trình tôi thực hiện nghiên cứu. Sự nghiêm túc trong khoa học, tinh thần trách nhiệm và sự tận tâm của Thầy là nguồn động viên lớn giúp tôi hoàn thiện luận án với chất lượng tốt nhất.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Thầy GS.TS. Lê Minh Tâm, người Thầy đã soi đường cho tôi trong nghiên cứu, Thầy đã dành những thời gian quý báu để cho tôi nhiều ý kiến chuyên môn sâu sắc, giúp tôi trên con đường học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới Ban Chủ nhiệm và toàn thể quý thầy cô Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế đã tận tình giảng dạy, chia sẻ kiến thức, kinh nghiệm lâm sàng và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin cảm ơn quý đồng nghiệp Bộ môn Phụ Sản Trường Đại học Y – Dược Hải Phòng, Khoa Sản – Phụ khoa, Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng đã hỗ trợ, phối hợp và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thu thập số liệu và triển khai nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới bố mẹ và anh trai, những người luôn yêu thương, động viên và là chỗ dựa tinh thần vững chắc cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu cũng như trong cuộc sống.

Mặc dù đã rất cố gắng, nhưng luận án không tránh khỏi những hạn chế nhất định. Tôi kính mong nhận được sự cảm thông và những ý kiến đóng góp quý báu của quý thầy cô và đồng nghiệp để tôi có thể tiếp tục hoàn thiện hơn trong các nghiên cứu tiếp theo.

Huế, ngày 9 tháng 9 năm 2026

Tác giả luận án
Bùi Văn Hiếu

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là luận án do tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS. Nguyễn Vũ Quốc Huy và Thầy GS.TS. Lê Minh Tâm.

Các kết quả nghiên cứu trình bày trong luận án chưa được công bố trong bất cứ tài liệu khoa học nào và bởi tác giả nào khác.

Các số liệu trong nghiên cứu là trung thực và chính xác, đã được sự xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước những lời cam đoan này.

Huế, ngày 9 tháng 9 năm 2026

Tác giả luận án

NCS. Bùi Văn Hiếu

MỤC LỤC

Lời cảm ơn	i
Lời cam đoan.....	ii
Mục lục.....	iii
Danh mục các chữ viết tắt	v
Danh mục bảng	viii
Danh Mục Hình.....	xi
Danh mục sơ đồ, biểu đồ.....	xii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan song thai	3
1.2. Sự thay đổi hình thái cổ tử cung trong thai kỳ song thai	4
1.3. Cơ chế sinh non từ di truyền đến biểu hiện lâm sàng ở sản phụ song thai	8
1.4. Các nghiên cứu trong nước và quốc tế	21
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1. Đối tượng nghiên cứu	32
2.2. Phương pháp nghiên cứu	33
2.3. Mô tả định nghĩa, phân loại các biến số nghiên cứu	51
2.4. Phương pháp xử lý số liệu	59
2.5. Đạo đức nghiên cứu.....	60
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	61
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	61
3.2. Thay đổi hình thái cổ tử cung và mối liên quan với các yếu tố genomics, tiền viêm ở thai phụ song thai	62
3.3. Khả năng dự báo sinh non của hình thái cổ tử cung, genomics và yếu tố tiền viêm ở thai phụ song thai	77
Chương 4. BÀN LUẬN	95
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	95

4.2. Thay đổi hình thái học cổ tử cung và mối liên quan với các yếu tố genomics, tiền viêm.	98
4.3. Khả năng dự báo nguy cơ sinh non của hình thái cổ tử cung và các yếu tố genomics.	114
4.4. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu.	133
KẾT LUẬN	135
KIẾN NGHỊ	137
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	138
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Danh mục	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AUC	Area Under the Curve	Diện tích dưới đường cong
APOA1	Apolipoprotein A-I	Một loại protein thành phần của HDL
APOA4	Apolipoprotein A-IV	Một loại protein tham gia vận chuyển lipid
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BPV	Percentile	Bách phân vị
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh
CI	Confidence Interval	Khoảng tin cậy
CS	Colleagues / Associates	Cộng sự
CTC	Cervix	Cổ tử cung
DAMP	Damage-associated molecular pattern protein	Protein dạng mẫu liên quan tổn thương
ddPCR	Droplet Digital PCR	Phản ứng chuỗi polymerase kỹ thuật số dạng vi giọt
DNA	Deoxyribonucleic acid	Axit deoxyribonucleic
ĐLC	Standard Deviation (SD)	Độ lệch chuẩn
ECM	Extracellular matrix	Ma trận ngoại bào / Thành phần ngoại bào
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	Xét nghiệm miễn dịch hấp phụ liên kết enzyme
fFN	Fetal fibronectin	Fibronectin bào thai
FMF	Fetal Medicine Foundation	Hiệp hội Y khoa Thai nhi
GAGs	Glycosaminoglycans	
HDL	High-density lipoprotein	Lipoprotein mật độ cao

Danh mục	Tiếng Anh	Tiếng Việt
HRP	Horseradish Peroxidase	Enzyme Peroxidase từ cây cải ngựa
IL	Interleukin	Yếu tố tiền viêm
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	Hiệp hội Siêu âm Sản Phụ khoa Thế giới
IUI	Intrauterine Insemination	Bơm tinh trùng vào buồng tử cung
IVF	In Vitro Fertilization	Thụ tinh trong ống nghiệm
MMPs	Matrix metalloproteinases	Các enzyme phân giải ma trận ngoại bào
NAMPT	Nicotinamide phosphoribosyltransferase	
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	
NGS	Next-Generation Sequencing	Giải trình tự thế hệ mới
OD	Optical Density	Mật độ quang / Độ hấp thụ
OR	Odds Ratio	Tỷ số chênh
PCF	Plasma cell-free RNAs	Các RNA tự do trong huyết tương
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	Hội chứng buồng trứng đa nang
PG	Prostaglandin	
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes	Vỡ ối non trên thai non tháng
PSME2	Proteasome activator subunit 2	
qRT-PCR	Quantitative Reverse Transcription PCR	Phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược định lượng
RNA	Ribonucleic acid	
SABC	Streptavidin-Biotin Complex	Phức hợp Streptavidin-Biotin

Danh mục	Tiếng Anh	Tiếng Việt
SMCs	Smooth muscle cells	Tế bào cơ trơn
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	Biến thể đa hình đơn nucleotide
sPTB	Spontaneous Preterm Birth	Sinh non tự phát
TLR4	Toll-like Receptor 4	Thụ thể nhận diện mầm bệnh loại 4
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alpha	Yếu tố hoại tử khối u alpha
TVS	Transvaginal Ultrasound	Siêu âm đường âm đạo
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Khuyến cáo hiệp hội về đường siêu âm nhận định cổ tử cung	8
Bảng 1.2. Vai trò và chức năng của các cytokine trong sinh non.	17
Bảng 1.3. Mối liên quan giữa một số yếu tố tiền viêm và sinh non.	18
Bảng 1.4. Ngưỡng chiều dài cổ tử cung và mối liên quan với sinh non.	20
Bảng 1.5. Tổng hợp các nghiên cứu về tổ hợp RNA trong dự báo sinh non.	25
Bảng 1.6. Mối liên quan giữa hình ảnh lỗ trong cổ tử cung và sinh non.	30
Bảng 2.1. Mô tả và định nghĩa các biến số chính của nghiên cứu.	51
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	61
Bảng 3.2. Đặc điểm chiều dài cổ tử cung theo tuổi thai	62
Bảng 3.3. Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với chiều dài cổ tử cung theo tuổi thai	63
Bảng 3.4. Đặc điểm phân bố chiều dài cổ tử cung theo phân vị 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 tại các thời điểm đo	64
Bảng 3.5. Sự thay đổi về chiều dài cổ tử cung theo các thời điểm đo.	65
Bảng 3.6. Đặc điểm số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai	66
Bảng 3.7. Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai	67
Bảng 3.8. Đặc điểm phân bố số đo góc cổ tử cung theo phân vị 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 tại các thời điểm đo	68
Bảng 3.9. Sự thay đổi về góc cổ tử cung theo các thời điểm đo.	69
Bảng 3.10. Phân bố hình thái lỗ trong cổ tử cung theo tuần tuổi thai.	70
Bảng 3.11. Đặc điểm phân bố nồng độ gen và tiền viêm.	71
Bảng 3.12. Mối tương quan giữa nồng độ gen, yếu tố tiền viêm và chiều dài cổ tử cung theo các thời điểm đo.	71
Bảng 3.13. Mối tương quan giữa nồng độ gen, yếu tố tiền viêm và số đo góc cổ tử cung theo các thời điểm đo.	73
Bảng 3.14. Mô hình tuyến tính hỗn hợp về mối liên quan giữa nồng độ gen và yếu tố tiền viêm đến sự thay đổi chiều dài cổ tử cung theo thời gian.	74
Bảng 3.15. Mô hình tuyến tính hỗn hợp về mối liên quan giữa nồng độ gen và yếu tố tiền viêm đến sự thay đổi góc cổ tử cung theo thời gian.	76

Bảng 3.16. Đặc điểm của sản phụ theo kết cục sinh non trước 34 tuần.	77
Bảng 3.17. Sự khác biệt trung bình chiều dài cổ tử cung giữa nhóm sinh non và không sinh non trước 34 tuần qua 6 thời điểm đo.	78
Bảng 3.18. Kết quả mô hình hỗn hợp tuyến tính về sự thay đổi chiều dài cổ tử cung với sinh non trước 34 tuần.	78
Bảng 3.19. Sự khác biệt trung bình góc cổ tử cung giữa nhóm sinh non trước 34 tuần và không sinh non trước 34 tuần qua 6 thời điểm đo.	79
Bảng 3.20. Kết quả mô hình hỗn hợp tuyến tính về sự thay đổi góc cổ tử cung và sinh non trước 34 tuần.	79
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với kết cục sinh non trước 34 tuần tại từng thời điểm đo.	80
Bảng 3.22. Mô hình GEE về sự thay đổi của chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và tuổi với sinh non trước 34 tuần.	81
Bảng 3.23. Sự khác biệt về nồng độ tiền viêm và gen theo kết cục sinh non trước 34 tuần.	82
Bảng 3.24. Đặc điểm của sản phụ theo kết cục sinh non trước 37 tuần.	85
Bảng 3.25. Sự khác biệt trung bình chiều dài cổ tử cung giữa nhóm sinh non và không sinh non trước 37 tuần qua 6 thời điểm đo.	87
Bảng 3.26. Kết quả mô hình hỗn hợp tuyến tính về sự thay đổi chiều dài cổ tử cung trong sinh non trước 37 tuần theo 6 thời điểm.	87
Bảng 3.27. Sự khác biệt trung bình góc cổ tử cung giữa nhóm sinh non và không sinh non trước 37 tuần qua 6 thời điểm đo.	88
Bảng 3.28. Kết quả mô hình hỗn hợp tuyến tính về sự thay đổi góc cổ tử cung trong sinh non trước 37 tuần theo 6 thời điểm.	88
Bảng 3.29. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với kết cục sinh non trước 37 tuần tại từng thời điểm đo.	89
Bảng 3.30. Mô hình GEE về sự thay đổi của chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung với sinh non trước 37 tuần.	90
Bảng 3.31. Phân bố nồng độ tiền viêm và gen của sản phụ theo kết cục sinh non trước 37 tuần.	91
Bảng 4.1. So sánh chiều dài cổ tử cung trung bình ở các nghiên cứu song thai. ...	99

Bảng 4.2. Sự thay đổi góc cổ tử cung và mối liên quan tới sinh non theo dữ liệu.....	108
Bảng 4.3. Tỷ lệ funneling của các nghiên cứu.	110
Bảng 4.4. Mối liên quan giữa một số RNA và sinh non.	116
Bảng 4.5. Ngưỡng và thời điểm siêu âm chiều dài cổ tử cung trong song thai và mối liên quan với sinh non.	121
Bảng 4.6. Thay đổi chiều dài cổ tử cung ở song thai và mối liên quan với sinh non..	125
Bảng 4.7. Ngưỡng và thời điểm siêu âm góc cổ tử cung trong song thai và mối liên quan với sinh non	127

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Các giai đoạn biến đổi cổ tử cung trong thai kỳ.	5
Hình 1.2. Đánh giá hình ảnh học cổ tử cung qua siêu âm đầu dò âm đạo.	6
Hình 1.3. Chuỗi dòng chảy thông tin sinh học.	9
Hình 1.4. Cơ chế sinh học của NAMPT	12
Hình 1.5. Cơ chế sinh học của miRNA let-7	13
Hình 1.6. Phân bố số đo góc cổ tử cung trong nghiên cứu của Rapphon Sawaddisan.	23
Hình 2.1. Máy siêu âm GE Voluson S8.	34
Hình 2.2. Hệ thống máy xét nghiệm Droplet Digital PCR.	35
Hình 2.3. Máy xét nghiệm ELISA.	36
Hình 2.4. Monitoring sản khoa.	36
Hình 2.5. Hình ảnh đo độ dài cổ tử cung.	37
Hình 2.6. Góc cổ tử cung trên siêu âm đường âm đạo.	38
Hình 2.7. Hình ảnh lỗ trong cổ tử cung trên siêu âm đường âm đạo.....	39
Hình 2.8. Giá trị đường chuẩn của IL-1 β	45
Hình 2.9. Giá trị đường chuẩn của IL-6.	46
Hình 2.10. Giá trị đường chuẩn của TNF- α	47

DANH MỤC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu.	50
-----------------------------------	----

BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Biểu đồ phân phối chiều dài cổ tử cung của đối tượng nghiên cứu ..	63
Biểu đồ 3.2. Biểu đồ bách phân vị của số đo chiều dài cổ tử cung theo tuổi thai. .	64
Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa số đo chiều dài cổ tử cung theo tuổi thai.	66
Biểu đồ 3.4. Biểu đồ phân phối số đo góc cổ tử cung của đối tượng nghiên cứu. .	67
Biểu đồ 3.5. Biểu đồ bách phân vị của số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai lúc siêu âm. .	68
Biểu đồ 3.6. Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai.	70
Biểu đồ 3.7. Giá trị tiên lượng sinh non kết hợp chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung tại mỗi thời điểm đo.	81
Biểu đồ 3.8. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen Hsa-let- 7g trong tiên lượng sinh non 34 tuần.	83
Biểu đồ 3.9. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen NAMPT trong tiên lượng sinh non trước 34 tuần.	83
Biểu đồ 3.10. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen APOA1 trong tiên lượng sinh non 34 tuần.	84
Biểu đồ 3.11. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen APOA4 trong tiên lượng sinh non 34 tuần.	84
Biểu đồ 3.12. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen PSME2 trong tiên lượng sinh non 34 tuần.	85
Biểu đồ 3.13. Giá trị tiên lượng sinh non kết hợp chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung tại mỗi thời điểm đo.	90
Biểu đồ 3.14. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen Hsa-let- 7g trong tiên lượng sinh non 37 tuần.	92
Biểu đồ 3.15. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen NAMPT trong tiên lượng sinh non 37 tuần.	92

Biểu đồ 3.16. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen APOA1 trong tiên lượng sinh non 37 tuần.	93
Biểu đồ 3.17. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen APOA4 trong tiên lượng sinh non 37 tuần.	93
Biểu đồ 3.18. Giá trị tiên lượng sinh non kết hợp chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen PSME2 tại mỗi thời điểm đo.....	94

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), mỗi năm có khoảng 15 triệu trẻ sinh non, trong đó gần 1 triệu trẻ tử vong liên quan đến các biến chứng của sinh non [1]. Trong đó, song thai là một trong những yếu tố nguy cơ cao của sinh non. Theo Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ, tỷ lệ sinh non ở đơn thai là 8,47%, nhưng ở song thai lên tới 60,87% [2]. Do đó, nhận diện sớm các yếu tố liên quan và các dấu ấn sinh học di truyền có giá trị dự báo nguy cơ sinh non ở thai phụ song thai luôn là một trong những mục tiêu quan trọng trong sản khoa.

Trong nhiều năm qua, các nghiên cứu về dự báo sinh non ở song thai chủ yếu tập trung vào hình thái cổ tử cung. Chiều dài cổ tử cung là chỉ số được nghiên cứu nhiều nhất và được chứng minh có liên quan đến nguy cơ sinh non trong nhiều nghiên cứu, nghiên cứu đoàn hệ của Wu và cộng sự trên 41.706 đơn thai và 1.853 song thai cho thấy sự rút ngắn cổ tử cung trong quý II có liên quan chặt chẽ với sinh non tự phát [3]. Bên cạnh đó, góc cổ tử cung được xem là một chỉ số hình thái mới phản ánh sự thay đổi cơ học giữa đoạn dưới tử cung và cổ tử cung. Knight và cộng sự ghi nhận góc cổ tử cung $>110^\circ$ có liên quan đến sinh non trước 32 tuần với OR = 15,7, cao hơn so với chiều dài cổ tử cung <20 mm (OR = 6,4) [4]. Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu hiện nay chỉ đánh giá chiều dài cổ tử cung hoặc góc cổ tử cung tại từng thời điểm riêng lẻ. Trong khi đó, quá trình tái cấu trúc cổ tử cung là một quá trình động diễn ra liên tục trong thai kỳ chịu tác động của nhiều yếu tố và các dữ liệu về sự thay đổi của góc cổ tử cung theo thời gian, đặc biệt ở đối tượng song thai, hiện vẫn còn rất ít công bố.

Cùng với sự thay đổi hình thái, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy sinh non là kết quả của sự tương tác phức tạp giữa các con đường viêm, miễn dịch và di truyền. Nghiên cứu của Silvano và cộng sự trên thai phụ song thai cho thấy nồng độ IL-6 và TNF- α tăng trong thai kỳ, có liên quan nghịch với tuổi thai khi sinh [5]. Trong lĩnh vực genomics, Weiner và cộng sự đã xác định 297 RNA khác biệt giữa nhóm sinh non và sinh đủ tháng, đồng thời tác giả cũng tìm thấy một số marker tiềm năng gồm PSME2, NAMPT, APOA4 và Hsa-let-7g có liên quan đến sinh non [6]. Trong các công

bổ tiếp theo của nhóm tác giả có thêm yếu tố APOA1 [7, 8]. Các marker này tham gia vào nhiều con đường sinh học quan trọng như điều hòa phản ứng viêm, đáp ứng miễn dịch, chuyển hóa lipid và tái cấu trúc mô. Tuy nhiên, các nghiên cứu hiện nay mới được thực hiện trên đối tượng đơn thai và tập trung vào mối liên quan với kết cục sinh non. Dữ liệu về các marker genomics ở thai phụ song thai gần như chưa có nghiên cứu nào đánh giá mối liên quan giữa các marker này với sự thay đổi hình thái cổ tử cung. Đồng thời, dữ liệu về khả năng dự báo sinh non của các chỉ số này trên quần thể song thai còn rất hạn chế. Do vậy cho đến nay, vẫn còn thiếu bằng chứng về mối liên quan giữa các yếu tố genomics, tiền viêm với sự thay đổi hình thái cổ tử cung. Về dự báo nguy cơ sinh non thì chiều dài cổ tử cung hiện được sử dụng phổ biến trong đánh giá nguy cơ sinh non, nhưng giá trị của góc cổ tử cung, sự diễn biến động học của chúng có rất ít nghiên cứu công bố, đặc biệt các marker genomics ở thai phụ song thai vẫn chưa được làm rõ và chưa có công bố nào trên đối tượng này.

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào theo dõi dọc sự thay đổi chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và hình thái lỗ trong cổ tử cung trong quý II thai kỳ, đồng thời khảo sát mối liên quan với các yếu tố tiền viêm và các marker genomics như PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4 và Hsa-let-7g ở thai phụ song thai với sự thay đổi đó và khả năng dự báo nguy cơ sinh non của góc cổ tử cung, genomics này. Xuất phát từ những khoảng trống nghiên cứu nêu trên, chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu thay đổi hình thái học cổ tử cung bằng siêu âm quý II và khảo sát một số yếu tố dự báo nguy cơ sinh non ở thai phụ song thai”** với hai mục tiêu:

1. *Xác định thay đổi hình thái học cổ tử cung bằng siêu âm quý II và đánh giá mối liên quan với một số yếu tố genomics, yếu tố tiền viêm ở thai phụ song thai.*
2. *Nghiên cứu khả năng dự báo nguy cơ sinh non của chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và một số yếu tố genomics trong quý II ở thai phụ song thai.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN SONG THAI

1.1.1. Định nghĩa

Song thai là sự phát triển đồng thời hai thai trong buồng tử cung của người mẹ. Đây là sự bất thường về số lượng thai mà không phải bệnh lý [9].

1.1.2. Phân loại

Dựa vào nguồn gốc phát sinh người ta chia ra thành song thai một noãn và song thai hai noãn. Hai thai có nguồn gốc thụ tinh hai noãn khác nhau, đó là song thai hai noãn. Nếu song thai hai noãn thì giới tính của trẻ có thể giống hoặc khác nhau, hai buồng ối riêng biệt, chung một bánh nhau hoặc hai bánh nhau riêng biệt. Khoảng một phần ba song thai phát triển từ một noãn được thụ tinh và phân chia thành hai phần giống nhau, mỗi phần có khả năng phát triển thành một thai riêng biệt, đó là song thai một noãn. Song thai hai noãn có thể do yếu tố di truyền, yếu tố gia đình, số lần sinh. Song thai hai noãn còn có thể do dùng thuốc kích thích phóng noãn trong điều trị vô sinh, do chuyển nhiều phôi trong điều trị vô sinh bằng kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm. Song thai một noãn không có liên quan đến yếu tố di truyền chủng tộc, tuổi mẹ và số lần đẻ mà thường do đột biến trong quá trình phát triển của hợp tử [9].

1.1.3. Dịch tễ

Theo thống kê, tỷ lệ song thai ngày càng tăng nhẹ do xu hướng làm mẹ lớn tuổi và nhu cầu kết hôn muộn, dẫn đến việc sử dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ngày càng phổ biến. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2016) tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương cho thấy tỷ lệ đẻ song thai là 5,7% tăng cao so với năm 1999 là 1,27% [10]. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hiền và cộng sự (2017) ghi nhận tỷ lệ song thai tại Bệnh viện Trung Ương Huế và Bệnh viện Đại học Y Dược Huế là 0,9% [11].

Song thai chiếm khoảng 3% ca sinh sống và chiếm 97% trong các trường hợp đa thai tại Hoa Kỳ. Theo thống kê của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh (CDC), năm 2020 tại Hoa Kỳ có 112.437 trẻ sinh ra từ song thai, chiếm 3,1% [12]. Song thai khác trứng phổ biến hơn so với các cặp song sinh cùng trứng, với tỷ lệ lần lượt là khoảng 70% và 30% trong tổng số các cặp song thai [13].

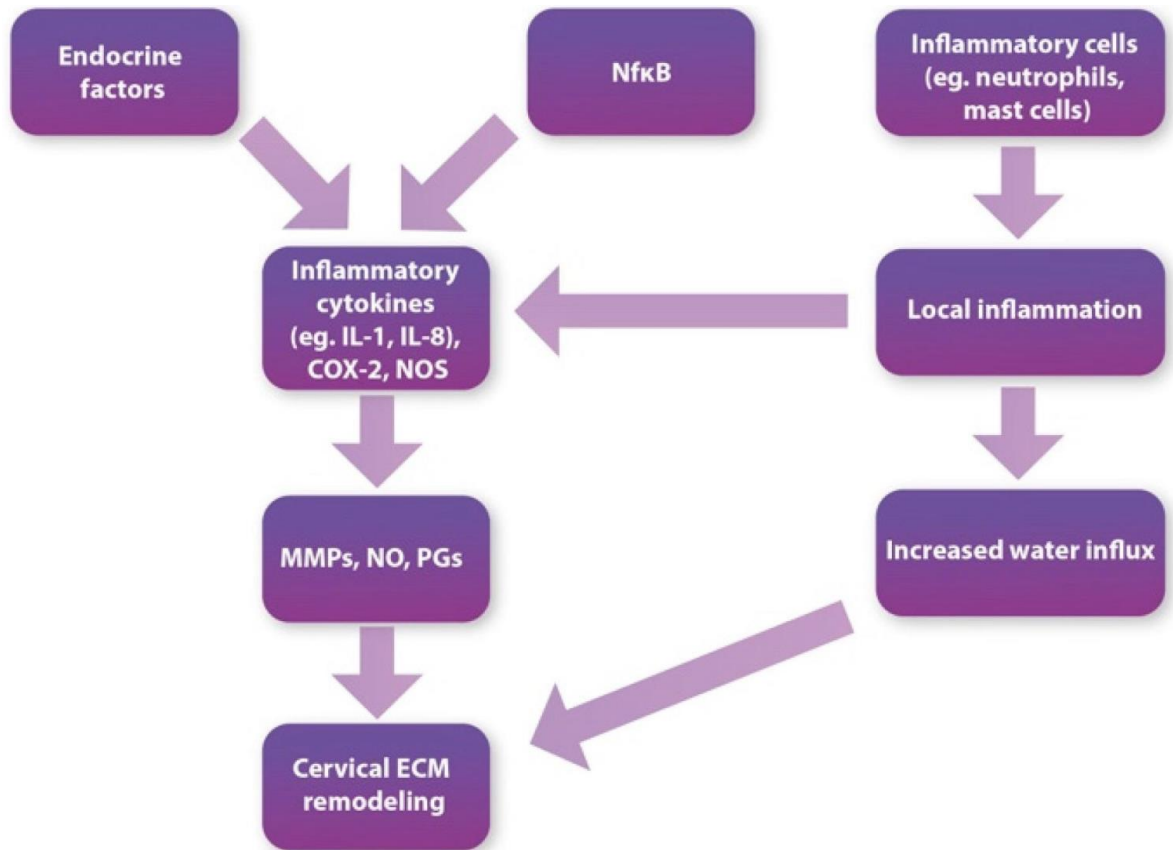
1.2. SỰ THAY ĐỔI HÌNH THÁI CỔ TỬ CUNG TRONG THAI KỲ SONG THAI

1.2.1. Thay đổi hình ảnh học cổ tử cung trong thai kỳ

Trong thai kỳ bình thường, mặc dù tử cung có xu hướng mềm dần do sự phát triển của thai và tăng giữ nước, CTC vẫn duy trì trạng thái đóng kín để giữ thai trong buồng tử cung cho đến khi đủ tháng. Khi chuyển dạ bắt đầu, dưới tác động của các cơ chế sinh hóa và cơn co tử cung, CTC sẽ mềm, xoá, giãn và mở để chuẩn bị cho quá trình sinh, sau đó phục hồi dần sau sinh. Quá trình này là kết quả của sự phối hợp giữa các biến đổi sinh hóa và cấu trúc mô học, đặc biệt là sự thay đổi của collagen, tế bào miễn dịch và chất nền ngoại bào (extracellular matrix – ECM). Ở những sản phụ sinh non tự phát cũng diễn ra quá trình này nhưng quá trình này diễn ra sớm hơn.

Về cấu trúc mô học, ECM và collagen chiếm khoảng 85–90% thành phần mô của CTC, trong khi tế bào chỉ chiếm khoảng 10–15% [14, 15]. ECM bao gồm collagen, elastin và các proteoglycan như acid hyaluronic, đóng vai trò quyết định các đặc tính cơ học như độ bền và độ đàn hồi của CTC [15, 16]. Mạng lưới collagen của CTC không đồng nhất và thay đổi dần từ lỗ trong đến lỗ ngoài. Đặc biệt, vùng lỗ trong có mật độ tế bào cơ trơn cao hơn và có thể hoạt động tương tự một cơ vòng, điều này có thể giải thích hiện tượng lỗ trong thường mở sớm (funneling) trong quá trình tái cấu trúc CTC.

Quá trình thay đổi cổ tử cung trong thai kỳ thường được chia thành bốn giai đoạn chính: giai đoạn làm mềm, giai đoạn chín muồi, giai đoạn giãn trong chuyển dạ và giai đoạn phục hồi. Giai đoạn làm mềm bắt đầu sớm từ quý I, đặc trưng bởi sự thay đổi dần cấu trúc collagen và tăng giữ nước trong mô CTC, làm giảm độ cứng nhưng vẫn duy trì chức năng đóng kín. Giai đoạn chín muồi diễn ra chủ yếu trong quý III, với sự tăng hoạt tính các enzyme phân giải chất nền ngoại bào, tái cấu trúc collagen và gia tăng các yếu tố viêm, dẫn đến CTC mềm hơn, ngắn lại và dễ giãn. Trong giai đoạn chuyển dạ, dưới tác động của cơn co tử cung và các yếu tố cơ học, CTC giãn và mở hoàn toàn cho phép thai nhi đi qua. Sau sinh, CTC bước vào giai đoạn phục hồi, trong đó cấu trúc mô học dần được tái lập, collagen được tái tổ chức lại và chức năng cơ học được khôi phục một phần.



Hình 1.1. Các giai đoạn biến đổi cổ tử cung trong thai kỳ

1.2.2. Các phương pháp đánh giá sự thay đổi hình ảnh học cổ tử cung

Có ba phương pháp phổ biến để đánh giá hình ảnh học cổ tử cung: siêu âm qua âm đạo (TVS), qua bụng (TAS) và qua tầng sinh môn (TPUS). Chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và hình ảnh lỗ trong cổ tử cung được đo qua âm đạo có liên quan đến dự đoán sinh non tốt hơn so với các phương pháp khác và hay được sử dụng trong thực hành lâm sàng so với phương pháp qua đường bụng, siêu âm qua đường tầng sinh môn vì ít bị ảnh hưởng bởi tình trạng béo phì của mẹ, vị trí cổ tử cung và bóng từ phần thai nhi [17, 18].

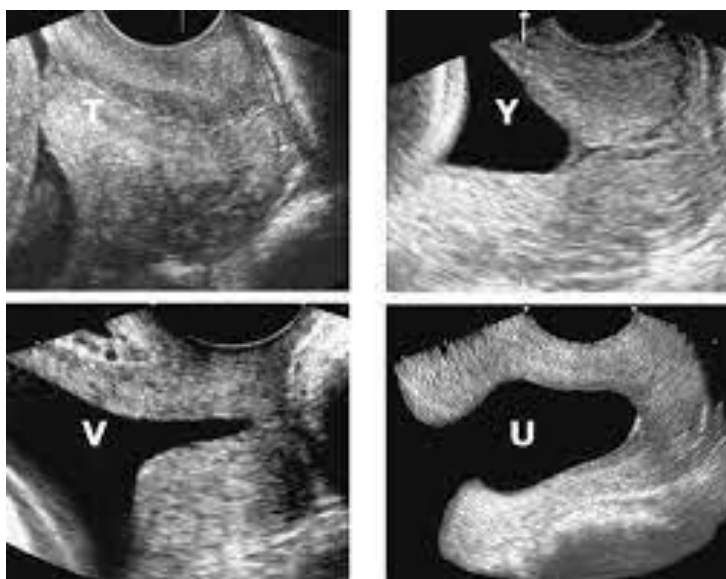
*** *Đánh giá hình ảnh học CTC qua siêu âm đường âm đạo***

Được thực hiện lần đầu tiên vào cuối những năm 1980. Đầu dò siêu âm có dạng hình trụ, đường kính 2 cm, dài 25 - 30 cm, tần số phát siêu âm từ 5 - 7,5 MHz, đầu dò được đặt sâu vào trong âm đạo, tiếp xúc trực tiếp với CTC [19].

Ưu điểm: đầu dò tiếp xúc trực tiếp với CTC, các vị trí lỗ trong, lỗ ngoài và ống CTC, nhận định dễ, không bị ảnh hưởng bởi không khí trong ruột. Thai phụ không phải nhịn tiêu trước khi siêu âm.

Hạn chế: có thể gặp vấn đề về giải phẫu và kỹ thuật ở khoảng $\frac{1}{4}$ bệnh nhân. Đó là khi có nước tiểu trong bàng quang có thể gây áp lực lên CTC. Không áp dụng được rộng rãi cho các thăm khám thai sản khi tuổi thai đã lớn hoặc trong trường hợp thai phụ chảy máu âm đạo nhiều. Một hạn chế nữa là việc đè vào CTC có thể làm thay đổi hình thái và kích thước CTC, chất lượng hình ảnh sẽ phụ thuộc vào kỹ năng của người đo [20].

Siêu âm đường âm đạo cho hình ảnh độ phân giải cao hơn nhờ đầu dò tần số cao đặt sát cổ tử cung, giúp đánh giá tốt hơn không chỉ chiều dài mà còn các dấu hiệu khác như funneling hay vị trí túi ối trong ống cổ tử cung. Siêu âm thường ưu tiên hình ảnh từ siêu âm qua đường âm đạo hơn và được mô tả là phương pháp ít đau nhất, dễ thực hiện nhất và có lẽ chính xác nhất trong quý ba [21], vượt trội rõ rệt so với siêu âm đường bụng trong việc phát hiện cổ tử cung ngắn (< 25 mm). Nghiên cứu của Dagdeviren (2025) đã kết luận rằng siêu âm qua đường âm đạo được ưu tiên hơn trong xác định chiều dài CTC ngắn [22]. Các hiệp hội sản phụ khoa lớn đều khuyến cáo ưu tiên sử dụng siêu âm qua đầu dò âm đạo để đánh giá hình ảnh học CTC [23-25].



Hình 1.2. Đánh giá hình ảnh học cổ tử cung qua siêu âm đầu dò âm đạo

*** *Đánh giá hình ảnh học CTC qua siêu âm đường bụng***

Bắt đầu được áp dụng từ những năm 1970 để đo chiều dài CTC. Phương pháp này sử dụng đầu dò có tần số phát siêu âm 3,5 MHz, đặt trên thành bụng từ đó quan sát CTC.

Ưu điểm: cho phép kết hợp đo chiều dài CTC và siêu âm thai sản thường, không ảnh hưởng đến tâm lý thai phụ như siêu âm đường âm đạo.

Hạn chế: để quan sát được thuận lợi, cần phải nhịn tiểu, nước tiểu trong bàng quang sẽ đẩy CTC lên cao nên có thể ảnh hưởng đến độ dài CTC, đồng thời khó quan sát lỗ trong CTC. Bên cạnh đó, các phần của thai có thể che khuất CTC, đặc biệt là sau 20 tuần và khoảng cách từ đầu dò đến CTC sẽ làm giảm chất lượng hình ảnh [20].

Siêu âm qua đường bụng thường bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như bàng quang, vị trí thai nhi, độ dày thành bụng dẫn đến đo chiều dài CTC không đáng tin cậy so với siêu âm qua đường âm đạo. Trong một nghiên cứu so sánh trực tiếp, chiều dài CTC trung bình đo bằng siêu âm qua đường bụng thường khác biệt so với siêu âm đường âm đạo và khả năng hình ảnh hóa cổ tử cung bằng siêu âm qua đường bụng chỉ đạt khoảng 50-80% tùy giai đoạn thai kỳ, đặc biệt khó khăn hơn ở quý ba hoặc khi thai ngôi đầu [26].

*** *Đánh giá hình ảnh học CTC qua siêu âm đường tăng sinh môn***

Siêu âm qua đường tăng sinh môn lần đầu tiên được sử dụng tại Pháp vào đầu những năm 1980. Nguyên lý của kỹ thuật:

- CTC bình thường có hướng chúc sau trong thời kỳ thai nghén.
- Âm đạo là một khoang ảo, hai thành âm đạo nằm sát vào nhau nên là một môi trường truyền âm tốt. Vì vậy, khi tiến hành siêu âm qua đường tăng sinh môn, tia siêu âm đi qua âm đạo dễ dàng, đi đến vuông góc với CTC, giúp cho việc nhận diện hình ảnh CTC được đầy đủ và dễ dàng.

Ưu điểm: là một phương pháp thăm dò không xâm lấn, cho hình ảnh động và tĩnh của các cơ quan trong khung chậu. Phương pháp này được bệnh nhân dễ chấp nhận. Vị trí đặt đầu dò gần CTC hơn so với đường thành bụng, hình ảnh nhận định dễ hơn. Thai phụ không phải nhịn tiểu, hình ảnh CTC không bị ảnh hưởng hay bị che khuất bởi các phần của thai. Không phải đặt đầu dò vào trong âm đạo nên không có áp lực tác dụng vào CTC.

Hạn chế: khí trong trực tràng có thể ảnh hưởng đến hình ảnh khi quan sát CTC. Kỹ thuật này cũng gặp nhiều khó khăn hơn khi thực hiện so với siêu âm qua đường âm đạo. Không cho phép quan sát được thai.

Các nghiên cứu cho thấy siêu âm qua đường tăng sinh môn không phải lúc nào cũng thu được hình ảnh chất lượng tốt (tỷ lệ không đạt khoảng 13% trong một nghiên cứu gần đây) và sự đồng thuận giữa siêu âm qua đường tăng sinh môn và siêu âm qua đường âm đạo chưa đủ để thay thế hoàn toàn, đặc biệt khi đo góc cổ tử cung hoặc trong trường hợp CTC rất ngắn [22].

Bảng 1.1. Khuyến cáo hiệp hội về đường siêu âm nhận định cổ tử cung

Tổ chức	Khuyến cáo về phương pháp đo chiều dài cổ tử cung	Mức độ
SMFM (2024) [25]	Tất cả các trường hợp đo chiều dài cổ tử cung dùng để hướng dẫn điều trị nên thực hiện bằng đường âm đạo.	
ISUOG (2025) [23]	Đo chiều dài cổ tử cung đường âm đạo là phương pháp ưu tiên để sàng lọc nguy cơ sinh non ở song thai.	1C
SOGC (2022) [24]	Đo chiều dài cổ tử cung đường âm đạo là phương pháp lý tưởng.	1C

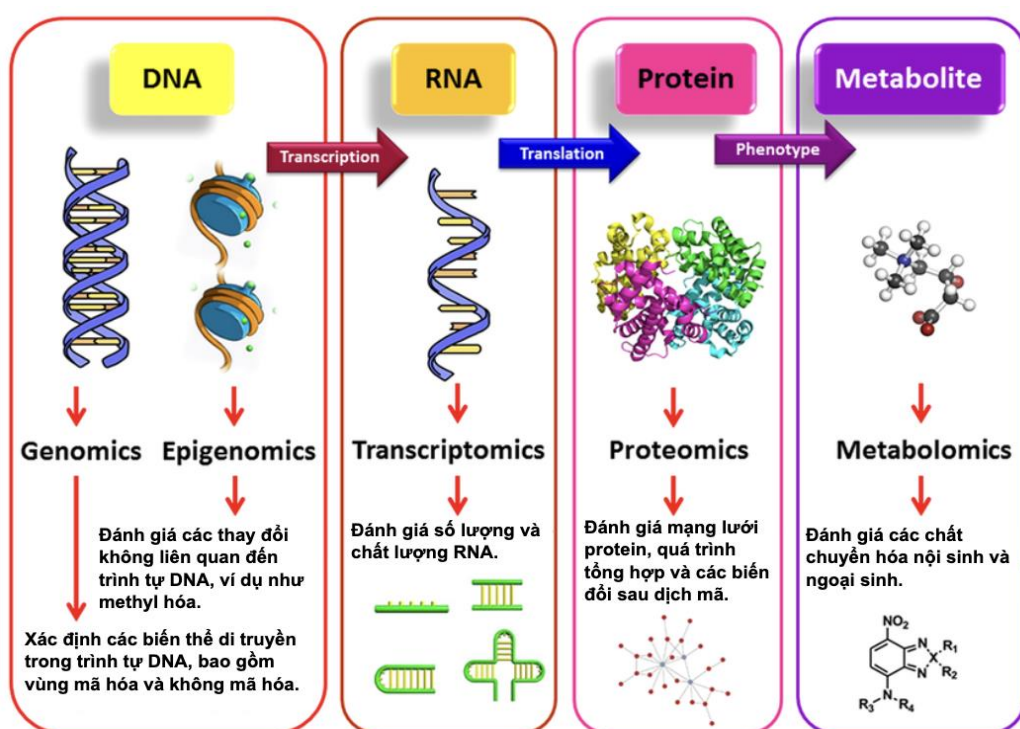
1.3. CƠ CHẾ SINH NON TỪ DI TRUYỀN ĐẾN BIỂU HIỆN LÂM SÀNG Ở SẢN PHỤ SONG THAI

Con đường khởi phát sinh non có thể khởi đầu từ những biến đổi trên phân tử các RNA tự do trong huyết tương và các yếu tố di truyền. Khi các yếu tố này được kích hoạt, chúng sẽ khởi động cho những thay đổi về cấu trúc, chức năng của CTC cũng như hoạt động co bóp của cơ tử cung.

1.3.1. Vai trò các biến đổi di truyền trong khởi động cơ chế sinh non

Nhiều nghiên cứu đã tập trung làm sáng tỏ các cơ chế sinh học nền tảng gây ra sinh non tự phát, thường thông qua việc xác định các dấu ấn di truyền liên quan. Các nghiên cứu di truyền đã xác định một số gene nằm trong các con đường viêm, miễn dịch, tái cấu trúc mô, nội tiết, chuyển hóa và mạch máu có thể có vai trò trong sinh non. Tuy nhiên, một tỷ lệ lớn các dữ liệu đã công bố vẫn là những nghiên cứu ban đầu, mở đường cho các nghiên cứu sâu hơn, và các nghiên cứu này có cỡ mẫu quá

nhỏ để phát hiện được mối liên quan có ý nghĩa. Ngược lại, một số nghiên cứu quy mô lớn sử dụng cách tiếp cận không giả định (hypothesis-free) đã xác định và lặp lại được nhiều biến thể gene mới có liên quan đến sinh non trên các nhóm bệnh khác nhau. Tuy nhiên, việc sử dụng đơn lẻ các tập dữ liệu “omics” (chẳng hạn như dữ liệu genomics, transcriptomics, epigenomics) vẫn chưa đạt hiệu quả cao và chưa thể ứng dụng trong lâm sàng. Mặc dù vậy, hướng tiếp cận tích hợp dữ liệu từ nhiều tập “omics” khác nhau hiện đang mang lại những kết quả đầy triển vọng, giúp hiểu rõ hơn về mạng lưới phân tử phức tạp dẫn đến sinh non.



Hình 1.3. Chuỗi dòng chảy thông tin sinh học [27]

Các nghiên cứu liên quan đến transcriptomics và sinh non đã phân tích đa dạng các mô, bao gồm: rau thai, lớp cơ tử cung, màng ối, màng thai, CTC, dây rốn, máu thai nhi và máu mẹ. Một tổng quan hệ thống công bố năm 2015 cho thấy sinh non tự phát là một bức tranh phức tạp; vẫn còn nhiều khoảng trống khá lớn cần được giải đáp trong các nghiên cứu transcriptomics [28]. Nhất là đối tượng song thai hiện tại chưa có công bố nào.

Một nghiên cứu công bố bởi Weiner và cộng sự (2021) đã so sánh các hệ phiên mã của phụ nữ sinh đủ tháng với những người sinh non, xác định 297 RNA khác biệt.

Cuối cùng, nhóm tác giả đã chọn ra 4 RNA (PSME2, NAMPT, APOA4, Hsa-let-7g) có biểu hiện cao hơn ở nhóm sinh non [6]. Nghiên cứu này sử dụng phương pháp qRT-PCR để xác nhận và kiểm tra trên nhóm xác nhận, cho thấy các RNA này có thể liên quan đến sinh non tự phát trước 32 tuần. Trong nghiên cứu tiếp theo vào năm 2022, bảng chỉ dấu này lại được nhắc đến, nhưng chỉ có PSME2 và Hsa-let-7g đạt ý nghĩa thống kê ở nhóm sinh non trước 32 tuần, trong khi NAMPT và APOA4 chưa thấy ý nghĩa. Điều này phản ánh sự biến thiên về kết quả giữa các nhóm nghiên cứu khác nhau [7]. Những thay đổi trong biểu hiện RNA này gợi ý các cơ chế sinh học góp phần vào sinh non tự phát (sPTB) bao gồm: quá trình viêm, thoái hóa màng ối và các bất thường trong cấu trúc CTC. Tuy nhiên, các nghiên cứu này hầu hết mới chỉ thực hiện trên sản phụ đơn thai, trong khi đối tượng sản phụ song thai vẫn còn là một khoảng trống nghiên cứu cần được làm rõ.

1.3.1.1. Các tín hiệu di truyền bị kích hoạt dẫn đến tăng sinh cytokine tạo tiền đề cho sinh non.

Các RNA nói trên tham gia vào quá trình kích hoạt gây biểu hiện tiền viêm từ đó gây sinh non. Trong số hơn 1.000 biến thể được nghiên cứu trên thai phụ, Weiner là tác giả có nhiều công bố nhất về chủ đề này đã chỉ ra có 5 RNA liên quan đến sinh non. Cơ chế khởi phát của các RNA này được giải thích như sau:

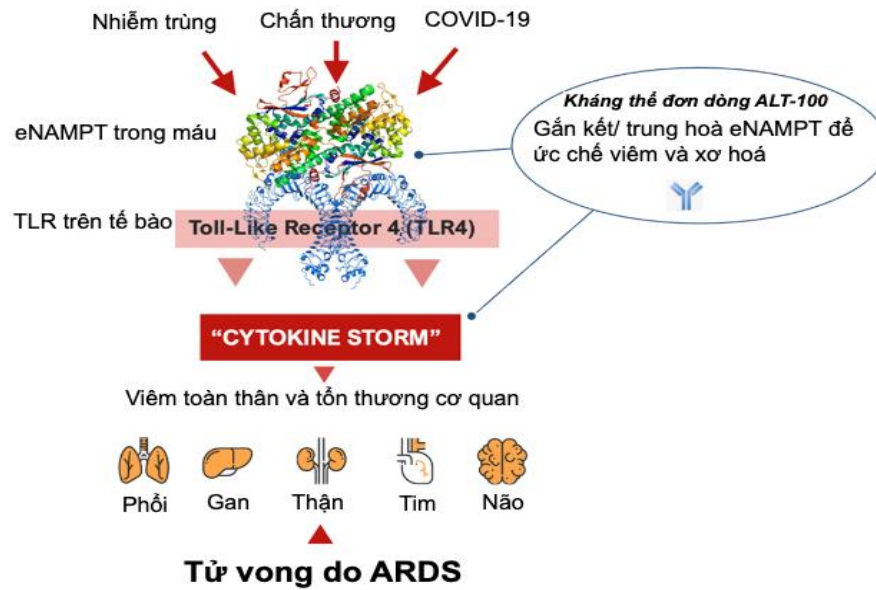
NAMPT:

Trong số các RNA được xác định, NAMPT là một yếu tố quan trọng liên kết giữa stress mô và phản ứng viêm, một cơ chế quan trọng có thể thúc đẩy sinh non. Bên trong tế bào, NAMPT là một enzyme đóng vai trò then chốt trong quá trình sinh tổng hợp nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), một phân tử thiết yếu tham gia vào nhiều quá trình sinh học như chuyển hóa năng lượng, sửa chữa DNA và truyền tín hiệu tế bào. NAMPT chuyển nicotinamide (NAM) thành nicotinamide mononucleotide (NMN), sau đó NMN được sử dụng để sinh NAD, giúp duy trì sự ổn định tế bào.

Chức năng nội bào này đối lập với tác động của NAMPT khi được bài tiết vào máu dưới dạng ngoại bào gọi là eNAMPT. Nhóm nghiên cứu của Garcia đã phát hiện eNAMPT là yếu tố điều hòa chính của hệ miễn dịch bẩm sinh, ảnh hưởng đến nhiều

gene và protein tiền viêm [29]. eNAMPT đóng vai trò là một DAMP (damage-associated molecular pattern protein, protein dạng mẫu liên quan tổn thương), được giải phóng từ mô bị tổn thương và thông qua việc gắn vào thụ thể nhận diện mầm bệnh quan trọng là Toll-like Receptor 4 (TLR4) để kích hoạt phản ứng viêm. Trong số các DAMP, eNAMPT là một trong những DAMP quan trọng nhất trong việc khuếch đại phản ứng miễn dịch bẩm sinh. Khi mức eNAMPT ngoại bào không được kiểm soát, nồng độ cao quá mức trong máu sẽ dẫn đến viêm toàn thân, tổn thương cơ quan và thậm chí gây “con bão cytokine”. Phản ứng miễn dịch quá mức này cũng là nguyên nhân gây ra nhiều ca tử vong do COVID-19 trong đại dịch. Đáng chú ý, eNAMPT là một mục tiêu có thể can thiệp bằng thuốc kháng thể đơn dòng người hóa ALT-100 mAb đã được phát triển để ức chế hoạt tính viêm của yếu tố này.

eNAMPT tham gia vào quá trình gây sinh non bằng cách thúc đẩy các con đường viêm, dẫn đến kích hoạt cơn co tử cung. Thử nghiệm trên mô hình chuột cho thấy việc điều trị bằng kháng thể ALT-100 mAb có kéo dài thai kỳ, chứng minh NAMPT có thể là một mục tiêu tiềm năng. Nghiên cứu của Ognjanovic và cộng sự cho thấy NAMPT được biểu hiện bởi các tế bào ối và gây ra sự bài tiết IL-6 và IL-8 [30]. Ngoài ra, các đặc tính cytokine gây viêm của NAMPT thể hiện qua khả năng điều chỉnh tăng yếu tố hoại tử khối u TNF- α , IL-6, IL-1 β , và các chemokine khác. NAMPT đã được chứng minh là có tác dụng ức chế quá trình apoptosis của bạch cầu trung tính trong nhiễm trùng huyết cũng như ức chế quá trình apoptosis của tế bào ối và nguyên bào sợi trong ống nghiệm [31]. Mặc dù NAMPT có tác dụng ức chế quá trình apoptosis trên tế bào ối, nhưng nó lại chịu trách nhiệm điều hòa các chất nền gây viêm và trung gian. Do đó, NAMPT liên quan chặt chẽ đến sinh lý bệnh của vỡ ối non và chuyển dạ sinh non. Nghiên cứu biểu hiện gen trong màng ối cũng ghi nhận mức độ NAMPT cao hơn đáng kể trong các trường hợp chuyển dạ sinh non có kèm nhiễm trùng ối [32].



Hình 1.4. Cơ chế sinh học của NAMPT [33]

Từ những bằng chứng về vai trò kép của NAMPT, có thể thấy yếu tố này vừa tham gia vào quá trình ổn định nội bào, vừa hoạt hóa phản ứng viêm ngoại bào. Điều này cho thấy NAMPT là một chỉ dấu tiềm năng trong dự phòng vỡ ối non và sinh non tự phát.

PSME2 - proteasome activator subunit 2:

Tương tự như các RNA khác, PSME2 là một mắt xích quan trọng trong cơ chế miễn dịch và là một yếu tố có thể liên quan đến quá trình khởi phát sinh non tự phát.

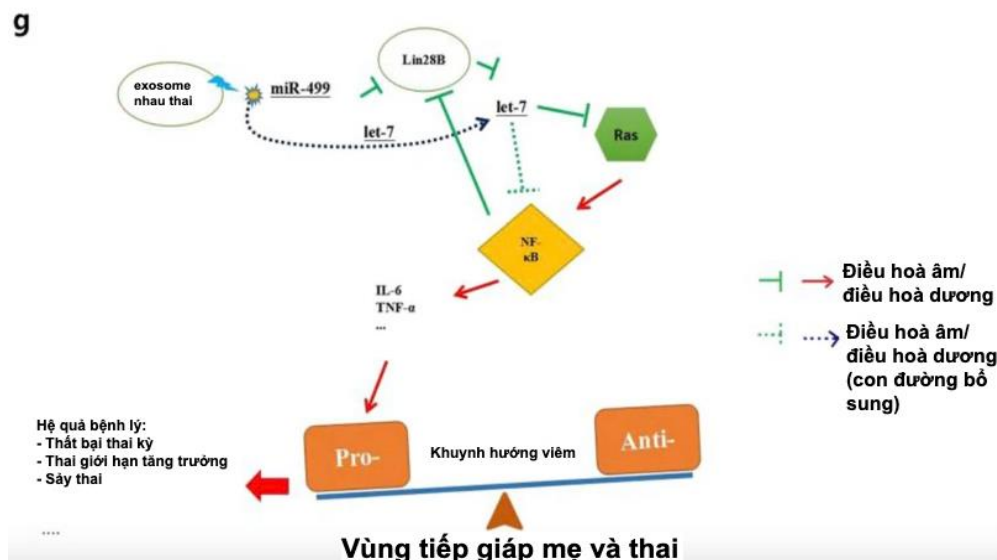
PSME2 mã hóa một tiểu đơn vị của immunoproteasome, tham gia vào quá trình xử lý kháng nguyên và đáp ứng miễn dịch. Immunoproteasome quan trọng trong việc tạo peptide cho MHC class I, đóng vai trò trong giám sát miễn dịch [34]. PSME2 tham gia vào quá trình phân giải protein và điều chỉnh phản ứng viêm. Khi PSME2 tăng cao trong thai phụ có nguy cơ sinh non có thể liên quan đến việc kích hoạt các tín hiệu NF- κ B, dẫn đến tăng sản xuất cytokine tiền viêm và kích thích chuyển dạ sớm. Nhiều nghiên cứu cho thấy mRNA PSME2 có biểu hiện tăng trong máu ngoại vi của phụ nữ có nguy cơ sinh non trước 32 tuần. Điều này được xác định thông qua kỹ thuật qRT-PCR, đặc biệt khi phân tích trên RNA tự do trong huyết tương (plasma cell-free RNA). PSME2, khi được tích hợp vào mô hình RNA dự đoán kết hợp các đặc điểm lâm sàng, khi hiệu chỉnh dự đoán nguy cơ sinh non ≤ 32 tuần với AUC là 0,83 [7].

Kết quả này ủng hộ giả thuyết rằng tăng biểu hiện PSME2 không chỉ phản ánh phản ứng viêm hệ thống mà còn trực tiếp thúc đẩy các con đường NF- κ B và sản sinh ra cytokine tiền viêm, từ đó tham gia vào quá trình khởi phát sinh non.

Hsa-let-7g:

Trong khi các miRNA điều hòa sau phiên mã, Hsa-let-7g tham gia trong quá trình cân bằng viêm, bảo vệ thai kỳ. Hsa-let-7g đóng vai trò chủ chốt liên kết giữa điều hòa cytokine và ổn định cấu trúc màng ối. Đây là một miRNA thuộc họ let-7, điều hòa biểu hiện gen ở mức sau phiên mã. Nó được biết đến với vai trò trong ung thư, điều hòa tăng sinh và chết theo chương trình, và có thể nhắm đến các gen như HOXB1, c-Myc, p16(INK4A) [35].

Hsa-let-7g đã được chứng minh là có liên quan đến cơ chế điều hòa viêm, trong đó có sinh non. Hsa-let-7g có khả năng ức chế biểu hiện các cytokine tiền viêm như IL-6, IL-1 β , và TNF- α , điều này có thể làm giảm phản ứng viêm trong tử cung, và đây là một trong những yếu tố khởi phát đến sinh non. Khi mức Hsa-let-7g giảm, viêm tăng lên, dẫn đến sự kích hoạt quá trình co bóp tử cung và gây sinh non. Ngoài ra Hsa-let-7g điều hòa một số gen liên quan đến quá trình viêm nhiễm, bao gồm các gen chịu trách nhiệm về phản ứng miễn dịch và các tế bào biểu mô tử cung. Mức độ giảm của Hsa-let-7g có thể dẫn đến sự gia tăng các yếu tố viêm, làm tăng nguy cơ sinh non [36]. miRNA này điều chỉnh mRNA mục tiêu trong các quá trình liên quan đến viêm, đồng thời ức chế sự phát triển và sửa chữa mô tại màng ối. Điều này dẫn đến sự yếu đi của màng ối và tăng nguy cơ vỡ ối non. Hsa-let-7g được kết hợp cùng PSME2 trong nghiên cứu cho thấy tăng giá trị dự đoán sinh non (AUC = 0,76), đặc biệt ở các trường hợp PPRM [7].



Hình 1.5. Cơ chế sinh học của miRNA let-7 [37]

Sự giảm biểu hiện Hsa-let-7g không chỉ làm mất đi hiệu ứng ức chế các cytokine tiền viêm mà còn làm suy yếu khả năng tái tạo mô màng ối, qua đó tăng nguy cơ vỡ ối non và sinh non tự phát.

1.3.1.2. Yếu tố di truyền tham gia quá trình kích hoạt các yếu tố chống viêm

APOA1:

Các nghiên cứu gần đây cho thấy cân bằng viêm và chuyển hóa lipid đóng vai trò quan trọng trong duy trì thai kỳ. Trong đó, APOA1 là một yếu tố điều hòa phản ứng viêm và duy trì khả năng nghỉ của tử cung. Đây là những cơ chế thiết yếu có thể ảnh hưởng trực tiếp đến nguy cơ sinh non.

APOA1 là thành phần protein chính của lipoprotein mật độ cao (HDL), chiếm khoảng 70% protein trong HDL. Nó đóng vai trò chủ chốt trong quá trình vận chuyển cholesterol ngược, giúp loại bỏ cholesterol từ các mô ngoại biên và vận chuyển về gan để bài tiết. APOA1 gắn vào màng tế bào, thúc đẩy sự di chuyển của cholesterol và phospholipid từ bên trong tế bào ra bề mặt ngoài, nơi chúng kết hợp với APOA1 để tạo thành HDL. Ngoài ra, APOA1 kích hoạt phản ứng ester hóa cholesterol, chuyển đổi cholesterol thành dạng có thể tích hợp hoàn toàn vào HDL để vận chuyển trong máu [38]. Bên cạnh vai trò chuyển hóa, APOA1 còn có đặc tính chống viêm, giúp điều hòa các phản ứng viêm và miễn dịch. Nó tương tác với các tế bào miễn dịch và có khả năng làm giảm sản xuất các cytokine gây viêm, một yếu tố quan trọng trong việc duy trì một thai kỳ khỏe mạnh [39].

Cơ chế liên quan đến sinh non có thể xuất phát từ vai trò chống viêm của APOA1. Nồng độ APOA1 thấp hơn có thể làm giảm khả năng ức chế các phản ứng viêm, dẫn đến sự gia tăng nồng độ các cytokine tiền viêm tác nhân được cho là có liên quan đến việc khởi phát quá trình sinh non. Viêm là một trong những nguyên nhân chính của sinh non, đặc biệt là sinh non tự phát, vì nó kích hoạt co bóp cơ tử cung và phá vỡ trạng thái nghỉ của tử cung [40]. Ngoài ra, rối loạn chuyển hóa lipid do mức APOA1 thấp có thể ảnh hưởng đến chức năng bánh rau, góp phần vào các biến chứng thai kỳ như sinh non. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác về tiền sản giật cho

thấy mức APOA1 tăng cao trong quý 3, cho thấy vai trò của APOA1 có thể khác nhau tùy thuộc vào biến chứng thai kỳ (ví dụ, tiền sản giật so với sinh non) [41]. Điều này càng nhấn mạnh sự phức tạp của protein này trong kết cục thai kỳ khác nhau.

Nghiên cứu hồi cứu trên 743 phụ nữ mang song thai hai rau hai ối (thực hiện từ năm 2019 đến 2020) công bố 2024 cho thấy nồng độ protein APOA1 trong huyết thanh mẹ thấp hơn ở quý III có liên quan đến việc tăng nguy cơ sinh non trước 37 tuần. Nghiên cứu cũng nhấn mạnh nguy cơ sinh non liên quan mạnh hơn ở nhóm phụ nữ thừa cân hoặc béo phì ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) [42]. Hiện tại chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan mRNA APOA1 với sinh non trên đối tượng song thai.

APOA4:

Những biến đổi di truyền điều APOA4 là cầu nối giữa chuyển hóa lipid và sự kích hoạt co bóp tử cung, góp phần vào quá trình chuyển dạ sinh non.

APOA4 (Apolipoprotein A-IV) là một protein huyết tương được mã hóa bởi gen APOA4, nằm trên nhiễm sắc thể 11, gần với APOA1 và APOC3. Nó được tổng hợp chủ yếu ở ruột và là thành phần của chylomicron và HDL, đóng vai trò trong hấp thụ và vận chuyển lipid. Sản phẩm dịch mã ban đầu của gen APOA4 là một preprotein 396 acid amin, được xử lý để tạo ra APOA4 trưởng thành với 376 acid amin. APOA4 tham gia vào chuyển hóa lipid, đặc biệt là trong việc vận chuyển triglyceride và cholesterol từ ruột đến các mô khác. Ngoài vai trò trong chuyển hóa lipid, APOA4 cũng có thể ảnh hưởng đến các quá trình viêm, mặc dù vai trò này ít được nghiên cứu hơn so với APOA1. Trong thai kỳ, APOA4 được tiết ra bởi rau thai, chủ yếu hướng về tuần hoàn mẹ có thể góp phần điều hòa tình trạng lipid máu của mẹ [43]. Ngoài ra, APOA4 tăng cao có thể gây co bóp tử cung thông qua các trung gian thụ thể interferon gamma (IFNGR), dẫn đến sinh non [6].

Các nghiên cứu cho thấy APOA4 là một chỉ dấu có giá trị dự báo tiên lượng nguy cơ sinh non với diện tích dưới đường cong AUC từ 0,79 đến 0,83. Độ chính xác của dự báo sẽ tăng lên khi kết hợp yếu tố này với các chỉ dấu mRNA khác và các yếu tố lâm sàng như tiền sử sản khoa, chiều dài CTC.

Biểu hiện tăng của APOA4 không chỉ phản ánh những thay đổi trong chuyển hóa lipid, mà còn có sự liên quan đến khởi phát cơn co tử cung thông qua tín hiệu IFN- γ , qua đó góp phần vào cơ chế khởi phát sinh non tự phát.

1.3.1.3. Yếu tố di truyền tham gia ổn định cấu trúc mô liên kết CTC

Suốt thai kỳ, CTC phải trải qua quá trình tái cấu trúc mô liên kết để chuẩn bị cho chuyển dạ. Tuy nhiên, các đột biến di truyền có thể làm mất cân bằng quá trình này. Nhiều SNP trong gene mã hóa collagen (COL1A1, COL3A1) và các protein điều hòa metalloproteases (TGFB1, FBN1) đã được chứng minh làm giảm độ bền chắc và tăng độ mềm của mô liên kết CTC. Điều này dẫn đến thay đổi chiều dài CTC và hình thành phễu sớm trên siêu âm ở nhóm CTC yếu trong thai kỳ. Dữ liệu từ những phụ nữ mắc hội chứng Ehlers–Danlos với tỷ lệ sinh non gần 80% đã khẳng định vai trò trực tiếp của đột biến collagen tăng nguy cơ sinh non [44]. Các nghiên cứu NGS gần đây trên nhóm thai phụ có CTC ngắn còn phát hiện thêm nhiều biến thể hiếm trong COL1A1 và COL3A1, đồng thời chỉ ra sự tương tác giữa tín hiệu hormone, miễn dịch và cấu trúc mô [45]. Phân tích tổng hợp hơn 13.000 biến thể từ 329 gene liên quan đến ECM và collagen nhấn mạnh COL1A1, COL3A1 là những gene trung tâm quyết định tính ổn định của CTC và do đó là mục tiêu tiềm năng để tiên lượng và can thiệp sớm [46]. Tóm lại, các yếu tố RNA đóng vai trò khởi phát gây một loạt các biến đổi lâm sàng tiếp theo từ đó khởi phát sinh non. Tuy nhiên, những RNA nào tham gia vào quá trình này ở phụ nữ mang song thai và thời điểm tối ưu để định lượng chúng vẫn còn đang là khoảng trống nghiên cứu lớn. Đặc biệt, hiện nay trên thế giới chưa có nghiên cứu nào chuyên sâu về chủ đề này trên đối tượng song thai, do đó cần có các công trình nghiên cứu bổ sung vào bộ dữ liệu về các yếu tố RNA gây khởi phát sinh non.

1.3.2. Vai trò tăng sinh các cytokine trong khởi phát sinh non

Các cytokine sau khi được kích hoạt bởi các yếu tố di truyền, các yếu tố viêm đóng vai trò trong việc khởi phát sinh non thông qua cơ chế viêm và tổn thương màng ối. IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 và TNF- α đều đóng vai trò riêng biệt trong các

quá trình viêm dẫn đến sinh non, với các cytokine gây tăng viêm thường làm tăng nguy cơ sinh non. Trong song thai, các cơ chế này có thể được khởi phát do viêm và áp lực cơ học tăng.

Song thai có nguy cơ sinh non cao hơn do sự tăng nhanh kích thước tử cung, từ đó có thể kích hoạt các con đường gây viêm sớm hơn hoặc mạnh hơn. Các cytokine như IL-1, IL-6, IL-8 và TNF- α thúc đẩy các quá trình như làm mềm CTC, tổng hợp prostaglandin và co bóp tử cung, tất cả đều dẫn đến chuyển dạ sinh non. IL-8 đã được chứng minh là một yếu tố nguy cơ quan trọng liên quan trực tiếp đến độ dài CTC ngắn hơn và sinh sớm hơn [47].

Bảng 1.2. Vai trò và chức năng của các cytokine trong sinh non

Tên cytokine	Vai trò chức năng trong sinh non
IL-1	Kích thích sản xuất prostaglandin và các cytokine gây viêm khác, thúc đẩy quá trình chín CTC và co bóp tử cung, làm tăng nguy cơ sinh non.
IL-6	Tham gia phát triển rau thai, kích thích sản xuất prostaglandin, gây co bóp tử cung và làm mềm CTC, liên quan đến viêm màng ối, làm tăng nguy cơ sinh non.
IL-8	Thu hút bạch cầu trung tính đến vị trí viêm, kích hoạt tín hiệu TLR-4, tăng prostaglandin, liên quan đến nhiễm trùng trong nước ối và độ dài CTC ngắn, làm tăng nguy cơ sinh non.
IL-10	Chống viêm, ức chế sản xuất cytokine gây viêm, duy trì dung nạp miễn dịch giữa mẹ-bào thai.
TNF- α	Thúc đẩy sản xuất matrix metalloproteinase (MMP) để phân hủy collagen CTC, giảm progesterone, kích thích prostaglandin, gây chuyển dạ non, làm tăng nguy cơ sinh non.

Sự tương tác của các cytokine này có thể làm diễn biến quá trình sinh non nhanh hơn. Mặt khác, các yếu tố này cũng tăng trong các trường hợp nhiễm trùng

ói, thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung và tiền sản giật, tất cả đều có thể làm tăng mức cytokine và góp phần vào gây sinh non. Tuy nhiên, các nghiên cứu hiện nay vẫn còn nhiều mâu thuẫn về bệnh phẩm (âm đạo hay mẫu máu) cũng như thời điểm tiến hành lấy mẫu.

Bảng 1.3. Mối liên quan giữa một số yếu tố tiền viêm và sinh non

Tác giả, năm	Cỡ mẫu	Loại nghiên cứu	Yếu tố	Kết quả
U B Wennerholm, 1998 [48]	121 phụ nữ song thai	Quan sát	IL-1, IL-6, IL-8	IL-8 có liên quan yếu với sinh non tự phát (trước 37 tuần) nhưng có giá trị tiên lượng cao (RR 2,2 tại tuần 28); IL-1 và IL-6 không liên quan đáng kể.
Angela Silvano, 2024 [5]	82 phụ nữ song thai	Tiến cứu	IL-1 β , IL-6, TNF- α (và IL-10, IL-12)	Nồng độ TNF- α cao hơn ở quý 2 và 3 liên quan đến sinh non tự phát, nồng độ TNF- α (quý 2-3) và IL-6 (quý 3) có tương quan nghịch với tuổi thai lúc sinh.
Ponce, 2025 [49]	172 phụ nữ song thai	Thuần tập tiến cứu	IL-1 β , IL-6, TNF- α (và IL-8, IL-18, MMP-8, MMP-9)	Không cho thấy mối liên quan đáng kể hay khả năng cải thiện dự báo sinh non trước 34 tuần.

Đặc biệt, đối tượng song thai hiện tại đang rất ít nghiên cứu về vấn đề này và tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào trên mẫu máu của các sản phụ song thai.

1.3.3. Nền tảng di truyền và tín hiệu viêm gây biểu hiện những thay đổi cấu trúc CTC

Tái cấu trúc CTC:

CTC bao gồm các sợi collagen và chất nền ngoại bào, giúp duy trì cấu trúc và đóng CTC để giữ thai nhi trong tử cung. Trong suốt thai kỳ, CTC trải qua quá trình tái cấu trúc, bao gồm sự mềm đi và tăng độ đàn hồi để thích ứng với sự tăng trưởng của thai nhi và chuẩn bị cho sinh nở. Quá trình này liên quan đến sự phân hủy collagen bởi các enzyme như matrix metalloproteinases (MMPs) và tăng giữ nước trong mô CTC, dẫn đến sự rút ngắn chiều dài CTC và làm góc CTC tù hơn [50]. Nghiên cứu của House (2009) đã chỉ ra rằng sự rối loạn sợi collagen và tăng khoảng 5% hàm lượng nước trong mô CTC là yếu tố chính dẫn đến sự mềm và rút ngắn CTC trong thai kỳ [16]. Trong thai kỳ song thai, áp lực cơ học từ tử cung chứa hai thai nhi làm tăng tốc độ tái cấu trúc này, dẫn đến rút ngắn CTC sớm hơn và nhanh hơn so với thai đơn. Nghiên cứu của Zhang (2024) cho thấy chiều dài CTC giảm đáng kể ở nhóm sinh non so với nhóm mang thai bình thường ở giữa thai kỳ ($p < 0,01$), với mối tương quan dương giữa chiều dài CTC và tuần thai tại thời điểm sinh ($r = 0,346$, $p < 0,001$) [51]. Tuy nhiên, thời điểm sự tái cấu trúc này bắt đầu biến đổi và những yếu tố nào gây ra sự biến đổi này vẫn còn đang là khoảng trống nghiên cứu.

Áp lực cơ học và viêm:

Trong thai kỳ song thai áp lực cơ học lớn hơn tác động lên CTC so với đơn thai, do tác động của hai thai và phần phụ của thai, làm tăng tốc độ phân hủy collagen và rút ngắn chiều dài CTC. Ngoài ra, nồng độ cytokine viêm, như interleukin-6 (IL-6) và interleukin-8 (IL-8), cao hơn trong thai kỳ so với thai kỳ đơn thai từ đó kích hoạt các MMPs sớm hơn, làm mềm và rút ngắn CTC [51]. Nghiên cứu của Melamed (2016) trên 441 phụ nữ mang thai song thai đã chỉ ra bốn mô hình thay đổi chiều dài CTC, trong đó có mô hình rút ngắn sớm và nhanh (tốc độ $2,3 \pm 1,1$ mm/tuần) có nguy cơ sinh non trước 34 tuần cao nhất (44,4%) [52]. Điều này cho thấy rằng các yếu tố viêm và áp lực cơ học có thể góp phần vào các mô hình rút ngắn khác nhau, phản ánh các cơ chế sinh lý bệnh khác nhau, chẳng hạn như CTC yếu hoặc tái cấu trúc sớm.

Từ các nghiên cứu phân tích và giả thuyết gây sinh non của CTC. Chúng tôi thấy ở nhóm đối tượng song thai còn rất nhiều khoảng trống nghiên cứu liên quan hình ảnh học CTC với sinh non bao gồm từ thời điểm đánh giá đo CTC, thay đổi động

học CTC, sự liên quan chiều dài và đặc biệt góc CTC với sinh non. Do đó việc đánh giá nguy cơ sinh non ở phụ nữ mang song thai cần tiếp cận toàn diện hơn, kết hợp chiều dài CTC, góc CTC, diễn biến động học của CTC với các dấu ấn viêm (hệ thống và cục bộ), yếu tố lâm sàng (tiền sử, triệu chứng), và các thông số siêu âm khác (funneling) để đạt hiệu quả cao hơn trong dự báo và tiên lượng sinh non.

Bảng 1.4. Ngưỡng chiều dài cổ tử cung và mối liên quan với sinh non

Tác giả, năm	Số mẫu	Thời điểm đo CTC	Ngưỡng chiều dài CTC	Kết quả chính
Conde-Agudelo, 2010 [53]	3523	20-24 tuần	<25 mm; <20 mm	CTC <25 mm: sinh non <28 tuần 25% CTC <20 mm: sinh non <32 tuần 42,4%
Pagani, 2016 [54]	940	18-23 tuần	<36 mm	Tăng nguy cơ sinh non trước 32 tuần (độ nhạy 64%, độ đặc hiệu 62%, RR 2,35)
Hester, 2019 [55]	655	16-20 tuần		Không ghi nhận lợi ích dự đoán sinh non trước 34 tuần ở nhóm không triệu chứng
Đồng thuận Delphi, 2025 [56]			≤ 25 mm	CTC ≤ 25 mm được coi là ngắn ở song thai, dùng để hướng dẫn can thiệp
Hughes, 2025 [57]	6437	16-26 tuần	Biến số liên tục	Mỗi 1 mm tăng CTC giảm 4% nguy cơ trước 37 tuần (HR 0,96), giảm 6,8% trước 34 tuần (HR 0,93)

Như vậy, sinh non trong song thai là kết quả của một chuỗi cơ chế sinh học phức tạp bắt đầu từ các biến đổi di truyền và biểu hiện gene, tiếp tục qua các phản ứng viêm hệ thống và mất ổn định màng ối, cuối cùng dẫn đến tái cấu trúc CTC và kích hoạt chuyển dạ sớm. Các RNA tự do huyết tương như NAMPT, PSME2, Hsa-let-7g và APOA4 thể hiện vai trò tiềm năng trong điều hòa miễn dịch, viêm và chuyển hóa, là cầu nối giữa nền tảng phân tử và các biểu hiện lâm sàng của sinh non. Đồng thời, các cytokine tiền viêm như IL-6, IL-1 β , TNF- α gia tăng theo thời gian thai kỳ và có liên quan đến tuổi thai lúc sinh. Tồn thương cấu trúc mô liên kết CTC do đột biến gene

collagen và áp lực cơ học từ thai đôi, kết hợp với sự hoạt hóa các metalloproteinases bởi tín hiệu viêm, đẩy nhanh quá trình ngấn lại và gây mở CTC, làm tăng nguy cơ sinh non. Những giả thuyết này mở ra nhiều triển vọng sử dụng các dấu ấn phân tử như RNA và cytokine kết hợp với siêu âm chiều dài, góc CTC để đánh giá sớm nguy cơ sinh non và phát triển các chiến lược can thiệp cá thể hóa, đặc biệt ở nhóm thai phụ mang song thai.

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ QUỐC TẾ

1.4.1. Các nghiên cứu về sự thay đổi hình ảnh học cổ tử cung ở sản phụ song thai

****Thay đổi chiều dài cổ tử cung trong thai kỳ***

Theo nghiên cứu của Lê Duyên Hoa và Lê Hồng Cẩm trên 166 sản phụ song thai từ tuần 20–24 năm 2014, giá trị trung bình chiều dài cổ tử cung là $33 \pm 6,13$ mm. Nghiên cứu đã đưa ra kết luận chiều dài cổ tử cung ở sản phụ song thai giảm dần theo tuổi thai [58].

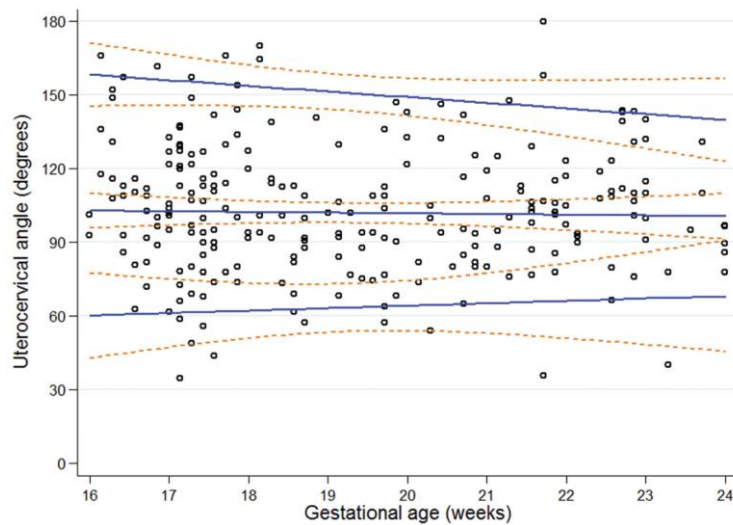
So sánh với một tác giả nước ngoài khác khi theo dõi dọc chiều dài cổ tử cung cũng thấy tỷ lệ nghịch với tuổi thai. Nghiên cứu của Fujita MM (2002) xác định sự thay đổi chiều dài cổ tử cung ở 144 sản phụ song thai từ tuần 13-32 [59]. Nghiên cứu đã đưa ra phương trình tương quan tuyến tính: chiều dài CTC (mm) = $-0,758 * \text{tuổi thai (tuần)} + 56,69$; $r = -0,43$; $t = -5,67$; $p < 0,0001$ và chiều dài cổ tử cung ngắn hơn khoảng 0,8 mm mỗi tuần từ 47 mm ở tuần 13 đến 32 mm ở tuần 32. Theo J. Mukherji và cộng sự (2011) nghiên cứu trên nhóm sản phụ song thai 20 – 34 tuần ở Ấn Độ và A. Adibi, M. Sirus (2015) nghiên cứu trên nhóm sản phụ song thai 8 - 38 tuần tại Iran lại cho thấy rằng chiều dài cổ tử cung tương quan nghịch biến với tuổi thai mà không có sự tăng chiều dài cổ tử cung ở quý II [60]. Tuy nhiên nghiên cứu của Fox NS đo chiều dài cổ tử cung từ 16 – 24 tuần lại cho thấy chiều dài cổ tử cung tăng nhẹ ở tuổi thai 18 – 20 tuần sau đó mới giảm dần xuống theo tuổi thai [61]. Ehsanipoor RM nghiên cứu tại Mỹ từ 1999 – 2005 trên 561 sản phụ cho thấy chiều dài cổ tử cung tăng nhẹ từ tuần 18 – 20 sau đó mới giảm dần cho thấy diễn biến này có thể không hoàn toàn tuyến tính [62]. Ở sản phụ đơn thai, xu hướng thay đổi chiều dài cổ tử cung cũng chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Nguyễn Mạnh Trí (2003) ghi nhận chiều dài cổ tử cung có xu hướng tăng dần và đạt giá trị lớn nhất ở tuần 25 sau đó mới giảm dần cho đến khi đẻ [63].

Đối với song thai, mặc dù về mặt sinh lý có sự gia tăng áp lực lên cổ tử cung sớm hơn so với đơn thai, các nghiên cứu hiện có vẫn cho kết quả chưa đồng nhất về hướng và mức độ tương quan giữa chiều dài cổ tử cung và tuổi thai. Đồng thời, số lượng nghiên cứu đánh giá định lượng mối tương quan này (thông qua hệ số r) trong từng giai đoạn thai kỳ còn hạn chế. Theo nghiên cứu của Đặng Quang Hùng tuổi thai 24-28 tuần thì hệ số tương quan cao hơn, do tác động cổ tử cung nhiều hơn [20].

Do đó, việc khảo sát mối tương quan giữa chiều dài cổ tử cung và tuổi thai ở sản phụ song thai, đặc biệt trong quý II, là cần thiết nhằm làm rõ đặc điểm biến đổi sinh lý của cổ tử cung và góp phần cải thiện giá trị dự báo sinh non trong nhóm đối tượng này.

*** Thay đổi góc cổ tử cung trong thai kỳ**

Hiện nay có khá ít các nghiên cứu tương quan giữa góc cổ tử cung và tuổi thai đặc biệt là trên đối tượng song thai. Tại Việt Nam có duy nhất nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoàng Trang có đề cập đến phân bố góc cổ tử cung khi nghiên cứu trên 754 đối tượng đơn thai có tuổi thai từ 16 -24 tuần tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng [64]. Nghiên cứu nhận thấy số đo góc cổ tử cung thay đổi đáng kể ở khoảng tuổi thai này: tăng 2%/tuần, $p < 0,001$. Dãy giá trị góc cổ tử cung ở đường bách phân vị 5 đến 95 dao động từ 46,99° (KTC 95%: 35,45° - 44,31°) đến 125,38° (KTC 95%: 128,92° - 139,32°). Tương tự nghiên cứu của Alba Farràs Llobet & cộng sự trên 275 thai phụ đơn thai cũng nhận thấy số đo góc CTC trung bình tăng từ quý 1 đến quý 2 một cách có ý nghĩa thống kê (84,2° so với 94,5°, $p = 0,019$) [65]. Trong một nghiên cứu của Rapphon Sawaddisan và cộng sự trên 242 sản phụ có nguy cơ sinh non thấp ở thời điểm 16 -24 tuần nhằm tìm ra sự phân bố góc cổ tử cung [66]. Kết quả nghiên cứu cho thấy phân vị bình thường của góc cổ tử cung (pctl 5 – pctl 9) thay đổi từ 63° (95% CI; 53,1-72,9) lên 148° (95% CI; 139,5°-158°) không có ý nghĩa thống kê (tăng 0,2°/tuần; $p=0,757$).



Hình 1.6. Phân bố số đo góc cổ tử cung trong nghiên cứu của Rapphon Sawaddisan

Theo Nguyễn Thị Hoàng Trang số đo góc cổ tử cung trung bình trong nghiên cứu thấp hơn một cách có ý nghĩa ở nhóm thai phụ sinh non trước 37 tuần so với nhóm sinh đủ tháng ($82,04 \pm 22,20$ so với $122,55 \pm 19,50$ độ, $p < 0,001$). Nghiên cứu của Alba Farràs Llobet & Cs với mục đích tìm hiểu mối tương quan của góc CTC với sinh non nhận thấy góc CTC ở quý 2 ở nhóm thai phụ sinh non lớn hơn so với nhóm sinh đủ tháng ($105,16^\circ$ so với $94,53^\circ$, $p = 0,015$, $RR = 0,821$ (95% CI: 0,74 - 0,97)) [65]. Tương tự, Makled và cộng sự (2021) nghiên cứu trên 197 thai phụ đơn thai tuổi thai cho thấy phương pháp đo góc CTC khả thi và dễ lặp lại, có sự tăng số đo góc CTC từ quý một đến quý hai thai kỳ [67]. Sawaddisan và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 372 thai phụ đơn thai từ 16-24 tuần cũng cho thấy có sự thay đổi về số đo góc CTC trong khoảng tuổi thai nói trên, nhưng sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê (tăng 0,3 độ mỗi tuần, 95% CI: - 2,1-1,5, $p = 0,757$) [66]. Điều này có thể được giải thích là do đối tượng nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoàng Trang và cộng sự bao gồm tất cả các thai phụ đơn thai không chọn lọc, còn trong nghiên cứu của Sawaddisan và cộng sự, tác giả chỉ chọn những trường hợp nguy cơ thấp sinh non, bao gồm thai phụ không có tiền sử sinh non hay tiền sử can thiệp trên CTC trước đó, thai phụ chuyển dạ đủ tháng, và chiều dài CTC bình thường (>25 mm).

Về mặt tương quan, chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận, thấp, có ý nghĩa thống kê giữa số đo góc CTC và tuổi thai từ 16 – 23 tuần 6 ngày, với r dao động từ 0,211-0,4. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoàng Trang hệ số tương quan là

0,211 điều này có thể giải thích do tác giả nghiên cứu thực hiện đo góc CTC trong khoảng tuổi thai từ 16 – 23 tuần 6 ngày. Trong khoảng thời gian này, trọng lượng thai chưa có sự thay đổi đáng kể, thể tích ối chưa nhiều, và tử cung cũng chưa có những thay đổi lớn về giải phẫu, dẫn đến số đo góc CTC chưa có sự thay đổi đáng kể.

*** Thay đổi hình ảnh lỗ trong cổ tử cung trong thai kỳ**

Khi khảo sát hình thái cổ tử cung đồng thời các tác giả cũng tiến hành đo chiều dài cổ tử cung do khi hình thái lỗ trong cổ tử cung thay đổi đồng nghĩa với việc chiều dài cổ tử cung cũng thay đổi theo. Theo nghiên cứu của Nguyễn Danh Trung Kiên (2020), cổ tử cung chữ T phân bố chủ yếu ở chiều dài tử cung > 25 mm, còn cổ tử cung chữ Y, V, U phân bố chủ yếu ở nhóm chiều dài cổ tử cung < 25 mm [68]. Trong nghiên cứu của tác giả Berghella (1997) trên 43 ca bệnh thì có 18 ca đẻ non có chiều dài cổ tử cung < 25 mm và có cổ tử cung chữ V, U chiếm 42% ($p < 0,05$) [69]. Tương tự với nghiên cứu của Mancuso (2010), trên 301 bệnh nhân thì có 147 bệnh nhân có hình ảnh lỗ trong cổ tử cung chữ V, U chiếm 49% và tác giả đều cho rằng thuộc nhóm cổ tử cung ngắn < 25 mm [70]. Theo nghiên cứu của Bùi Văn Hiếu và cộng sự năm 2024 ở sản phụ tuổi thai từ 16-24 tuần đa số không có sự thay đổi hình ảnh lỗ trong cổ tử cung, có 2 bệnh nhân có sự thay đổi hình ảnh lỗ trong cổ tử cung từ chữ T sang chữ V lúc 22 tuần. Điều này có thể giải thích do tuổi thai nhỏ thì tác động làm mở cổ tử cung rất thấp. Khi tuổi thai lớn hơn kèm theo bệnh nhân có cổ tử cung yếu sẽ làm thay đổi hình ảnh lỗ trong cổ tử cung.

1.4.2. Các nghiên cứu về các yếu tố dự báo nguy cơ sinh non

a. Yếu tố di truyền và sinh non

Weiner nghiên cứu trên 1.000 biến thể đã xác định được 5 PCF RNAs gồm PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4 và Hsa-let-7g có tương tác trực tiếp hoặc gián tiếp với 7 gene khởi phát sinh non. 5 RNA này đến từ các gen nằm trên nhiễm sắc thể thường số 3, 7, 11 và 14 [6]. Tác giả cũng xác nhận sự khác biệt biểu hiện ở tuần thứ 24 của 4 trong 5 RNA này đối với sinh non tự phát trước 32 tuần (chỉ riêng APOA1 có xu hướng khác biệt nhưng chưa có ý nghĩa) và chứng minh rằng việc biểu hiện quá mức APOA4 trong dòng tế bào cơ tử cung có khả năng tạo ra dòng tế bào bất tử khi mang thai làm tăng co bóp cơ tử cung, và phản ứng này có thể bị ức chế bằng RNA cạnh tranh (antisense RNA) hoặc bằng cách chặn mục tiêu phân tử đích của

APOA4. Đặc biệt, 95% trường hợp sinh non có mức PSME2 trên trung vị, so với 5% trường hợp sinh đủ tháng. Năm 2022, Weiner và cộng sự tiếp tục đánh giá các RNA này trong dự báo sinh non và tiền sản giật [7]. Nghiên cứu đã xác nhận PSME2 liên quan đến sinh non tự phát trước 37 tuần ($p < 0,05$), với AUC 0,58, tăng lên 0,77 khi kết hợp với đặc điểm lâm sàng. Trong khi đó, NAMPT và APOA1 không có ý nghĩa thống kê cho sinh non tự phát trước 32 tuần ($p = 0,12$), tuy nhiên có liên quan đến tiền sản giật sớm dẫn đến sinh non ($p < 0,05$); chỉ có duy nhất APOA4 không ghi nhận biểu hiện khác biệt.

Các RNA tự do trong huyết tương, đặc biệt là PSME2 và APOA4, cho thấy tiềm năng trong việc dự đoán nguy cơ sinh non tự phát ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, không phải tất cả RNA được đề xuất đều có ý nghĩa thống kê ở các mốc tuổi thai cụ thể. Do đó, việc ứng dụng lâm sàng cần thêm các nghiên cứu xác nhận có cỡ mẫu lớn hơn và đánh giá thêm các yếu tố tương tác và thời điểm lấy mẫu tối ưu. Đáng chú ý là hiện nay chưa có nghiên cứu nào xác định chính xác thời điểm xét nghiệm các yếu tố này để tiên lượng sinh non. Đây vẫn là khoảng trống nghiên cứu, đặc biệt trên đối với đối tượng song thai vốn chưa có công bố nào được thực hiện. Nghiên cứu của chúng tôi quyết định chọn mốc 16 tuần dựa trên giả thuyết về sự khởi phát sớm của áp lực cơ học lên cơ CTC trong song thai, nhằm xác định thời điểm tối ưu để phát hiện sớm và triển khai các biện pháp dự phòng sinh non kịp thời.

Bảng 1.5. Tổng hợp các nghiên cứu về tổ hợp RNA trong dự báo sinh non

Tác giả, năm	Cỡ mẫu	Thời điểm lấy mẫu	RNA được phân tích	RNA có ý nghĩa	Giá trị dự báo sinh non (AUC)
Weiner, 2021 [6]	40 phụ nữ (20 ca sinh non $\leq$ 32 tuần, 20 ca sinh đủ tháng) trong nhóm xác thực.	16 - 19 tuần 5 ngày thai kỳ.	PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4 và Hsa-let-7g.	PSME2, NAMPT, APOA4, Hsa-let-7g.	-

Tác giả, năm	Cỡ mẫu	Thời điểm lấy mẫu	RNA được phân tích	RNA có ý nghĩa	Giá trị dự báo sinh non (AUC)
Weiner, 2022 [7]	222 phụ nữ (trong đó có 30 ca sPTB $\leq$ 32 tuần và 192 ca đối chứng).	16 - 20 tuần	PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4 và Hsa-let-7g.	PSME2 và Hsa-let-7g có ý nghĩa nhất đối với sPTB $\leq$ 32 tuần.	0,76 (chỉ dựa trên RNA) và lên đến 0,83 (khi kết hợp với đặc điểm lâm sàng).
Weiner, 2023 [8]	60 phụ nữ con so (40 ca sPTB $\leq$ 32 tuần, 20 ca đối chứng).	12 - 14 tuần	PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4 và Hsa-let-7g.	APOA1 và PSME2 biểu hiện khác biệt rõ rệt.	0,73 (chỉ dựa trên APOA1) và lên đến 0,79 (khi kết hợp với các đặc điểm của mẹ).

b. Yếu tố tiền viêm và sinh non

Phản ứng viêm có thể bị kích hoạt mạnh hơn do sự hiện diện đồng thời của hai thai nhi, làm tăng gánh nặng miễn dịch và stress lên hệ thống liên kết tử cung CTC và màng ối. Trong bối cảnh đó, các cytokine tiền viêm được xem là chỉ số tiềm năng cho việc sàng lọc sớm nguy cơ sinh non ở song thai.

Do đó, khi hiểu rõ mối liên quan này có thể giúp cải thiện dự đoán và can thiệp lâm sàng phát hiện và dự phòng sinh non. Một nghiên cứu quan sát của Silvano và cộng sự (2024) đánh giá nồng độ IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, và TNF- α trong huyết tương của 82 sản phụ mang song thai qua từng quý [5]. Kết quả cho thấy cytokine này tăng từ quý 1 đến quý 3 ($p < 0,001$). TNF- α và IL-6 ở quý 2,3 có mối quan hệ nghịch với tuổi thai khi sinh ($p < 0,05$), cho thấy nồng độ cao hơn liên quan đến sinh sớm hơn. Tuy nhiên nghiên cứu của Ponce và cộng sự (2025) đánh giá các điểm sinh hóa bao gồm TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, và các MMP-8, -9 trong mẫu CTC, cùng với fetal fibronectin để dự đoán sinh non tự phát trước 34 tuần ở phụ nữ mang song thai không có triệu chứng [49]. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm nghiên cứu trong việc dự đoán sinh non trước 34 tuần, cho thấy các chỉ điểm này trong mẫu CTC không có giá trị dự đoán cao ở phụ nữ không có triệu chứng.

Mặc dù nồng độ cytokine trong huyết tương tăng dần theo quý thai kỳ và có liên quan đến tuổi thai lúc sinh, bằng chứng hiện tại cho thấy các chỉ điểm viêm đơn lẻ trong mẫu CTC đặc biệt ở nhóm song thai không triệu chứng hiện tại các nghiên cứu vẫn còn nhiều tranh cãi. Do đó, việc đánh giá nguy cơ sinh non ở phụ nữ mang song thai cần tiếp cận toàn diện hơn, kết hợp các dấu ấn viêm hệ thống, yếu tố lâm sàng và hình ảnh học để đạt hiệu quả cao trong dự báo và can thiệp sớm. Điều này cho thấy còn nhiều khoảng trống nghiên cứu về thời điểm lấy mẫu, đường lấy mẫu để xác định mối liên quan của các yếu tố tiền viêm và sinh non.

c. Hình thái CTC và sinh non

Các thông số siêu âm như chiều dài CTC, góc CTC đã được nghiên cứu để đánh giá tiên lượng sinh non ở nhóm song thai. Tuy nhiên, hiện tại các nghiên cứu về góc CTC còn hạn chế và đa số các nghiên cứu mới đánh giá cắt ngang, rất ít đề tài theo dõi dọc trên cùng 1 bệnh nhân để đánh giá diễn biến động học CTC. Mặt khác thời điểm tối ưu để đánh giá hình thái học CTC trên đối tượng song thai chưa được thống nhất và khuyến cáo ở các hiệp hội sản phụ khoa.

** Mối liên quan giữa chiều dài CTC và sinh non*

Đồng thuận Delphi năm 2025 đã đưa ra ngưỡng xác định chiều dài CTC ngắn là ≤ 25 mm bất kể có tiền sử sinh non hay không [56]. Trước đó một số tác giả sử dụng ngưỡng 20 mm [53]. Hiệp hội Siêu âm Sản Phụ khoa Thế giới (ISUOG) vẫn sử dụng ngưỡng 25 mm trong quý II trên siêu âm như các trường hợp đơn thai để xác định CTC ngắn [23].

Nghiên cứu của Pagani (2016) trên 940 sản phụ song thai ghi nhận chiều dài CTC dưới 36 mm tăng nguy cơ sinh non trước 32 tuần (độ nhạy 64%, độ đặc hiệu 62%, RR 2,35, 95% CI: 1,53-3,6) mặc dù có mối liên quan độc lập yếu nhưng đo chiều dài CTC quý hai thai kỳ có giá trị tiên lượng sinh non trong các trường hợp song thai không triệu chứng [54].

Từ những năm 2010, phân tích gộp của Conde-Agudelo dựa trên 16 nghiên cứu thuần tập và cắt ngang mô tả cỡ mẫu 3523 chỉ ra rằng ở nhóm chiều dài CTC dưới 25 mm tỷ lệ sinh non trước 28 tuần là 25%. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng chiều dài CTC dưới 20 mm khi đo tại thời điểm 20-24 tuần thì nguy cơ sinh non trước 32 tuần 42,4% [53].

Một nghiên cứu của Ashley E. Hester và cộng sự (2019) đã thực hiện đo chiều dài CTC trên 655 sản phụ song thai ở thời điểm tuần thứ 16-20 để đánh giá khả năng dự đoán nguy cơ sinh non với song thai. Tác giả đã báo cáo tỷ lệ sinh non tự phát trước 34 tuần trong nhóm nghiên cứu là 16% và không ghi nhận lợi ích từ việc đo chiều dài CTC trong tiên lượng sinh non tự phát trước 34 tuần ở những trường hợp song thai không triệu chứng [55].

Hiện nay một phân tích tổng hợp năm 2025 đã tổng hợp dữ liệu cá nhân từ 17 nghiên cứu, bao gồm 6437 phụ nữ mang song thai không có triệu chứng, với đo chiều dài CTC ở giữa thai kỳ (16-26 tuần) [57]. Nghiên cứu sử dụng mô hình Cox tỷ lệ nguy cơ, với chiều dài CTC như một biến số liên tục. Kết quả đã xác định mỗi 1 mm tăng chiều dài CTC liên quan đến giảm 4% nguy cơ sinh non tự phát trước 37 tuần (tỷ số nguy cơ 0,96, 95% CI: 0,95-0,97) và giảm 6,8% trước 34 tuần (0,93, 95% CI: 0,92-0,95). Mặc dù các nghiên cứu lớn gần đây đã củng cố vai trò của chiều dài CTC như một yếu tố dự đoán độc lập trong dự đoán sinh non tự phát ở song thai không triệu chứng nhưng bằng chứng hiện tại vẫn còn một số hạn chế. Độ nhạy và độ đặc hiệu của CTC thường chỉ ở mức trung bình (khoảng 60-70%), giá trị tiên lượng dương tính thấp ở dân số nguy cơ trung bình và hiệu quả can thiệp dựa trên CTC ở song thai vẫn còn tranh cãi so với đơn thai.

** Mối liên quan giữa góc CTC và sinh non*

Góc CTC được xác định lần đầu tiên trên chụp MRI. Góc CTC đo bằng siêu âm đã được nghiên cứu như một yếu tố dự đoán sinh non tự phát ở phụ nữ mang cả ở song thai và đơn thai tuy nhiên vẫn chưa có sự thống nhất về ngưỡng cut-off và hiện tại những công bố về song thai rất hạn chế. Những nghiên cứu về góc CTC cho thấy đây là một chỉ số tiềm năng trong dự báo nguy cơ sinh non.

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu bao gồm 177 phụ nữ mang song thai, đo góc CTC từ 19 tuần đến 21 tuần 6 ngày [71]. Kết quả cho thấy mối liên quan đáng kể với sinh non tự phát ở các tuần thai khác nhau, với tỷ lệ OR cao góc CTC $> 117^\circ$ liên quan đến sinh non tự phát (OR 15,3 ($p=0,002$) với sinh non trước 28 tuần; OR 3,84 ($p=0,031$) với sinh non trước 32 tuần; OR 3,1 ($p=0,016$) với sinh non trước 34 tuần). Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu khác trên 114 đối tượng song thai cũng đã xác định góc CTC $>110^\circ$ liên quan đến sinh non tự phát trước 37 tuần (aOR 3,6, $p=0,02$) [72]. Một phân

tích tổng hợp năm 2023 bao gồm 15 nghiên cứu đoàn hệ với 6218 bệnh nhân, phát hiện góc CTC lớn hơn ở nhóm sinh non tự phát với chênh lệch trung bình $13,76^\circ$ [73].

Việc đánh giá hình thái của CTC trong siêu âm 3 tháng giữa thai kỳ đã được chứng minh có hiệu quả trong việc dự đoán sinh non ở phụ nữ mang đơn thai. Trong nghiên cứu của Banoz và cộng sự năm 2018 trên 677 phụ nữ đơn thai. Kết quả cho thấy, đánh giá kết cấu CTC là một yếu tố dự báo sinh non (AUC, 0,77; KTC 95%, 0,66-0,87) tốt hơn so với chiều dài CTC (AUC, 0,60; KTC 95%, 0,47-0,72) ($p=0,03$) [74]. Tuy nhiên, đa số các nghiên cứu mới đo ở một thời điểm và chủ yếu ở đối tượng đơn thai, rất ít công bố về song thai và theo dõi động học diễn biến góc CTC do đó đây là một khoảng trống nghiên cứu để có thể bổ sung vào bức tranh toàn cảnh về hình thái học CTC trong tiên lượng sinh non.

** Mối liên quan giữa hình ảnh lỗ trong CTC và sinh non*

Hình ảnh lỗ trong CTC trên siêu âm, bao gồm các hình dạng như I, U, Y, V (funneling) đã được nghiên cứu như một dấu hiệu bổ sung để dự đoán sinh non tự phát ở cả đơn thai và song thai. Funneling phản ánh sự giãn mở sớm của CTC, có thể do nhiễm trùng, viêm hoặc áp lực cơ học tăng cao ở song thai, nhưng giá trị tiên lượng của các hình dạng cụ thể vẫn chưa nhất quán và thường được đánh giá kết hợp với chiều dài CTC.

Trong song thai, một số nghiên cứu cho thấy funneling (đặc biệt hình U hoặc Y) liên quan đến nguy cơ sinh non cao hơn. Nghiên cứu hồi cứu của Spiegelman và cộng sự (2016) trên 621 phụ nữ mang song thai xác nhận funneling không độc lập liên quan với sPTB trước 35 tuần, nhưng khi kết hợp với CTC ngắn, fetal fibronectin dương tính và amniotic fluid sludge, nguy cơ tăng cao (aOR 4,1 cho nguy cơ chung) [75]. Ở nhóm cao nguy cơ bao gồm song thai, nghiên cứu tiền cứu của Berghella và cộng sự (2007) trên 183 phụ nữ cao nguy cơ sinh non cho thấy funneling có mối liên quan với sinh non trước 34 tuần (OR 3,8) [76]. Nghiên cứu đoàn hệ của Mancuso và cộng sự (2010) trên 291 phụ nữ nguy cơ cao bao gồm cả song thai ghi nhận CTC chữ U liên quan với sinh non trước 24, trước 28 tuần, trước 35 tuần; $p<0,05$ [70]. Tuy nhiên, phân tích meta-analysis năm 2010 của Conde-Agudelo và cộng sự tổng hợp 21 nghiên cứu với 3523 phụ nữ mang song thai cho thấy funneling không cải thiện đáng kể giá trị dự đoán so với CTC đơn lẻ ở nhóm không triệu chứng [53].

Như vậy, funneling (đặc biệt hình U hoặc Y) được xem là dấu hiệu cảnh báo bổ sung cho nguy cơ sinh non ở song thai, nhất là khi CTC ngắn, tuy nhiên giá trị tiên lượng riêng lẻ thường hạn chế và phụ thuộc vào hình dạng. Sự kết hợp hình ảnh lỗ trong CTC với các thông số khác (chiều dài CTC, góc CTC, biomarkers viêm) trong mô hình đa yếu tố có thể nâng cao độ nhạy và độ đặc hiệu, góp phần sàng lọc sớm và can thiệp ở nhóm thai phụ song thai có nguy cơ cao. Mặc dù các nghiên cứu trên cho thấy hình ảnh lỗ trong CTC có mối liên quan với sinh non tự phát ở song thai, bằng chứng hiện tại vẫn còn mâu thuẫn và giá trị dự đoán đơn lẻ thấp. Độ chính xác của funneling phụ thuộc vào tỷ lệ ngắn đi theo thời gian, hình dạng cụ thể và thường chỉ có giá trị bổ sung khi CTC ngắn.

Bảng 1.6. Mối liên quan giữa hình ảnh lỗ trong cổ tử cung và sinh non

Tác giả, năm	Số mẫu	Thời điểm đánh giá	Hình dạng chính	Kết quả chính
Berghella, 2007 [76]	183 phụ nữ cao nguy cơ (bao gồm song thai)	Quý II (14-23 tuần)	Chữ U và chữ V	Chữ U liên quan mạnh với sPTB trước 34 tuần (OR 3,8); Chữ V ít ý nghĩa, liên quan với sinh non.
Mancuso, 2010 [70]	291 phụ nữ cao nguy cơ (bao gồm song thai)	Quý II (16-24 tuần)	Chữ U và chữ V	Chữ U tăng nguy cơ sPTB trước 24, trước 28, trước 35 tuần ($p<0,05$).
Conde- Agudelo, 2010 [53]	3523 phụ nữ song thai (từ 21 nghiên cứu)	Quý II (20-24 tuần)	Funneling	Funneling có giá trị hạn chế tiên lượng sinh non trước 37 tuần ở song thai; không cải thiện dự đoán so với CTC đơn lẻ.

Tác giả, năm	Số mẫu	Thời điểm đánh giá	Hình dạng chính	Kết quả chính
Spiegelman, 2016 [75]	621 phụ nữ song thai	16-24 tuần	Chữ U và chữ V	Chữ U và V không liên quan độc lập với sinh non trước 35 tuần, nhưng có ý nghĩa khi kết hợp với CTC ngắn.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1

Nghiên cứu được thực hiện trên những sản phụ song thai được siêu âm đánh giá hình ảnh học CTC (chiều dài CTC, góc CTC, hình ảnh lỗ trong CTC) 2 tuần/lần từ tuần thứ 14 đến hết 24 tuần và theo dõi đến khi kết thúc thai kỳ từ 09/2023 đến 08/2025.

• Tiêu chuẩn lựa chọn

- Song thai có cả 2 thai đều sống đến kết thúc thai kỳ.
- Có kết quả đánh giá hình ảnh học CTC qua siêu âm đầu dò âm đạo (chiều dài CTC, góc CTC, hình ảnh lỗ trong CTC) mỗi 2 tuần/ lần từ 14 tuần đến 24 tuần tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng.

- Sản phụ tái khám theo hẹn định kỳ.
- Kết thúc thai kỳ có chuyển dạ hoặc thai đủ tháng.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

• Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có tiền sử can thiệp CTC (khoét chóp).
- Trong quá trình theo dõi có ít nhất 01 thai chết.
- Trong quá trình theo dõi kết thúc thai kỳ non tháng không có dấu hiệu chuyển dạ vì rau tiền đạo, tiền sản giật, biến chứng song thai 1 bánh rau...
- Sản phụ bỏ theo dõi trong khoảng thời gian nghiên cứu.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2

- Những thai phụ mang song thai ở mục tiêu 1 được xét nghiệm mRNA định lượng PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4, Hsa-let-7g và xét nghiệm định lượng các yếu tố tiền viêm: IL-1 β , IL-6, TNF- α lúc tuổi thai 16 tuần.

• Tiêu chuẩn lựa chọn

- Song thai cả 2 thai cùng sống đến kết thúc thai kỳ.
- Có kết quả xét nghiệm mRNA định lượng PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4, Hsa-let-7g và xét nghiệm định lượng các yếu tố tiền viêm: IL-1 β , IL-6, TNF- α tại thời điểm 16 tuần.

- Kết thúc thai kỳ có chuyển dạ hoặc thai đủ tháng.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

• **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Chỉ định kết thúc thai kỳ non tháng khi chưa có chuyển dạ, lý do kết thúc là do các vấn đề của mẹ, thai hoặc phần phụ của thai như rau tiền đạo ra máu, biến chứng của song thai 1 bánh rau...

- Tiền sử, đang mắc bệnh lý hoặc đang dùng thuốc có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm tiền viêm, hoặc mRNA như: viêm âm đạo, lupus, viêm khớp dạng thấp, nhiễm khuẩn, thuốc corticosteroid, truyền máu trong 1 năm...

2.1.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Phụ sản Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng từ tháng 09/2023 đến 08/2025.

- Xét nghiệm mRNA tại Công ty cổ phần phân tích di truyền Gene Solutions.

- Xét nghiệm các yếu tố tiền viêm được thực hiện tại Labo trung tâm trường Đại học Y Dược Hải Phòng.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

- Nghiên cứu thuần tập.

Cỡ mẫu:

Công thức tính cỡ mẫu để ước lượng hệ số tương quan:

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \log_e \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

Trong đó:

r: hệ số tương quan giữa chiều dài CTC và tuổi thai, tham khảo nghiên cứu của Fujita (2002), chọn $r=0,43$ [59].

α : Sai lầm loại I, chọn $\alpha = 0,05$ thì $Z_{1-\alpha/2}=1,96$.

β : Sai lầm loại II, chọn $\beta = 0,2$, tương đương lực thống kê là 80%, khi đó $Z_{1-\beta} = 0,842$.

Thay vào công thức tính được $n=41$. Để làm tăng giá trị nghiên cứu, lấy hệ số thiết kế mẫu bằng 2, như vậy cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 82. Trên thực tế chúng tôi thu thập được 93 sản phụ thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Lấy mẫu thuận tiện không xác suất thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu đủ số lượng nghiên cứu.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Phiếu nghiên cứu được xây dựng sẵn.
- Phương tiện phục vụ đánh giá hình ảnh học CTC: máy siêu âm, bao cao su: Nghiên cứu được sử dụng máy siêu âm Voluson S8 XG, đầu dò đường âm đạo. Hình ảnh siêu âm Mode B, hình ảnh tức thì (Real-time).



Hình 2.1. Máy siêu âm GE Voluson S8

- Phương tiện xét nghiệm mRNA định lượng PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4, Hsa-let-7g. Nghiên cứu sử dụng phương pháp Droplet Digital PCR qua quá trình tạo vi giọt trên máy QX AutoDG Droplet Generator và đọc kết quả trên máy xét nghiệm QX 600 Droplet Reader.



Hình 2.2. Hệ thống máy xét nghiệm Droplet Digital PCR

- Phương tiện định lượng các yếu tố tiền viêm IL-1 β , IL-6, TNF- α : Nghiên cứu sử dụng phương pháp xét nghiệm Sandwich trên máy xét nghiệm ELISA. Các hóa chất, trang thiết bị và dụng cụ bao gồm:

- + Dây giếng thử nghiệm MPS 12x8 (96 giếng).
- + Standard (2 lọ).
- + Cơ chất HRP-Streptavidin 100X (120 μ l).
- + Kháng thể đánh dấu-biotin (120 μ l).
- + Đệm pha loãng kháng thể (Antibody Dilution Buffer 10ml).
- + Cơ chất phát hiện màu (TMB 5ml) (10 ml).
- + Dung dịch rửa 25X (Wash buffer 25X).
- + Đệm pha loãng (Dilution Buffer 20ml).
- + Đệm pha loãng SABC (SABC Dilution Buffer 10ml).
- + Dung dịch ngừng phản ứng (Stop solution).
- + Plate Sealer (5 miếng).
- + Máy đọc kết quả ELISA.
- + Máy ly tâm tốc độ vòng quay 3000 vòng/phút.
- + Micropipet 10, 20-200, 200-1000 μ l.

- + Ống đong 10 ml.
- + Dầu col vàng 200 μ l.
- + Dầu col xanh 1000 μ l.



Hình 2.3. Máy xét nghiệm ELISA

- Phương tiện phục vụ chẩn đoán dục đẻ non, chuyển dạ: Nghiên cứu sử dụng monitoring sản khoa để xác định cơn co tử cung.



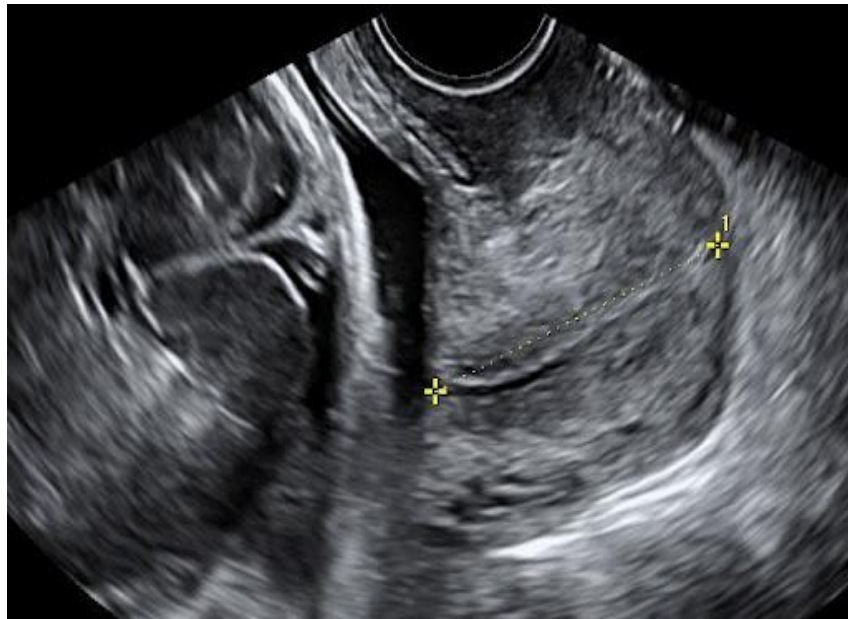
Hình 2.4. Monitoring sản khoa

- Phương tiện phục vụ điều trị dự phòng sinh non: progesterone đặt âm đạo, vòng khâu CTC.

2.2.3. Quy trình đánh giá hình thái học cổ tử cung

* *Đánh giá chiều dài CTC theo ISUOG [23]*

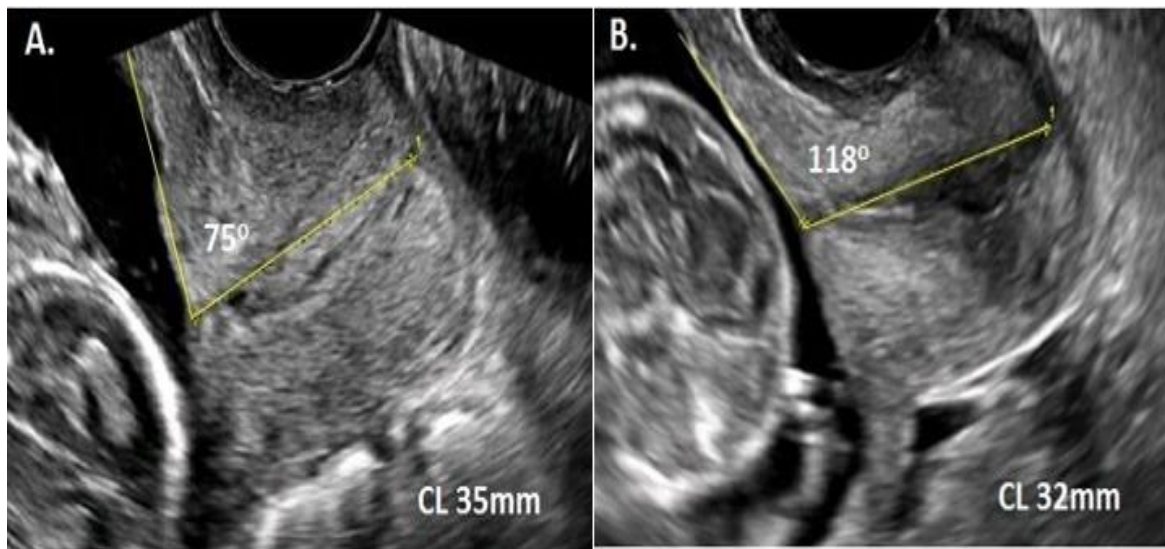
- Bàng quang rỗng, thai phụ nằm ở tư thế sản phụ khoa.
- Đầu dò được đặt vào âm đạo và hướng về phía cùng đồ trước, tránh áp lực lên CTC vì có thể làm tăng chiều dài CTC giả.
- Cắt ở mặt cắt dọc giữa, quan sát thấy đường echo dày của lớp nội mạc CTC là bằng chứng đã cắt đúng mặt cắt dọc giữa kênh CTC, tránh nhầm lẫn với đoạn dưới tử cung.
- Đo khoảng cách từ vùng tam giác echo dày ở lỗ ngoài và đỉnh chữ V ở lỗ trong CTC.
- Thực hiện đo 3 lần trong khoảng thời gian 2-3 phút, lấy khoảng cách ngắn nhất. Khoảng 1% các trường hợp, chiều dài CTC có thể bị thay đổi do tử cung co bóp, trong trường hợp này, chọn số đo chiều dài CTC ngắn nhất.



Hình 2.5. Hình ảnh đo độ dài cổ tử cung

- Thông thường nếu kênh CTC có hình cong sẽ có chiều dài > 25 mm và CTC ngắn kênh sẽ thẳng, đây là một dấu hiệu có thể tin cậy được. Theo đồng thuận Delphi 2025, đối với song thai, chiều dài CTC ≤ 25 mm được coi là ngắn.
 - Sự thay đổi chiều dài cổ tử cung qua các tuần thai được đánh giá bởi cùng một bác sĩ đã có chứng chỉ của Fetal Medicine Foundation về đánh giá hình thái học CTC.
- #### * *Đánh giá góc CTC theo Dziadosz và cộng sự [77]*
- Thực hiện ngay cùng bước đo chiều dài CTC.

- Mặt cắt đo góc CTC chính là mặt cắt đo chiều dài CTC. Góc CTC là góc tạo bởi hai đường thẳng, đường thứ nhất nối từ lỗ ngoài đến lỗ trong CTC, và đường thứ hai nối từ lỗ trong kéo dài tiếp tuyến với thành trước đoạn dưới.
- Thực hiện đo góc CTC ba lần, lấy kết quả số đo góc CTC lớn nhất đo được.
- Trường hợp lỗ trong hở, cạnh đầu tiên của góc CTC được đặt để đo chiều dài CTC còn lại, cạnh thứ hai được đặt từ phần trong cùng của CTC có thể đo được, kéo lên tiếp tuyến với thành trước đoạn dưới.



Hình 2.6. Góc cổ tử cung trên siêu âm đường âm đạo

*** Đánh giá lỗ trong CTC**

- Hình thái lỗ trong cổ tử cung được đánh giá đồng thời với đo chiều dài cổ tử cung bằng siêu âm đầu dò âm đạo theo khuyến cáo của ISUOG (2022) [78]. Việc đánh giá được thực hiện trên mặt cắt dọc giữa của cổ tử cung, khi quan sát rõ toàn bộ ống cổ tử cung, lỗ trong và lỗ ngoài cổ tử cung. Đầu dò được đặt nhẹ nhàng, tránh tạo áp lực lên cổ tử cung nhằm hạn chế làm thay đổi hình thái lỗ trong hoặc chiều dài cổ tử cung.

Hình thái lỗ trong cổ tử cung được phân loại thành bốn dạng dựa trên mức độ mở của lỗ trong và hiện tượng tạo phễu (funneling):

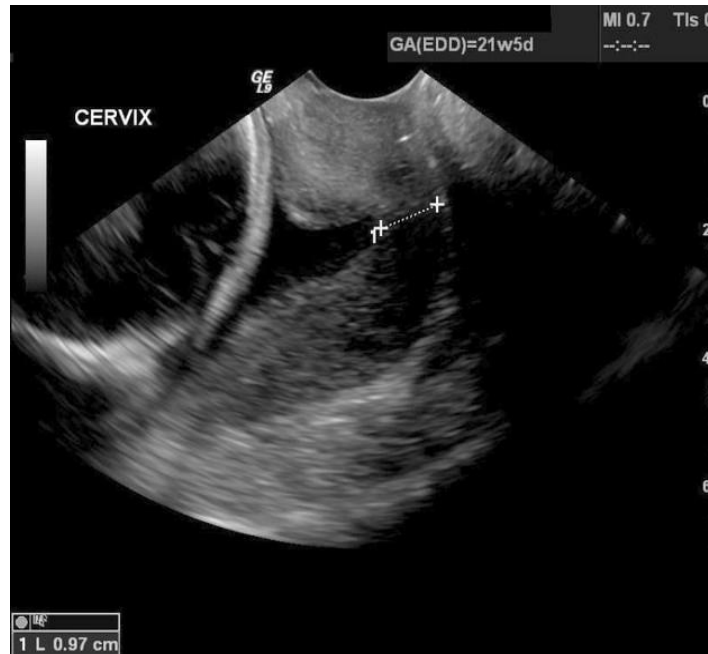
Dạng chữ I (I-shaped): Ống cổ tử cung đóng hoàn toàn, lỗ trong không giãn, không có hiện tượng funneling.

Dạng chữ Y (Y-shaped): Lỗ trong bắt đầu mở nhẹ, tạo hình chữ Y, trong khi phần lớn ống cổ tử cung vẫn còn đóng.

Dạng chữ V (V-shaped): Lỗ trong mở rộng hơn, phần funneling tiến sâu vào ống cổ tử cung, tạo hình chữ V.

Dạng chữ U (U-shaped): Funneling lan rộng với đáy phễu tròn, phần cổ tử cung còn lại rất ngắn, tạo hình chữ U.

Trong trường hợp quan sát thấy funneling, hình thái được ghi nhận theo mức độ mở lớn nhất trong thời gian khảo sát sau khi đã quan sát tối thiểu 2–3 phút và có thể kết hợp đánh giá khi nghỉ, khi thay đổi tư thế hoặc khi thực hiện nghiệm pháp tăng áp lực trong ổ bụng (nếu cần) theo khuyến cáo của ISUOG. Hình thái lỗ trong được ghi nhận tại mỗi thời điểm thăm khám để phục vụ phân tích diễn biến theo dõi dọc trong suốt quý II thai kỳ.



Hình 2.7. Hình ảnh lỗ trong cổ tử cung trên siêu âm đường âm đạo

2.2.4. Quy trình định lượng PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4, Hsa-Let-7g

2.2.4.1. Tách chiết huyết tương và RNA

Mẫu máu ngoại vi được thu thập vào các ống có chứa chất chống đông. Huyết tương được tách bằng phương pháp ly tâm hai bước: đầu tiên, mẫu được ly tâm ở $16.000 \times g$ trong 10 phút ở 25°C . Khoảng 1,5 mL lớp huyết tương phía trên được hút vào ống vi ly tâm vô trùng 2,0 mL. Ly tâm lần hai được thực hiện với cùng điều kiện nhằm loại bỏ cặn tế bào còn sót lại. Một millilit huyết tương trong suốt sau ly tâm được chuyển vào ống LoBind 1,5 mL chuyên dụng cho DNA/RNA (Eppendorf) và được bảo quản ở -80°C .

Về RNA, bao gồm cả RNA ngoại bào và RNA liên kết với túi ngoại bào, được tách chiết từ 1 mL huyết tương bằng bộ kit Plasma/Serum Circulating and Exosomal RNA Purification Kit (Slurry Format) (Norgen Biotek, Canada) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Để tăng độ tinh sạch và nồng độ RNA, dịch rửa sau tách chiết được tiếp tục xử lý bằng bộ kit RNA Clean & Concentrator–5 (Zymo Research, USA). RNA tinh sạch được thu trong 15 μ L nước không chứa RNase và bảo quản ở -80°C cho đến khi thực hiện bước tiếp theo.

2.2.4.2. Phản ứng ddPCR (Droplet Digital PCR)

Quá trình phiên mã ngược và định lượng RNA mục tiêu được thực hiện bằng bộ kit One-Step RT-ddPCR Advanced Kit for Probes (Bio-Rad, USA). Mỗi phản ứng 22 μ L bao gồm: 5,5 μ L Supermix, 2,2 μ L Reverse Transcriptase, 1,1 μ L DTT 300 mM, 1,1 μ L của từng đầu dò đặc hiệu cho mục tiêu (Hsa-let-7g, NAMPT, APOA1, APOA4, PSME2), và 2,7 μ L nước không chứa RNase. Thêm 5 μ L RNA tinh sạch vào mỗi giếng chứa 17 μ L hỗn hợp phản ứng đã chuẩn bị.

Hỗn hợp phản ứng được nạp vào đĩa 96 giếng của hệ thống ddPCR. Các giếng trống được điền bằng 22 μ L dung dịch Buffer Control 1 $\times$. Đĩa được hàn kín bằng máy PX1 Plate Sealer (Bio-Rad) ở 180°C trong 5 giây, vortex ở 3.200-3.500 vòng/phút trong 15 giây và ly tâm ở $1.000\times g$ trong 1 phút để loại bỏ bọt khí.

a. Tạo vi giọt

Vi giọt được tạo bằng máy QX AutoDG Droplet Generator (Bio-Rad), theo quy trình tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Cartridge, đầu tip và dầu tạo giọt được lắp đặt theo hướng dẫn. Đĩa chứa phản ứng được đặt vào khay định vị và quá trình tạo giọt được khởi động bằng phần mềm QX AutoDG. Sau khi hoàn tất, đĩa tạo giọt được hàn kín lại bằng màng nhôm sử dụng máy PX1.

b. Chu trình nhiệt (Thermal cycling)

Phản ứng PCR được thực hiện trên thiết bị C1000 Touch Thermal Cycler (Bio-Rad) với chương trình nhiệt như sau: phiên mã ngược ở 50°C trong 60 phút, hoạt hóa enzyme ở 95°C trong 10 phút, tiếp theo là 40 chu kỳ biến tính ở 94°C trong 30 giây và bắt cặp/kéo dài ở 55°C trong 1 phút, với tốc độ tăng/giảm nhiệt $2^{\circ}\text{C}/\text{giây}$. Phản

ứng kết thúc bằng bước bất hoạt enzyme ở 98 °C trong 10 phút. Sau đó, đĩa được giữ ở 4 °C trước khi đọc vi giọt.

c. Đọc vi giọt và phân tích dữ liệu

Các vi giọt đã khuếch đại được đọc bằng thiết bị QX600 Droplet Reader (Bio-Rad). Dữ liệu huỳnh quang được thu nhận bằng phần mềm QX Manager, với cài đặt đa kênh cho các mục tiêu và huỳnh quang tương ứng như sau:

Mục tiêu	Huỳnh quang
Hsa-let-7g	FAM
NAMPT	HEX
APOA1	Cy5
APOA4	Cy5.5
PSME2	ROX

Biên độ huỳnh quang của từng vi giọt được phân tích bằng đồ thị 1D và 2D. Ngưỡng phân biệt giọt dương/âm được thiết lập thủ công hoặc tự động. Dữ liệu định lượng được xuất sang Microsoft Excel để xử lý thống kê và trình bày kết quả.

2.2.5. Quy trình định lượng IL-1 β , IL-6 và TNF- α

Xét nghiệm nhằm phát hiện kháng nguyên IL-1 β , IL-6 và TNF- α trong mẫu huyết thanh bệnh nhân bằng phương pháp miễn dịch Sandwich trên máy xét nghiệm ELISA.

2.2.5.1. Hóa chất, trang thiết bị, dụng cụ

a. Hóa chất

- Dây giếng thử nghiệm MPS 12x8 (96 giếng).
- Standard (2 lọ).
- Cơ chất HRP-Streptavidin 100X (120 μ l).
- Kháng thể đánh dấu-biotin (120 μ l).
- Đệm pha loãng kháng thể (Antibody Dilution Buffer 10ml).
- Cơ chất phát hiện màu (TMB 5ml) (10 ml).
- Dung dịch rửa 25X (Wash buffer 25X).
- Đệm pha loãng (Dilution Buffer 20ml).
- Đệm pha loãng SABC (SABC Dilution Buffer 10ml).

- Dung dịch ngừng phản ứng (Stop solution).
- Plate Sealer (5 miếng).

b. Trang thiết bị, dụng cụ

- Máy đọc kết quả ELISA.
- Máy ly tâm tốc độ vòng quay 3000 vòng/phút.
- Micropipet 10, 20-200, 200-1000 μ l.
- Ống đong 10 ml.
- Dầu col vàng 200 μ l.
- Dầu col xanh 1000 μ l.

2.2.5.2. Nội dung thực hiện:

a. Chuẩn bị:

Lấy bộ kit Elisa ra khỏi tủ lạnh sớm trước 20 phút và để nhiệt độ phòng (18-25°C)

Chuẩn bị dung dịch Wash buffer:

+ Pha loãng dung dịch Wash buffer 25X $\Rightarrow$ 11 lần rửa * số giếng* 200 μ l + thể tích môi trong 11 lần rửa.

+ Pha loãng 30ml dung dịch đệm rửa đậm đặc thành 750ml dung dịch đệm rửa bằng chất khử ion hoặc nước cất và trộn đều (điện trở suất khuyến nghị của nước siêu tinh khiết là 18M Ω).

+ Ngoài ra, hãy lấy lượng dung dịch đệm rửa đậm đặc thích hợp theo yêu cầu xét nghiệm, sau đó tạo dung dịch đệm gấp 25 lần pha loãng và trộn đều. Bảo quản dung dịch còn lại ở 2-8° C.

+ Các tinh thể hình thành trong dung dịch đệm rửa đậm đặc có thể được đun nóng bằng cách thủy ở 40° C cho đến khi hoà tan hoàn toàn (nhiệt độ gia nhiệt phải dưới 50° C). Trộn đều cho bước tiếp theo. Tốt hơn là nên sử dụng hết đệm rửa đã chuẩn bị trong một ngày. Bảo quản bộ đệm còn lại ở 2-8° C trong vòng 48 giờ.

Standard:

- + Bước 1: Ly tâm ống Standard 10000xg trong 1 phút sau đó dán nhãn lên ống Zero.
- + Bước 2: Thêm 1ml Dilution buffer vào ống Standard, để nguyên ở nhiệt độ phòng trong 2 phút, đảo ngược ống và trộn nhẹ nhàng.
- + Bước 3: Ly tâm ống 1000xg trong 1 phút.

+ Bước 4: Dán nhãn 7 ống Eppendorf lần lượt là 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 và ống Blank.

+ Bước 5: Thêm 0,3ml Dilution buffer vào mỗi ống sau đó thêm 0,3ml dung dịch ống Zero vào ống 1/2 và trộn đều.

+ Bước 6: Chuyển 0,3ml từ ống 1/2 sang ống 1/4 và trộn đều, cứ như vậy thực hiện tương tự đến ống 1/64.

Đến bước này ống không chỉ chứa dung dịch đệm pha loãng 0,3ml, nồng độ chuẩn từ ống Zero đến ống Blank lần lượt là 2000pg/ml, 1000pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 125pg/ml, 62,5pg/ml, 31,25pg/ml, 0pg/ml.

Kháng thể đánh dấu– Biotin:

Cần chuẩn bị dung dịch trước 30 phút trước khi làm xét nghiệm, không bảo quản trong thời gian dài:

+ Bước 1: Tính tổng thể tích dung dịch cần cho xét nghiệm: 100ul/giếng x số lượng giếng cần dùng (nên chuẩn bị dư thêm 100ul-200ul).

+ Bước 2: Ly tâm trong 1 phút, tốc độ 1000xg, làm kháng thể đậm đặc đánh dấu biotin lắng xuống đáy ống.

+ Bước 3: Pha loãng kháng thể phát hiện biotin bằng dung dịch đệm pha loãng kháng thể tỷ lệ 1:99 và trộn kỹ.

Dung dịch HRP- Streptavidin Conjugate (SABC):

Cần chuẩn bị dung dịch trước 30 phút trước khi làm xét nghiệm, không bảo quản trong thời gian dài:

+ Bước 1: tính tổng thể tích dung dịch cần cho xét nghiệm: 100ul/giếng x số lượng giếng cần dùng (nên chuẩn bị dư thêm 100ul-200ul)

+ Bước 2: Ly tâm trong 1 phút, tốc độ 1000xg, để làm SABC đậm đặc lắng xuống đáy ống

+ Bước 3: Pha loãng SABC đậm đặc với dung dịch đệm pha loãng SABC theo tỷ lệ 1:99 và trộn kỹ.

2.2.5.3. Các bước tiến hành

a. Lập sơ đồ thiết kế thí nghiệm

b. Chuẩn bị mẫu: Huyết thanh/ huyết tương: 100 ul huyết thanh Huyết tương

+ Bước 1: Đặt các giếng tiêu chuẩn, mẫu thí điểm, giếng đối chứng (Blank) tương ứng trên tấm được phủ sẵn kháng thể kháng, sau đó ghi lại vị trí của chúng.

+ Bước 2: Standards and samples loading:

Lấy 100ul ống 0,1,2,3,4 vào mỗi giếng chuẩn. Đồng thời thêm 100ul sample dilution buffer (đệm pha loãng mẫu) vào giếng đối chứng (Blank). Thêm 100ul pilot samples (mẫu thí điểm) vào từng giếng. Đậy đĩa và ủ tĩnh trong 80 phút 37 độ C

+ Bước 3: Tháo nắp loại bỏ chất lỏng trong giếng rồi gỡ lên giấy cho sạch. Thêm 200 µl dung dịch đệm rửa vào mỗi giếng ngâm 1-2 phút. Loại bỏ chất lỏng trong giếng và gỡ nhẹ giấy thấm 1 lần nữa. Lặp lại bước này 3 lần.

+ Bước 4: Thêm 100ul dung dịch làm việc kháng thể đánh dấu biotin vào mỗi giếng. Đậy tấm và ủ trong 50 phút ở 37 độ C.

+ Bước 5: Lặp lại 3 lần rửa giống bước 3.

+ Bước 6: HRP-Streptavidin Conjugate (SABC): Thêm 100 ul SABC working solution vào từng giếng. Đậy tấm và ủ trong 50 phút 37 độ C.

+ Bước 7: Tháo nắp, sau đó rửa đĩa bằng dung dịch đệm rửa 5 lần giống bước 3

+ Bước 8: Cơ chất TMB: Thêm 90ul Cơ chất TMB vào mỗi giếng, đậy kín đĩa và ủ tĩnh ở 37°C trong tối trong vòng 20 phút.

+ Bước 9: Stop: giữ chất lỏng trong giếng sau khi nhuộm. Thêm dung dịch Stop 50 ul vào mỗi giếng.

+ Bước 10: Đo OD: Đọc O.D. độ hấp thụ ở bước sóng 450nm trong máy đọc vi bản ngay lập tức.

2.2.5.4. Cách tính kết quả

+ Mở phần mềm “Curve Expert 1.4”.

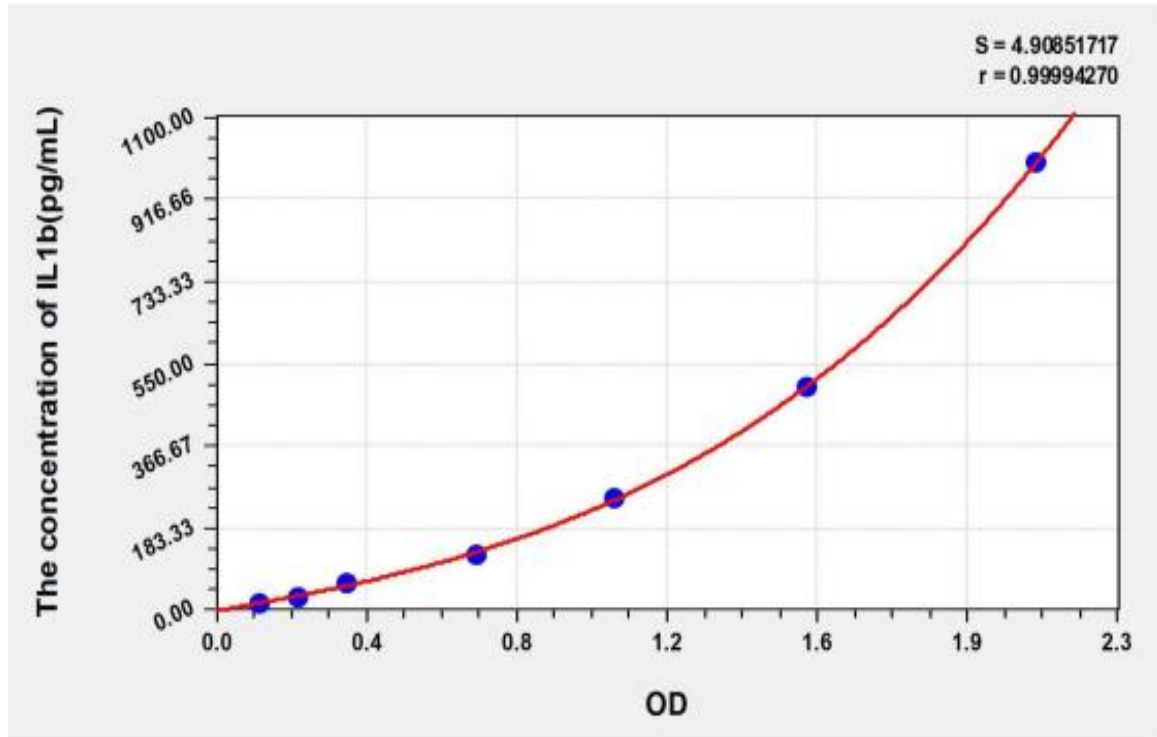
+ Điền giá trị OD trung bình của từng ống chuẩn vào trục Y, nồng độ ống đo vào trục X.

+ Bấm vào lệnh “Run CurveFinder” hoặc Ctrl+F để mở hộp thoại Curve Expert.

+ Bấm “All On” để chọn tất cả dạng phương trình biểu đồ, sau đó bấm “OK”.

+ Nhấp chuột phải vào hộp thoại tự động hiện lên, bấm vào “Information” để lấy phương trình đường cong chuẩn phù hợp.

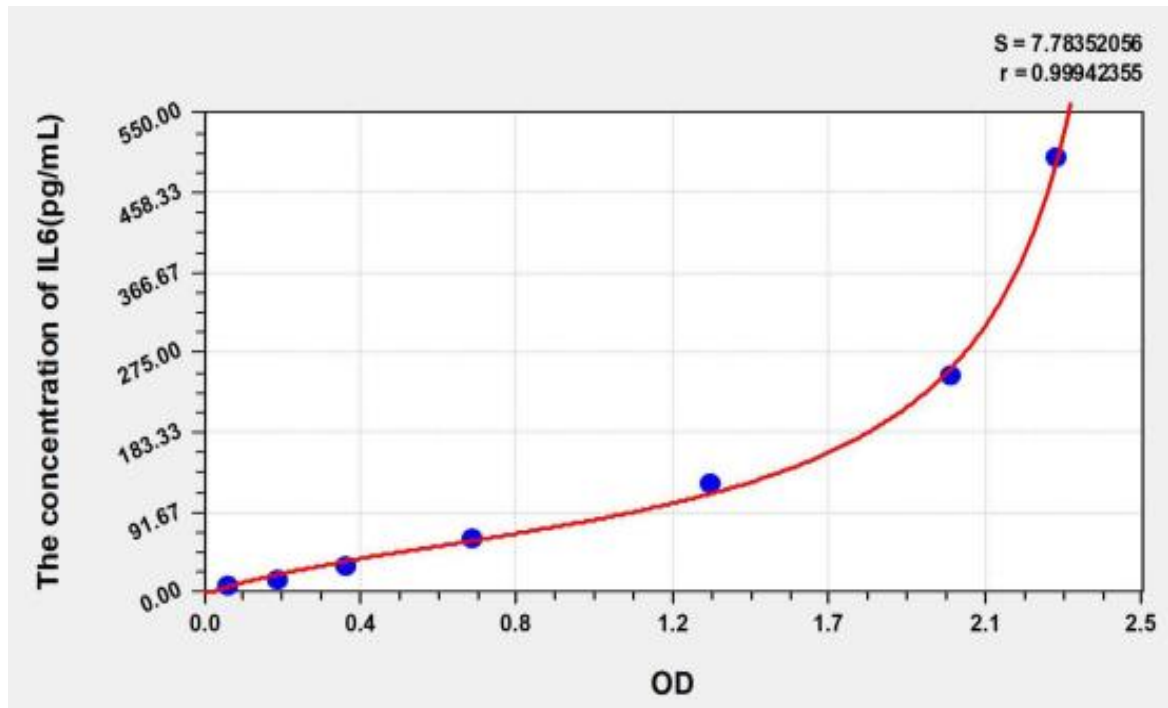
+ Nhấn “Copy” để sao chép công thức, sau đó dán công thức vào Excel.



Hình 2.8. Giá trị đường chuẩn của IL-1 β

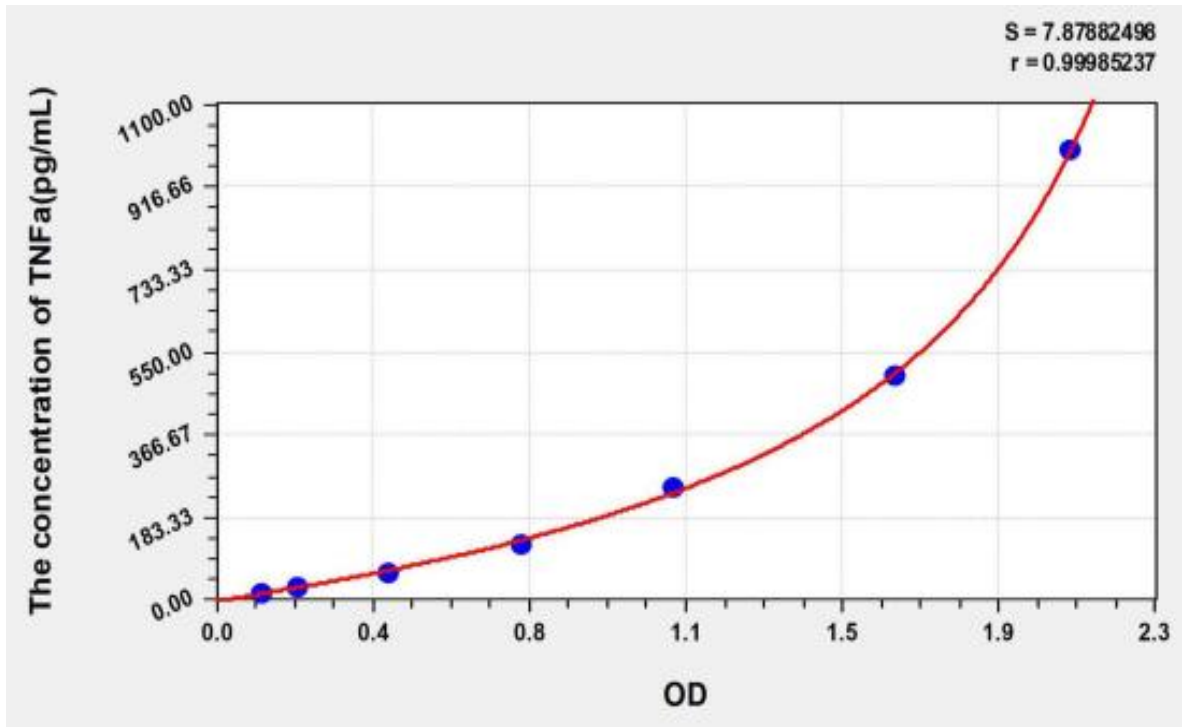
Mẫu chuẩn (pg/mL)	Giá trị OD đo được	Giá trị tham chiếu của hãng
1000	2,207	2,125
500	1,613	1,531
250	1,115	1,033
125	0,757	0,675
62,5	0,421	0,339
31,25	0,297	0,215
15,63	0,195	0,113
0	0,082	0,000

Mẫu chuẩn (pg/mL)	Giá trị OD đo được	Giá trị tham chiếu của hãng
500	2,328	2,26
250	2,045	1,977
125	1,412	1,344
62,5	0,78	0,712
31,25	0,444	0,376
15,63	0,262	0,194
7,82	0,132	0,064
0	0,068	0,000



Hình 2.9. Giá trị đường chuẩn của IL-6

Mẫu chuẩn (pg/mL)	Giá trị OD đo được	Giá trị tham chiếu của hãng
1000	2,214	2,086
500	1,784	1,656
250	1,243	1,115
125	0,872	0,744
62,5	0,546	0,418
31,25	0,325	0,197
15,63	0,24	0,112
0	0,128	0,000



Hình 2.10. Giá trị đường chuẩn của TNF- α

2.2.6. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.6.1. Các bước nghiên cứu cho mục tiêu 1

Bước 1. Sàng lọc chọn đối tượng thỏa mãn nghiên cứu và ký đồng thuận đồng ý tham gia nghiên cứu: Tất cả các sản phụ mang song thai 14 tuần, đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được thăm khám để loại trừ các tiêu chuẩn loại trừ, sau đó bệnh nhân ký đồng thuận đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bước 2. Đo chiều dài CTC và góc CTC và đánh giá hình ảnh học CTC: Sản phụ thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được tiến hành đo chiều dài CTC và góc CTC, đánh giá hình ảnh lỗ trong CTC trên siêu âm.

Bước 3. Theo dõi:

Tất cả các sản phụ được theo dõi dọc từ 14 đến 24 tuần thai, với đánh giá định kỳ mỗi 2 tuần. Nội dung theo dõi bao gồm:

- Đánh giá lâm sàng và yếu tố nguy cơ: Khai thác triệu chứng cơ năng (đau bụng, ra máu âm đạo, ra dịch âm đạo), ghi nhận thời điểm xuất hiện, tần suất, mức độ và diễn tiến triệu chứng qua từng lần khám. Trường hợp nghi ngờ con co tử cung được đánh giá thêm bằng theo dõi lâm sàng và/hoặc monitoring nếu cần. Hướng dẫn bệnh nhân phát hiện các dấu hiệu bất thường để đi khám ngay.

- Đánh giá chế độ sinh hoạt: Các trường hợp có thói quen sinh hoạt không phù hợp (thiếu ngủ, căng thẳng kéo dài, quan hệ tình dục khi có nguy cơ cao) được tư vấn điều chỉnh nhằm giảm kích thích cơ học lên cổ tử cung.

- Đánh giá mức độ lao động: Trường hợp sản phụ có hoạt động thể lực quá mức (lao động nặng, đứng lâu, ≥ 4 giờ/ngày hoặc làm việc trong môi trường áp lực cao) được tư vấn giảm cường độ lao động, tăng thời gian nghỉ ngơi và hạn chế các hoạt động gắng sức.

- Đánh giá mức độ tăng cân trong thai kỳ: Nếu tăng cân không đủ cần tư vấn chế độ dinh dưỡng, tăng năng lượng và theo dõi sát hơn. Nếu tăng cân quá mức cần tư vấn điều chỉnh chế độ ăn và hoạt động thể lực phù hợp, khám phát hiện các dấu hiệu bất thường như tiểu đường thai kỳ.

- Đánh giá sự xuất hiện các bệnh lý nội khoa, sản khoa trong quá trình theo dõi.

- Đánh giá hình thái cổ tử cung: Siêu âm đầu dò âm đạo định kỳ để đo chiều dài CTC, góc CTC và ghi nhận hình ảnh lỗ trong (I, Y, V, U). Trường hợp phát hiện bất thường như CTC ngắn hoặc funneling sẽ được theo dõi sát hơn và nhập viện theo dõi và điều trị theo phác đồ của Bộ Y tế.

- Xử trí các trường hợp nguy cơ sinh non: Các sản phụ có nguy cơ sinh non cao (CTC ngắn, có funneling, tiền sử sinh non hoặc xuất hiện triệu chứng dọa sinh non) được xử trí theo khuyến cáo hiện hành của Bộ Y tế, bao gồm: [79]

- Nghỉ ngơi, hạn chế lao động nặng.
- Sử dụng progesterone đặt âm đạo.
- Cân nhắc khâu vòng CTC khi có chỉ định.
- Nhập viện theo dõi và điều trị khi có dấu hiệu dọa sinh non (con co tử cung, thay đổi CTC tiến triển).

- Xử trí các bệnh lý trong thai kỳ: Các bệnh lý sản khoa và nội khoa phát sinh (tăng huyết áp thai kỳ, đái tháo đường thai kỳ, nhiễm trùng,...) được hội chẩn các chuyên khoa liên quan, quản lý và điều trị theo phác đồ của Bộ Y tế [79]. Những trường hợp cần thiết sẽ được nhập viện để theo dõi và điều trị nội trú.

- Ghi nhận kết cục thai kỳ: Tất cả các sản phụ được theo dõi đến khi kết thúc thai kỳ, ghi nhận tuổi thai lúc sinh, phương pháp sinh và các biến chứng liên quan.

Bước 4. Kết thúc theo dõi: Sản phụ kết thúc theo dõi khi chuyển dạ sinh nếu sinh non tháng hoặc đến thời điểm đủ tháng và hoàn tất hồ sơ nghiên cứu.

Bước 5. Đánh giá quản lý số liệu và phân tích: Đánh giá các yếu tố dọa sinh non, sinh non, các biện pháp xử trí dọa sinh non, sinh non và phân tích.

2.2.6.2. Các bước nghiên cứu cho mục tiêu 2

Bước 1: Sàng lọc chọn đối tượng thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu

- Tất cả các thai phụ song thai tuổi thai từ 16 tuần, đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được khám để loại trừ các tiêu chuẩn loại trừ.

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn sẽ được mời tham gia nghiên cứu, ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Bảo quản mẫu máu 1 và gửi mẫu luôn lên công ty cổ phần dịch vụ phân tích di truyền (Gene Solutions) theo quy trình nghiêm ngặt đã được ký trước, đảm bảo sự an toàn của mẫu. Quy trình vận chuyển đã được thống nhất.

- Chuyển mẫu máu số 2 đến labo trung tâm Trường Đại học Y Dược Hải Phòng phân tích.

Bước 2: Phân tích mRNAs tại bộ phận Lab Công ty Gene Solutions

- Ly tâm tách lấy mẫu huyết tương từ mẫu máu của đối tượng nghiên cứu.

- Tách chiết lấy acid nucleic tự do từ mẫu huyết tương để định lượng phát hiện trong các acid nucleic tự do trong tế bào sự hiện diện của tổ hợp các dấu ấn sinh học acid nucleic bao gồm miRNA-let-7g, PSME2, APOA1, APOA4, NAMPT.

Bước 3: Phân tích các yếu tố tiền viêm tại Lab Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

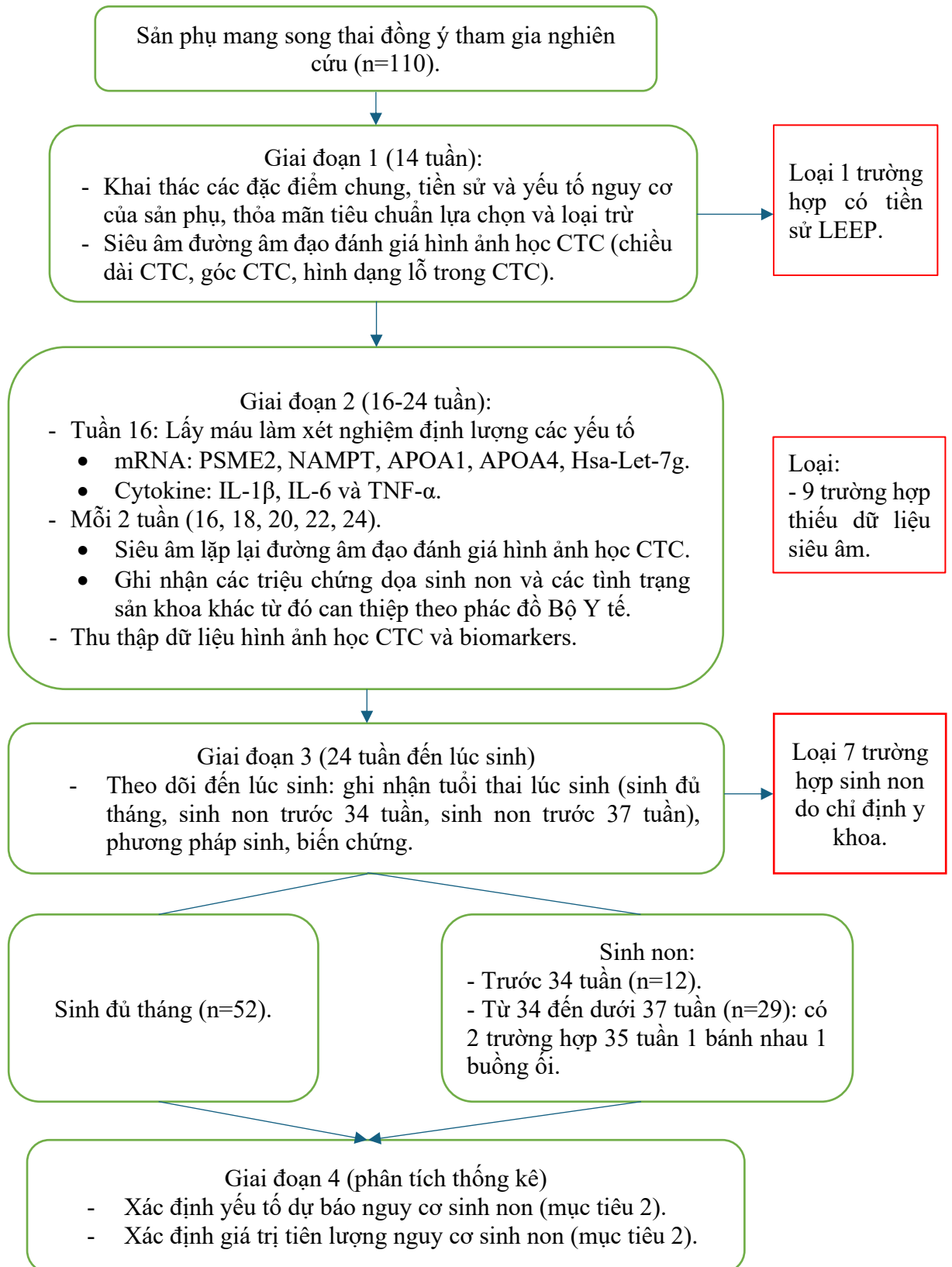
- Tại Labo trung tâm Trường Đại học Y Dược Hải Phòng định lượng nồng độ các yếu tố tiền viêm IL-1 β , IL-6, TNF- α bằng phương pháp miễn dịch Sandwich.

- Gửi kết quả lại cho Khoa Sản Bệnh viện trường Đại học Y Dược Hải Phòng.

Bước 4. Theo dõi hình ảnh học CTC trên siêu âm tại Khoa Sản Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng và kết cục của thai kỳ đến lúc sinh. Được thực hiện bởi 1 bác sĩ duy nhất có chứng chỉ của Fetal Medicine Foundation về đánh giá hình thái học cổ tử cung để hạn chế tối đa sai số do tiến hành đo.

Bước 5: Nhập số liệu và xử lý số liệu.

2.2.7. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu.

2.3. MÔ TẢ ĐỊNH NGHĨA, PHÂN LOẠI CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

2.3.1. Định nghĩa và phân loại các biến số nghiên cứu

Bảng 2.1. Mô tả và định nghĩa các biến số chính của nghiên cứu

STT	Biến số	Phân loại	Giá trị / Đơn vị	Mô tả và định nghĩa
1	Tuổi mẹ	Liên tục	Tuổi	Tuổi của sản phụ được tính theo năm dương lịch tại thời điểm tham gia nghiên cứu, dựa trên năm sinh ghi nhận trong hồ sơ bệnh án, sau đó được phân nhóm để phục vụ phân tích.
2	Nghề nghiệp	Định tính	8 nhóm	Nghề nghiệp chính của sản phụ tại thời điểm tham gia nghiên cứu, được khai thác qua phỏng vấn và phân loại thành: cán bộ/nhân viên, công nhân, nông dân, buôn bán, nội trợ, học sinh–sinh viên, thất nghiệp, nghề khác.
3	Địa dư (nơi cư trú)	Nhị phân	- Thành thị - Nông thôn	Nơi cư trú hiện tại của sản phụ tại thời điểm nghiên cứu, xác định theo địa chỉ hành chính ghi nhận trong hồ sơ bệnh án.
4	Dân tộc	Nhị phân	- Kinh - Dân tộc thiểu số	Dân tộc của sản phụ được ghi nhận theo thông tin hành chính y tế.
5	Số lần sinh con	Định tính	0; 1; 2; 3; ≥ 4	Tổng số lần sinh con đủ tuổi sống của sản phụ trước thời điểm nghiên cứu, không bao gồm sảy thai hoặc thai lưu.
6	Số lần sảy thai	Định tính thứ bậc	0; 1; 2; ≥ 3	Tổng số lần sảy thai hoặc thai lưu trước 22 tuần tuổi thai trong tiền sử sản khoa của sản phụ.
7	Tuần thai sảy thai to	Liên tục	Tuần	Tuổi thai tại thời điểm xảy ra sảy thai muộn, được xác định dựa trên hồ sơ y tế hoặc khai thác tiền sử sản khoa.
8	Tình trạng mẹ và thai lúc 14 tuần	Nhị phân	Khỏe mạnh / Có bệnh lý	Tình trạng sức khỏe của mẹ và thai tại thời điểm thai 14 tuần, đánh giá dựa trên thăm khám lâm sàng và hồ sơ bệnh án.

STT	Biến số	Phân loại	Giá trị / Đơn vị	Mô tả và định nghĩa
9	Tuổi thai	Liên tục	Tuần	Tuổi thai được tính theo ngày đầu kỳ kinh cuối đối với chu kỳ đều hoặc theo dự kiến sinh của siêu âm ba tháng đầu nếu kinh không đều hoặc không nhớ ngày kinh cuối.
10	Loại thai	Định tính	Tự nhiên IUI IVF	Phương pháp thụ thai của sản phụ, ghi nhận theo hồ sơ điều trị và tiền sử sinh sản.
11	BMI	Định lượng	kg/m ²	Chỉ số khối cơ thể được tính bằng cân nặng trước thai kỳ (kg) chia cho bình phương chiều cao (m ²) phân loại theo tiêu chuẩn WHO 2000 cho người châu Á.
12	Chế độ lao động	Nhị phân	Có / Không	Được coi là có khi sản phụ lao động nặng hoặc tập luyện thể lực ≥ 4 giờ mỗi tuần ngược lại là không.
13	Tuần thai kết thúc thai kỳ	Liên tục	Tuần	Tuổi thai tại thời điểm kết thúc thai kỳ, xác định theo hồ sơ sinh và bệnh án sản khoa.
14	Lý do kết thúc thai kỳ	Định tính		Nguyên nhân dẫn đến kết thúc thai kỳ, bao gồm chuyển dạ tự nhiên hoặc chỉ định y khoa từ mẹ hay thai.
15	Phương pháp kết thúc thai kỳ	Định tính	- Để thường - Mô lấy thai - Khởi phát chuyển dạ	Phương pháp sinh được áp dụng khi kết thúc thai kỳ, ghi nhận theo hồ sơ bệnh án.
16	Phương pháp điều trị	Định tính		Các biện pháp điều trị trong thai kỳ như thuốc cắt cơn co, giảm co, nội tiết và điều trị nguyên nhân nếu có.

STT	Biến số	Phân loại	Giá trị / Đơn vị	Mô tả và định nghĩa
17	Thời gian điều trị	Liên tục	Ngày	Thời gian điều trị tính từ khi bắt đầu can thiệp đến khi kết thúc điều trị, ghi nhận theo hồ sơ bệnh án.
18	Chiều dài CTC	Định lượng	mm	Mỗi bệnh nhân được siêu âm đo chiều dài CTC mỗi 2 tuần 1 lần tại thời điểm khám, bởi một bác sĩ siêu âm Sản Phụ khoa được chứng nhận bởi Hiệp hội Y khoa Thai nhi (FMF). Kỹ thuật đo chiều dài CTC qua đường âm đạo.
19	Góc CTC	Định lượng	Độ	Mỗi bệnh nhân được siêu âm đo chiều dài CTC mỗi 2 tuần 1 lần tại thời điểm khám, bởi một bác sĩ siêu âm Sản Phụ khoa được chứng nhận bởi Hiệp hội Y khoa Thai nhi (FMF). Kỹ thuật đo góc CTC qua đường âm đạo.
20	Hình ảnh lỗ trong CTC	Định tính	I, Y, V, U	Hình ảnh lỗ trong CTC là hình ảnh tạo bởi tiếp tuyến mặt trước và mặt sau tử cung gặp nhau ở kênh CTC. Đánh giá cùng với chiều dài và góc cổ tử cung. Phân loại bốn dạng I, Y, V, U theo cách phân loại funneling dựa trên hình dạng lỗ trong cổ tử cung thường dùng trong siêu âm sản khoa; một số tài liệu quốc tế sử dụng ký hiệu T thay cho I.
21	Nồng độ yếu tố tiền viêm IL-1 β , IL-6 và TNF- α	Định lượng	pg/ml	Xét nghiệm nhằm phát hiện kháng nguyên IL-1 β , IL-6 và TNF- α trong mẫu huyết thanh bệnh nhân bằng phương pháp miễn dịch Sandwich trên máy xét nghiệm ELISA.
22	Nồng độ mRNA PSME2,	Định lượng	copies/ μ L	Sử dụng phương pháp Droplet Digital PCR qua quá trình tạo vi giọt trên máy QX AutoDG Droplet Generator và đọc

STT	Biến số	Phân loại	Giá trị / Đơn vị	Mô tả và định nghĩa
	NAMPT, APOA1, APOA4, Hsa-let-7g			kết quả trên máy xét nghiệm QX 600 Droplet Reader.

2.3.2. Các tiêu chuẩn chẩn đoán và điều trị sử dụng trong nghiên cứu

2.3.2.1. Cổ tử cung yếu

**Tiêu chuẩn chẩn đoán:*

- Chẩn đoán cổ tử cung yếu (hay còn gọi là hở eo tử cung) thường được xác định thông qua ba biểu hiện chính: tiền sử bệnh lý, thăm khám lâm sàng và siêu âm [80, 81]:

+ Dựa trên tiền sử: Đây là cách chẩn đoán phổ biến nhất, dựa trên việc bệnh nhân có tiền sử ít nhất một đến ba lần sảy thai hoặc sinh non không có triệu chứng đau bụng ở quý hai (thường trước 24 tuần) mà không kèm theo các dấu hiệu chuyển dạ, bong nhau thai hoặc nhiễm trùng.

+ Dựa trên khám lâm sàng: Chẩn đoán được thực hiện khi phát hiện tình trạng giãn mở cổ tử cung không đau (thường từ 1 cm đến 4 cm) trong quý hai hoặc đầu quý ba mà không có cơn co tử cung. Lúc này, màng thai có thể đã lộ ra ở cổ tử cung hoặc trong âm đạo.

+ Dựa trên siêu âm: Phương pháp này áp dụng cho phụ nữ có tiền sử sinh non hoặc sảy thai muộn, khi siêu âm đầu dò âm đạo định kỳ (thường từ tuần 16 đến 24) phát hiện chiều dài cổ tử cung ngắn ≤ 25 mm. Các dấu hiệu hỗ trợ trên siêu âm có thể bao gồm hình ảnh túi ối lồi vào kênh cổ tử cung (funneling).

- Cần lưu ý rằng các triệu chứng của tình trạng này thường rất nhẹ và không điển hình, như đau tức vùng chậu, đau lưng, tăng tiết dịch âm đạo hoặc ra máu thâm giọt. Ngoài ra, các xét nghiệm cũ thực hiện khi không mang thai (như chụp buồng tử cung vòi trứng hay dùng que nong cổ tử cung) hiện không còn được khuyến cáo do chưa được xác thực về mặt khoa học [81].

****Điều trị:***

- Điều trị cổ tử cung yếu tập trung vào việc ngăn ngừa tình trạng sảy thai to hoặc sinh non, chủ yếu thông qua can thiệp ngoại khoa (khâu vòng cổ tử cung) và sử dụng thuốc (progesterone) [80, 81].

- Khâu vòng cổ tử cung: Đây là phương pháp sử dụng chỉ không tiêu để khâu xung quanh cổ tử cung nhằm tăng cường sức chống đỡ cơ học và ngăn ngừa sự giãn nở sớm. Các chỉ định bao gồm:

+ Dựa vào tiền sử: Thường thực hiện ở tuần 12–14 của thai kỳ cho những phụ nữ có tiền sử ít nhất một lần sảy thai to hoặc sinh non ở quý hai liên quan đến mở cổ tử cung không kèm theo đau bụng.

+ Dựa vào siêu âm: Thực hiện khi siêu âm phát hiện chiều dài cổ tử cung ngắn (≤ 25 mm) trước tuần 24 ở phụ nữ có tiền sử sinh non.

- Mặc dù cùng áp dụng ngưỡng chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm để chỉ định, progesterone đặt âm đạo và khâu vòng cổ tử cung không phải là hai can thiệp tương đương; do chỉ định khâu vòng cổ tử cung ở song thai còn nhiều tranh cãi trong y văn, ngưỡng ≤ 25 mm được áp dụng thống nhất như tiêu chuẩn sàng lọc chung, còn quyết định can thiệp cụ thể (progesterone hay khâu vòng) do bác sĩ điều trị cân nhắc dựa trên bệnh cảnh lâm sàng cụ thể của từng sản phụ.

+ Khâu cấp cứu: Thực hiện khi cổ tử cung đã có dấu hiệu mở từ 1 cm đến 3 cm trong quý hai nhưng chưa có dấu hiệu chuyển dạ hoặc nhiễm trùng.

- Sử dụng Progesterone: Progesterone đường âm đạo được chứng minh là làm giảm nguy cơ sinh non trong các trường hợp sau:

+ Phụ nữ mang đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn tình cờ phát hiện qua siêu âm.

+ Dùng như một phương pháp thay thế hoặc hỗ trợ cho khâu vòng ở bệnh nhân có tiền sử sinh non.

2.3.3. Dọa sinh non

****Tiêu chuẩn chẩn đoán [82]:***

- *Cơ năng:* Có thể ra ít máu hay dịch nhầy hồng qua âm đạo. Đau bụng nhẹ từng cơn, khoảng cách giữa các cơn đau dài (1 cơn đau /1h).

- *Thực thể*: Tử cung có con co: xác định bằng đặt tay lên thành bụng có thể đo được độ dài của cơn và khoảng cách của cơn co, cơn co ngắn và > 1 h mới có 1 cơn co.

- *Thăm âm đạo*:

+ Nên hạn chế, chỉ 1 người khám và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.
+ CTC có thể hé lỗ ngoài hoặc vẫn khép kín.
+ Âm đạo có thể có dịch nhầy hồng hoặc nhiều khí hư (nếu đang có viêm nhiễm đường sinh dục dưới).

- *Cận lâm sàng*: Các xét nghiệm có thể gợi ý nguyên nhân gây dọa sinh non.

+ Phiến đồ âm đạo hoặc cấy dịch âm đạo để đánh giá và xác định tình trạng viêm nhiễm.

+ Siêu âm: xác định yếu tố nguy cơ hoặc nguyên nhân gây sinh non như rau bong non, tử cung bất thường (dị dạng, u xơ...), ối bất thường vv...

+ Monitoring sản khoa: theo dõi cơn co tử cung và tìm thai trên giấy ghi ít nhất 3h để đánh giá tần số xuất hiện cơn co từ đó tiên lượng nguy cơ đẻ non.

- Chẩn đoán xác định: Dựa vào các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng.

+ Lâm sàng: Cơn co tử cung ngắn, thưa >1 h mới có 1 cơn co. Có thể ra ít nhầy hồng qua âm đạo hoặc nhiều khí hư của viêm nhiễm đường sinh dục dưới.

+ Cận lâm sàng: Siêu âm: có thể xác định được các yếu tố nguy cơ gây dọa sinh non (tử cung bất thường, lỗ trong CTC mở, ối bất thường...). Monitoring sản khoa: ghi lại tần số cơn co tử cung trên 1 h mới xuất hiện 1 cơn co.

***Điều trị [79]:**

- Hướng dẫn nằm nghỉ ngơi.

- Thuốc cắt cơn co tử cung:

+ Nifedipine: Liều tấn công 20mg uống mỗi 4-8 giờ cho đến khi hết cơn co hoặc đủ 48 giờ.

+ Salbutamol truyền tĩnh mạch: Pha 5mg vào 500ml dung dịch glucose 5%, điều chỉnh liều cẩn thận vì có nhiều tác dụng phụ cho mẹ và thai.

+ Atosiban: Tiêm tĩnh mạch chậm liều tấn công, sau đó duy trì trong vòng 48 giờ (tổng liều tối đa 330mg).

- Progesteron: Có thể dùng Dydrogesterone 10mg (2 viên/ngày) hoặc đặt âm đạo Progesterone 200mg/ngày khi không có viêm nhiễm hay ra máu.

- Progesterone đặt âm đạo và Dydrogesterone đường uống là hai lựa chọn không tương đương về mức độ bằng chứng dự phòng sinh non theo y văn hiện hành; progesterone đặt âm đạo có bằng chứng dự phòng sinh non rõ ràng hơn và được ưu tiên áp dụng khi không có viêm nhiễm hay ra máu, trong khi Dydrogesterone đường uống là lựa chọn thay thế.

- Liệu pháp Corticoid (Hỗ trợ trưởng thành phổi):

+ Chỉ định: Áp dụng cho thai nhi từ 28 đến 34 tuần tuổi.

+ Liều dùng: Betamethasone 12mg tiêm bắp 2 lần (cách nhau 24 giờ) hoặc Dexamethasone 6mg tiêm bắp 4 lần (cách nhau 12 giờ). Nếu sau 7 ngày chưa sinh và vẫn còn nguy cơ, có thể nhắc lại một đợt.

- Magnesi sulfat (Bảo vệ thần kinh thai nhi):

+ Chỉ định: Cho sản phụ có nguy cơ sinh non trước 32 tuần để phòng ngừa bại não cho trẻ.

+ Lưu ý: Chỉ dùng nếu dự đoán sẽ sinh trong vòng 24 giờ tới và phải theo dõi sát phản xạ gân xương, nhịp thở và lượng nước tiểu của mẹ.

2.3.4. Sinh non

****Tiêu chuẩn chẩn đoán [82]***

Những tiêu chuẩn sau đây được dùng để chẩn đoán chuyển dạ sinh non:

- Triệu chứng cơ năng: đau bụng là dấu hiệu chính, có thể kèm theo ra máu âm đạo hoặc vỡ ối.

- Triệu chứng thực thể:

+ Có ≥ 2 cơn co tử cung trong 10 phút trên lâm sàng hoặc monitor.

+ CTC mở ≥ 2 cm hoặc xoá ít nhất 80%.

+ Có sự thành lập đầu ối hoặc vỡ ối.

****Điều trị***

- Khi sản phụ có các cơn co tử cung đều đặn (ít nhất 4 lần/30 phút) và cổ tử cung có sự thay đổi rõ rệt, cuộc đẻ cần được quản lý để giảm thiểu chấn thương cho trẻ.

- Thông báo ngay cho bác sĩ nhi khoa, chuẩn bị đầy đủ phương tiện hồi sức và đơn vị chăm sóc sơ sinh thiếu tháng.

- Trưởng thành phổi khi có chỉ định.

***Dự phòng sinh non**

- Quản lý và khám thai định kỳ

+ Tuân thủ lịch khám thai: Thai phụ cần được hướng dẫn khám thai định kỳ theo đúng lịch hẹn của nhân viên y tế để theo dõi sát quá trình phát triển của thai nhi và sức khỏe của mẹ.

+ Phát hiện sớm các yếu tố nguy cơ: Qua các lần thăm khám, bác sĩ sẽ xác định các nhóm nguy cơ như thai phụ quá trẻ (dưới 16 tuổi) hoặc lớn tuổi (trên 35 tuổi), người có tiền sử đẻ non, hoặc có các bất thường về giải phẫu tử cung.

- Xử trí sớm các yếu tố nguy cơ từ mẹ

+ Điều trị viêm nhiễm: Cần điều trị sớm các tình trạng viêm nhiễm âm đạo, viêm đường tiết niệu hoặc viêm nha chu.

+ Kiểm soát cổ tử cung ngắn: Nếu cổ tử cung ≤ 25 mm:

- Sử dụng thuốc Progesterone (đặt âm đạo) theo chỉ định cho đến khi thai được 34 tuần.
- Cần thực hiện thủ thuật khâu vòng cổ tử cung.

+ Tiền sử sản khoa: Tìm nguyên nhân và có kế hoạch điều trị cụ thể nếu thai phụ đã từng có tiền sử đẻ non hoặc bản thân người mẹ trước đây cũng sinh non.

- Cải thiện lối sống và dinh dưỡng

+ Chế độ dinh dưỡng: Đảm bảo dinh dưỡng đầy đủ, hợp lý để tránh tình trạng thai phụ quá gầy (dưới 40kg) hoặc béo phì, giúp thai nhi phát triển tốt.

+ Chế độ nghỉ ngơi: Thực hiện chế độ làm việc và nghỉ ngơi hợp lý, tránh các hoạt động gắng sức hoặc lao động nặng nhọc, đặc biệt là trong những tháng cuối.

+ Tránh các chất độc hại: Không hút thuốc lá, uống rượu hoặc sử dụng các chất gây nghiện có hại cho thai kỳ.

- Theo dõi và xử trí các bất thường khác

+ Chảy máu âm đạo: Thai phụ cần được theo dõi và xử trí tốt các tình trạng ra máu âm đạo trong suốt thai kỳ vì đây có thể là dấu hiệu cảnh báo sinh non.

+ Phát hiện nguy cơ từ thai nhi: Theo dõi và xử trí sớm các yếu tố như thai chậm tăng trưởng trong tử cung hoặc các bất thường về ối (đa ối, thiếu ối).

+ Liệu pháp Corticoid: Trong các trường hợp dọa đẻ non từ tuần 24 đến 34, việc sử dụng Corticoid giúp hỗ trợ phổi thai nhi trưởng thành sớm, giảm biến chứng nếu trẻ sinh non khi có chỉ định.

2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu được nhập, xử lý và phân tích bằng chương trình SPSS 20.0 và Excel.

- Biến số định tính được tính tần suất (n) và tỷ lệ (%).
- Biến số định lượng được tính: trung bình ($\bar{X}$), độ lệch chuẩn (SD), trung vị và khoảng tứ phân vị.
- So sánh sự khác biệt giữa các nhóm bằng test Chi-Square, hoặc kiểm định Fisher's exact với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$.
- Sử dụng T test student để so sánh sự khác biệt giữa 2 trung bình khi biến số phân phối chuẩn, và kiểm định Mann-Whitney để so sánh sự khác nhau giữa giá trị trung vị của 2 nhóm độc lập trong trường hợp phân phối không chuẩn.
- Sử dụng Repeated measure Anova với hiệu chỉnh Greenhouse–Geisser để đánh giá sự thay đổi của chiều dài và góc CTC theo các thời điểm đo khác nhau.
- Phân tích tương quan, tính hệ số tương quan r, đánh giá mối quan hệ giữa số đo góc CTC, chiều dài CTC với tuổi thai lúc đo, và quan hệ giữa số đo góc CTC và chiều dài CTC tại thời điểm đo.
- Mô hình hỗn hợp tuyến tính (Linear mixed model) được sử dụng để đánh giá sự thay đổi về hình thái CTC (số đo góc và chiều dài CTC) theo các thời điểm với kết cục sinh non ở từng sản phụ. Mô hình sử dụng hệ số chặn ngẫu nhiên theo từng sản phụ (random intercept per subject) để tính đến sự tương quan giữa các lần đo lặp lại trên cùng một đối tượng.
- Mô hình hồi quy nhị phân đa biến được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa số đo góc và chiều dài CTC với kết cục sinh non, các biến được đưa vào mô hình đa biến là các biến có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến (sự khác biệt trung bình và tỷ lệ dựa trên kết cục sinh non).
- Mô hình GEE (Generalized Estimating Equations) được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa sự thay đổi hình thái CTC (số đo góc và chiều dài CTC) với kết cục sinh non ở đối tượng nghiên cứu. Mô hình sử dụng cấu trúc tương quan (exchangeable working correlation) và sai số (robust standard error) để hiệu chỉnh cho sự tương quan giữa các lần đo lặp lại trên cùng một sản phụ.
- Tính toán OR (95%CI) để xác định mối liên quan giữa biến độc lập và biến phụ thuộc. Phép kiểm định có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

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 thông qua với QĐ số H2023/461.

Nghiên cứu được sự đồng ý của hội đồng khoa học Bệnh viện Trường Đại học Y Hải Phòng số 192/QĐ-BVHP và hội đồng khoa học Trường Đại học Y Dược Hải Phòng với QĐ 314/ QĐ-YDHP.

Tất cả các sản phụ tham gia nghiên cứu đều được tiến hành theo một quy trình chung: Khám sàng lọc, giải thích về phương pháp điều trị. Đề tài được thực hiện theo đúng đề cương nghiên cứu do Trường Đại học Y-Dược Huế thông qua. Toàn bộ chi phí thăm khám, siêu âm và xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu được nhóm nghiên cứu chi trả và có trả kết quả cho bệnh nhân.

Toàn bộ thông tin của đối tượng được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

Thai phụ được cung cấp phiếu đồng thuận và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận được từ mẫu gồm 93 sản phụ mang song thai thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn, được theo dõi dọc định kỳ từ tuần 14 đến hết tuần 24 tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng. Nghiên cứu tập trung phân tích sự thay đổi động học của các thông số hình ảnh học cổ tử cung qua siêu âm đường âm đạo bao gồm chiều dài CTC, góc CTC và hình thái lỗ trong CTC. Đồng thời, các yếu tố dự báo sinh học mức độ phân tử như nồng độ các RNA (PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4, Hsa-let-7g) và các cytokine tiền viêm (IL-1 β , IL-6, TNF- α) cũng được khảo sát tại mốc 16 tuần để đánh giá giá trị tiên lượng. Các kết cục chính được theo dõi và phân tích là tình trạng sinh non trước 34 tuần và sinh non trước 37 tuần, từ đó khảo sát một số yếu tố dự báo sinh non nhằm tối ưu hóa việc quản lý thai kỳ song thai.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=93)

Đặc điểm	Số lượng (%)
Tuổi (năm) (Trung bình$\pm$DLC)	32,1 $\pm$ 4,6 (Lớn nhất-nhỏ nhất: 18-47)
BMI (Trung bình$\pm$DLC)	21,1 $\pm$ 2,2 (Lớn nhất-nhỏ nhất: 16,8-29,4)
Tiền sử sản khoa	
Con so	57 (61,3)
Con rạ	36 (38,7)
Tiền sử đẻ non	(0/93)
Tiền sử bệnh phụ khoa	
Khoẻ mạnh	85 (91,4)
U xơ/Polyp/PCOS	8 (8,6)
Loại thai lần này	
Tự nhiên	26 (28,0)
IVF, IUI	67 (72,0)

Đặc điểm	Số lượng (%)
Loại song thai	
1 rau 1 ối	2 (2,2)
1 rau 2 ối	12 (12,9)
2 rau 2 ối	79 (84,9)
Bệnh mắc trong thai kỳ này	
Khoẻ mạnh	67 (72,0)
Bệnh	26 (28,0)
Kết cục thai kỳ này	
Sinh non trước 34 tuần	12 (12,9)
Sinh non trước 37 tuần	41 (44,1)

Độ tuổi trung bình là $32,1 \pm 4,6$ tuổi và chỉ số BMI trung bình là $21,1 \pm 2,2$. Đa phần là thai kỳ hỗ trợ sinh sản.

3.2. THAY ĐỔI HÌNH THÁI CỔ TỬ CUNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC YẾU TỐ GENOMICS, TIỀN VIÊM Ở THAI PHỤ SONG THAI

3.2.1. Đặc điểm chiều dài CTC của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Đặc điểm chiều dài cổ tử cung theo tuổi thai (n=93)

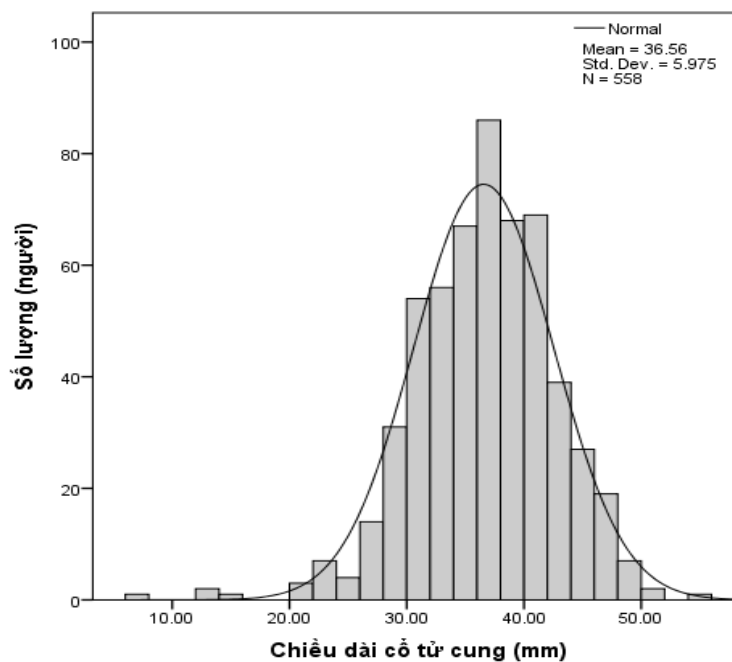
Tuổi thai	Nhỏ nhất (mm)	Lớn nhất (mm)	Trung bình (mm)	Độ lệch chuẩn (mm)
14 tuần	23,2	49,8	36,8	5,8
16 tuần	20,4	54,3	36,1	5,6
18 tuần	27,0	51,0	37,2	4,7
20 tuần	14,8	48,5	36,4	5,4
22 tuần	12,0	49,0	36,5	6,5
24 tuần	6,4	50,4	36,4	7,6
Trung bình (558 lượt siêu âm)	6,4	54,3	36,6	6,0

Chiều dài cổ tử cung trung bình trong khoảng 14–24 tuần thai tương đối ổn định, dao động từ 36,1 đến 37,2 mm, không có xu hướng giảm rõ rệt theo tuổi thai. Tuy nhiên, giá trị nhỏ nhất giảm dần theo tuổi thai, đặc biệt từ sau 20 tuần. Đồng thời, độ lệch chuẩn tăng dần theo tuổi thai.

Bảng 3.3. Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với chiều dài cổ tử cung theo tuổi thai (n=93)

Tuổi thai	Hệ số nhọn	Hệ số lệch
14 tuần	0,160	-0,607
16 tuần	0,091	0,843
18 tuần	0,237	0,119
20 tuần	-0,519	1,575
22 tuần	-0,833	1,607
24 tuần	-0,973	2,189
Trung bình (558 lượt siêu âm)	-0,527	1,730

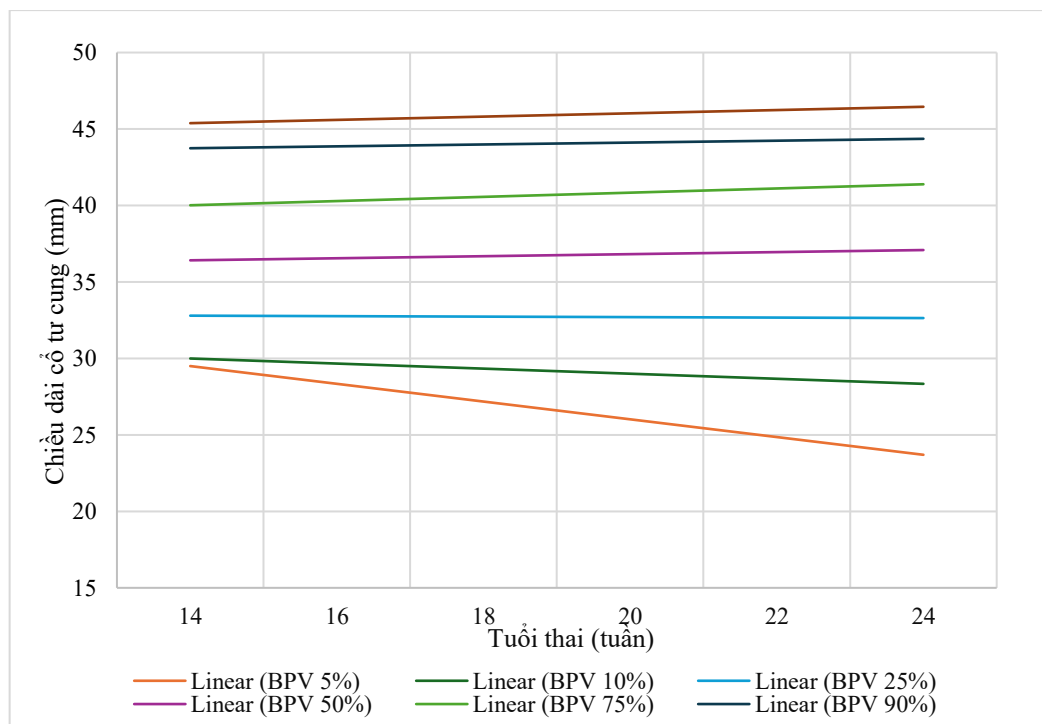
Khảo sát tính phân phối của chiều dài CTC trung bình từ tuổi thai 16 đến 24 tuần cho thấy hệ số nhọn nằm trong khoảng từ -1 đến +1, tuy nhiên hệ số lệch lớn hơn 1 (1,730), do vậy số đo chiều dài CTC ở các nhóm tuổi thai trong nghiên cứu này không tuân theo phân phối chuẩn.

**Biểu đồ 3.1. Biểu đồ phân phối chiều dài cổ tử cung của đối tượng nghiên cứu (558 lượt siêu âm)**

Chiều dài CTC trung bình qua các tuần tuổi thai là $36,6 \pm 6,0$ mm; giá trị nhỏ nhất và lớn nhất tương ứng là 6,4 và 54,3.

Bảng 3.4. Đặc điểm phân bố chiều dài cổ tử cung theo phân vị 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 tại các thời điểm đo (n=93)

Tuổi thai	Phân bố chiều dài CTC theo phân vị						
	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
14 tuần	28,5	29,9	32,1	36,6	41,1	45,2	46,3
16 tuần	27,6	28,3	32,7	36	39,6	42,9	44,9
18 tuần	29,2	30,6	34,1	37,5	40,2	43,5	45,7
20 tuần	28,1	29,7	32,5	36,2	39,9	43,3	45,2
22 tuần	22,6	29,4	32,7	37	41,4	43,9	46,4
24 tuần	23,6	27,1	32,2	37,2	42	45,5	47
Trung bình (558 lượt siêu âm)	27,5	29,5	32,8	36,9	40,5	44	46



Biểu đồ 3.2. Biểu đồ bách phân vị của số đo chiều dài cổ tử cung theo tuổi thai

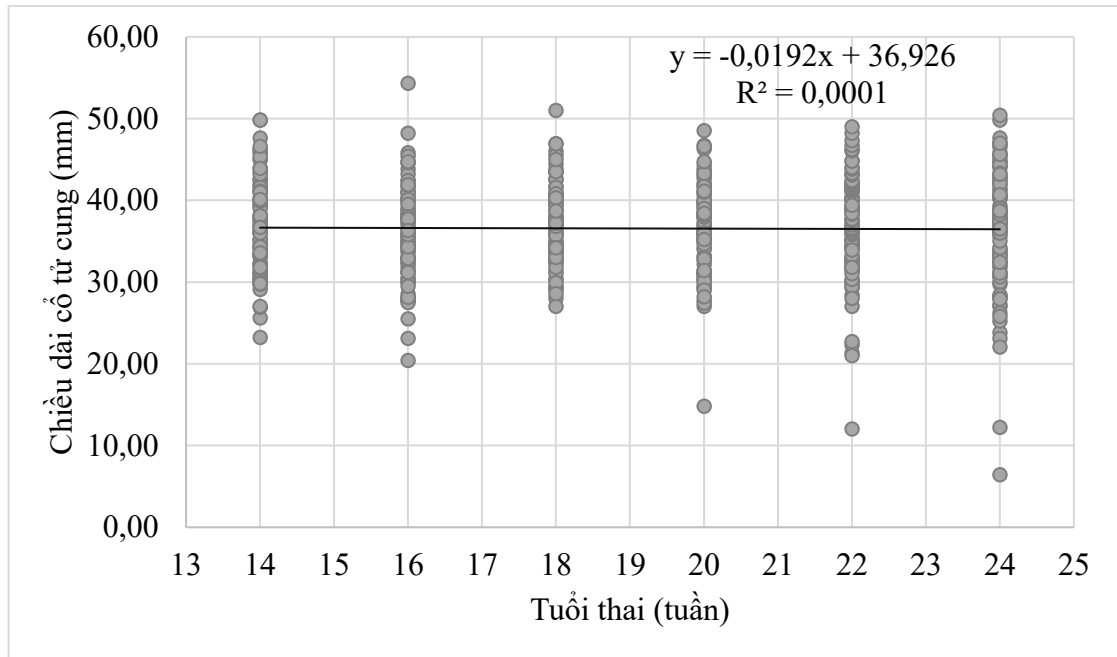
Phân bố chiều dài cổ tử cung theo các phân vị tại các thời điểm đo cho thấy trung vị dao động quanh 36–37 mm và tương đối ổn định từ 14 đến 24 tuần thai. Các phân vị thấp có xu hướng giảm dần theo tuổi thai, đặc biệt sau 20 tuần. Trong khi đó, các phân vị cao thay đổi không đáng kể.

Bảng 3.5. Sự thay đổi về chiều dài cổ tử cung theo các thời điểm đo

Tuổi thai (I)	Tuổi thai (J)	Thay đổi trung bình (J-I) $\pm$SE	p
14 tuần	16 tuần	0,752 $\pm$ 0,531	> 0,999
	18 tuần	-0,343 $\pm$ 0,665	> 0,999
	20 tuần	0,418 $\pm$ 0,742	> 0,999
	22 tuần	0,270 $\pm$ 0,797	> 0,999
	24 tuần	0,403 $\pm$ 0,972	> 0,999
16 tuần	18 tuần	-1,095 $\pm$ 0,506	0,496
	20 tuần	-0,334 $\pm$ 0,616	> 0,999
	22 tuần	-0,482 $\pm$ 0,719	> 0,999
	24 tuần	-0,349 $\pm$ 0,878	> 0,999
18 tuần	20 tuần	0,761 $\pm$ 0,451	> 0,999
	22 tuần	0,613 $\pm$ 0,644	> 0,999
	24 tuần	0,746 $\pm$ 0,797	> 0,999
20 tuần	22 tuần	0,418 $\pm$ 0,484	> 0,999
	24 tuần	0,133 $\pm$ 0,535	> 0,999
22 tuần	24 tuần	-0,133 $\pm$ 0,535	> 0,999
F = 0,619, p= 0,594*			

***Repeated measure Anova với hiệu chỉnh Greenhouse–Geisser.**

Sự thay đổi chiều dài CTC theo các thời điểm đo không có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa số đo chiều dài cổ tử cung theo tuổi thai

Tuổi thai và số đo chiều dài CTC có mối tương quan nghịch rất thấp ($r^2 = 0,0001$).

3.2.2. Đặc điểm góc cổ tử cung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.6. Đặc điểm số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai (n=93).

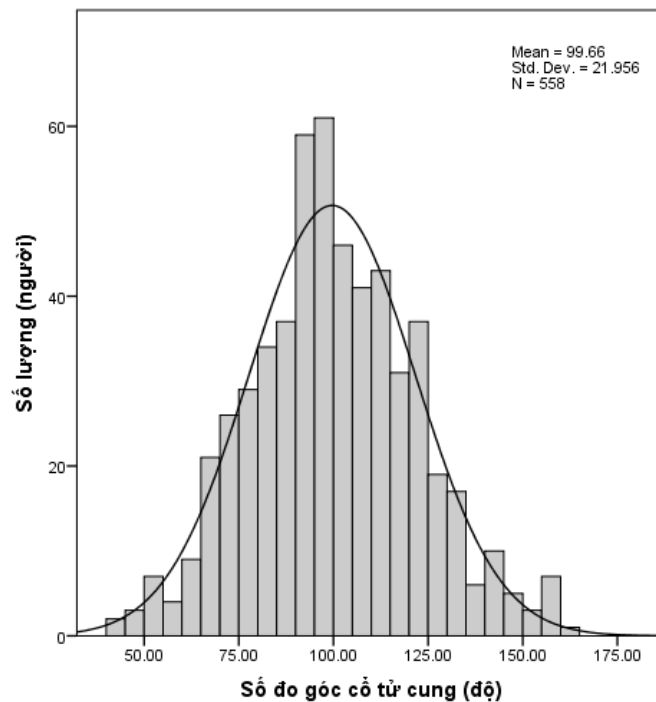
Tuổi thai	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
14 tuần	42,8	160,0	96,4	24,8
16 tuần	46,4	158,6	100,2	22,5
18 tuần	50,0	146,0	102,6	18,5
20 tuần	45,8	162,0	102,1	20,8
22 tuần	61,8	144,7	99,6	19,9
24 tuần	49,9	155,6	97,1	24,4
Trung bình (558 lượt siêu âm)	42,8	162,0	99,7	22,0

Góc cổ tử cung trung bình dao động quanh 96–103° trong khoảng 14–24 tuần thai, không có xu hướng tăng hoặc giảm rõ rệt theo tuổi thai. Tuy nhiên, biên độ dao động rất rộng ở tất cả các thời điểm đo, thể hiện qua giá trị nhỏ nhất–lớn nhất chênh lệch lớn và độ lệch chuẩn cao.

Bảng 3.7. Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai (n=93).

Tuổi thai	Hệ số nhọn	Hệ số lệch
14 tuần	0,592	0,587
16 tuần	0,587	0,015
18 tuần	-0,181	0,159
20 tuần	0,057	0,489
22 tuần	0,199	-0,631
24 tuần	0,219	-0,663
Trung bình (558 lượt siêu âm)	0,169	-0,033

Khảo sát tính phân phối của góc CTC trung bình từ tuổi thai 16 đến 24 tuần cho thấy hệ số nhọn và hệ số lệch nằm trong khoảng từ -1 đến +1, do vậy số đo góc CTC ở các nhóm tuổi thai trong nghiên cứu này tuân theo luật phân phối chuẩn.

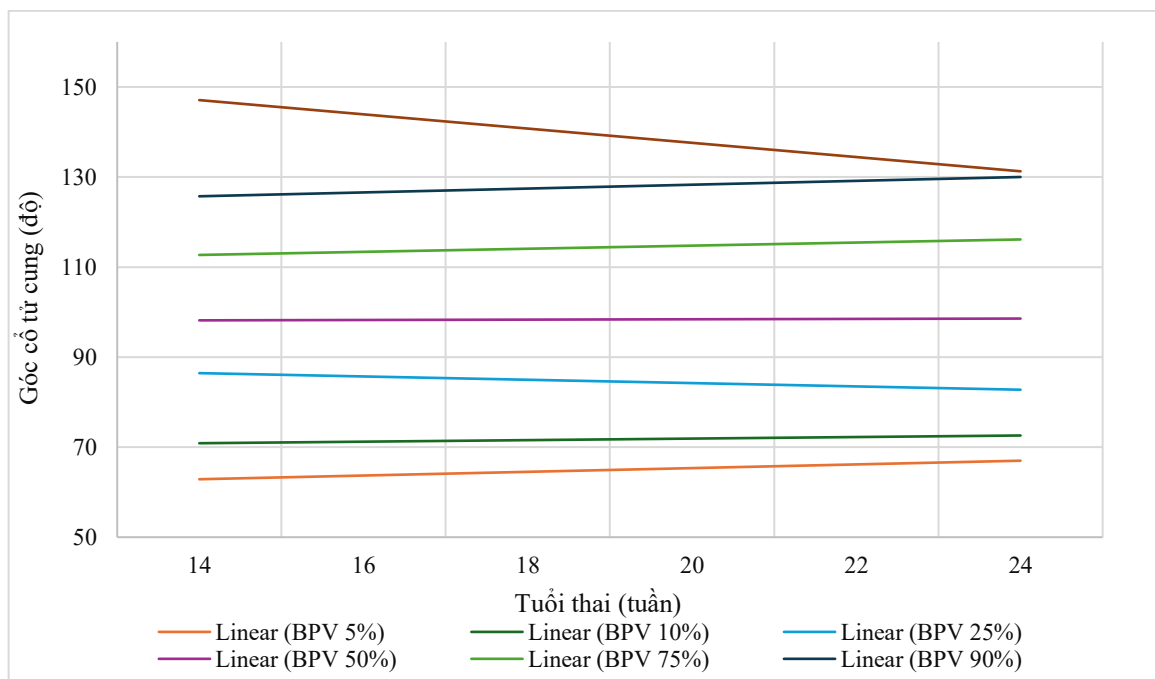


Biểu đồ 3.4. Biểu đồ phân phối số đo góc cổ tử cung của đối tượng nghiên cứu

Số đo góc CTC trung bình qua các tuần tuổi thai là $99,7^\circ \pm 22^\circ$; giá trị nhỏ nhất và lớn nhất tương ứng là $42,8^\circ$ và 162° .

Bảng 3.8. Đặc điểm phân bố số đo góc cổ tử cung theo phân vị 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 tại các thời điểm đo (n=93)

Tuổi thai	Phân bố góc CTC theo phân vị						
	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
14 tuần	56,4	65,8	81,0	93,2	108,9	128,5	153,9
16 tuần	65,5	71,1	84,2	100,3	116,7	123,1	143,4
18 tuần	70,7	78,2	91,3	102,5	116,4	125,4	131,7
20 tuần	68,5	74,9	90,6	100,2	115,2	131,8	136,9
22 tuần	66,5	72,2	85,0	99,0	113,3	128,3	131,1
24 tuần	62,0	68,2	75,5	95,0	116,0	130,1	138,1
Tổng chung (558 lượt siêu âm)	65,4	71,2	85,4	97,6	114,4	127,4	138,4



Biểu đồ 3.5. Biểu đồ bách phân vị của số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai lúc siêu âm

Phân bố góc cổ tử cung theo các phân vị cho thấy giá trị trung vị dao động quanh $93-103^\circ$ trong giai đoạn 14–24 tuần thai, không ghi nhận xu hướng tăng hoặc giảm rõ rệt theo tuổi thai. Ở các phân vị thấp (5–10%), góc cổ tử cung có xu hướng tăng nhẹ từ

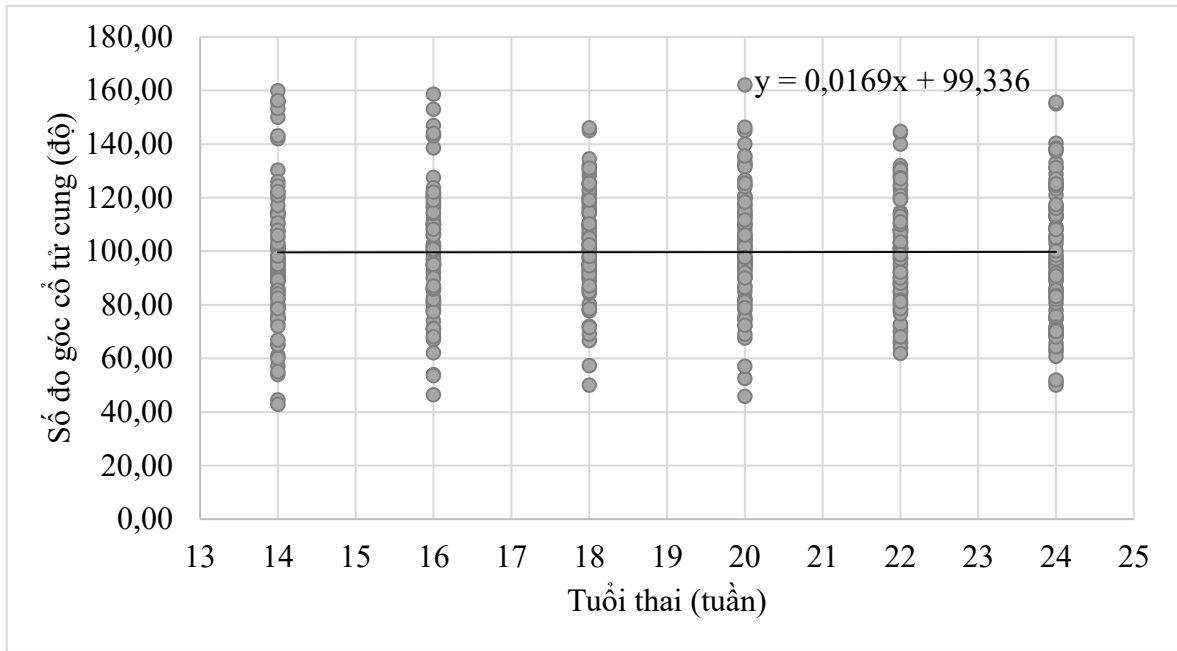
14 đến 18 tuần, sau đó giảm dần về 24 tuần, trong khi ở các phân vị cao (90–95%), giá trị góc luôn duy trì ở mức cao ($>125^\circ$) và dao động lớn giữa các thời điểm đo.

Bảng 3.9. Sự thay đổi về góc cổ tử cung theo các thời điểm đo

Tuổi thai (I)	Tuổi thai (J)	Thay đổi trung bình (J-I) $\pm$ SE	p
14 tuần	16 tuần	-3,848 $\pm$ 3,098	> 0,999
	18 tuần	-6,214 $\pm$ 2,909	0,530
	20 tuần	-5,706 $\pm$ 3,273	> 0,999
	22 tuần	-3,211 $\pm$ 3,253	> 0,999
	24 tuần	-0,721 $\pm$ 3,393	> 0,999
16 tuần	18 tuần	-2,366 $\pm$ 2,780	> 0,999
	20 tuần	-1,858 $\pm$ 2,780	> 0,999
	22 tuần	0,637 $\pm$ 3,007	> 0,999
	24 tuần	3,127 $\pm$ 3,393	> 0,999
18 tuần	20 tuần	0,508 $\pm$ 2,049	> 0,999
	22 tuần	3,004 $\pm$ 2,383	> 0,999
	24 tuần	5,494 $\pm$ 2,855	0,861
20 tuần	22 tuần	2,495 $\pm$ 1,911	> 0,999
	24 tuần	4,985 $\pm$ 2,545	0,797
22 tuần	24 tuần	2,490 $\pm$ 1,811	> 0,999
F=1,611, p=0,176*			

***Repeated measure anova với hiệu chỉnh Greenhouse–Geisser.**

Sự thay đổi về số đo góc CTC qua các thời điểm đo không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.6. Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai

Tuổi thai và số đo góc CTC có mối tương quan thuận rất thấp.

3.2.3. Phân bố hình thái lỗ trong cổ tử cung theo tuần tuổi thai

Bảng 3.10. Phân bố hình thái lỗ trong cổ tử cung theo tuần tuổi thai

Tuổi thai	Hình chữ I (Số lượng, %)	Hình chữ Y (Số lượng, %)	Hình chữ V (Số lượng, %)	Hình chữ U (Số lượng, %)	Tổng
14 tuần	91 (97,8)	-	2 (2,2)	-	93 (100)
16 tuần	88 (94,6)	5 (5,4)	-	-	93 (100)
18 tuần	92 (98,9)	1 (1,1)	-	-	93 (100)
20 tuần	91 (97,8)	2 (2,2)	-	-	93 (100)
22 tuần	88 (94,6)	5 (5,4)	-	-	93 (100)
24 tuần	84 (90,3)	9 (9,7)	-	-	93 (100)

Hình ảnh lỗ trong CTC đa số không có sự biến đổi từ tuần 14 đến 20. Sự biến đổi hình ảnh lỗ trong CTC bắt đầu tăng từ 22 tuần.

3.2.4. Liên quan mRNA, tiền viêm với hình thái cổ tử cung

Bảng 3.11. Đặc điểm phân bố nồng độ gen và tiền viêm

Yếu tố		Trung bình (SE)	Trung vị (IQR)
Gen	Hsa-let-7g	1,18 (0,08)	1,00 (0,74)
	NAMPT	2,44 (0,38)	1,03 (2,70)
	APOA1	4,16 (2,42)	1,00 (1,60)
	APOA4	7,93 (3,04)	0,00 (4,00)
	PSME2	72,11 (21,33)	1,00 (23,13)
Tiền viêm	IL-1 β	200,27 (5,70)	197,03 (56,15)
	IL-6	26,27 (1,96)	20,32 (20,65)
	TNF- α	17,99 (0,98)	15,20 (8,63)

Nồng độ các yếu tố mRNA trong nghiên cứu có xu hướng phân bố không đối xứng, thể hiện qua sự khác biệt đáng kể giữa giá trị trung bình và trung vị, đặc biệt rõ ở các chỉ dấu như APOA4 và PSME2. Ngược lại, các yếu tố tiền viêm như IL-1, IL-6 và TNF có phân bố tương đối đồng đều hơn, với sự chênh lệch không lớn giữa trung bình và trung vị.

Bảng 3.12. Mối tương quan giữa nồng độ gen, yếu tố tiền viêm và chiều dài cổ tử cung theo các thời điểm đo

Tuần	Nồng độ Hsa-let- 7g r (p)	Nồng độ NAMPT r (p)	Nồng độ APOA1 r (p)	Nồng độ APOA4 r (p)	Nồng độ PSME2 r (p)	Nồng độ IL- 1 β r (p)	Nồng độ IL-6 r (p)	Nồng độ TNF- α r (p)
14	-0,238 (0,022)	-0,143 (0,173)	0,218 (0,485)	0,218 (0,036)	-0,164 (0,117)	0,042 (0,686)	0,048 (0,650)	-0,092 (0,380)
16	-0,125 (0,233)	-0,169 (0,105)	-0,043 (0,683)	0,202 (0,052)	-0,122 (0,243)	0,076 (0,468)	-0,037 (0,722)	-0,051 (0,626)

Tuần	Nồng độ Hsa-let- 7g r (p)	Nồng độ NAMPT r (p)	Nồng độ APOA1 r (p)	Nồng độ APOA4 r (p)	Nồng độ PSME2 r (p)	Nồng độ IL- 1 β r (p)	Nồng độ IL-6 r (p)	Nồng độ TNF- α r (p)
18	0,003 (0,980)	-0,081 (0,441)	-0,091 (0,385)	0,138 (0,186)	-0,034 (0,747)	0,020 (0,848)	-0,083 (0,429)	-0,071 (0,497)
20	0,031 (0,765)	-0,053 (0,614)	-0,156 (0,134)	0,071 (0,501)	0,106 (0,313)	0,011 (0,919)	-0,059 (0,573)	0,027 (0,800)
22	-0,081 (0,440)	0,012 (0,908)	-0,064 (0,540)	-0,059 (0,577)	-0,049 (0,639)	0,049 (0,639)	-0,004 (0,971)	0,139 (0,182)
24	-0,204 (0,050)	-0,053 (0,614)	0,0029 (0,779)	0,097 (0,354)	-0,200 (0,055)	-0,052 (0,624)	0,019 (0,857)	0,094 (0,371)
Chung	-0,104 (0,014)	-0,069 (0,106)	-0,045 (0,291)	0,115 (0,007)	-0,084 (0,047)	0,020 (0,644)	-0,009 (0,840)	0,005 (0,907)

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ gen Hsa-let-7g và tương quan thuận giữa nồng độ APOA4 với chiều dài CTC vào thời điểm đo tuần 14, tuy nhiên sự tương quan thấp. Không thấy có mối tương quan thống kê của chiều dài CTC với nồng độ gen và nồng độ IL-1 β , IL-6, TNF- α vào các thời điểm đo khác. Nồng độ gen Hsa-let-7g và nồng độ gen PSME2 có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê ở mức độ rất thấp với chiều dài CTC nói chung với r lần lượt là -0,104 và -0,084, gen APOA4 có tương quan thuận với chiều dài CTC với r=0,115.

Bảng 3.13. Mối tương quan giữa nồng độ gen, yếu tố tiền viêm và số đo góc cổ tử cung theo các thời điểm đo

Tuần	Nồng độ Hsa-let-7g r (p)	Nồng độ NAMPT r (p)	Nồng độ APOA1 r (p)	Nồng độ APOA4 r (p)	Nồng độ PSME2 r (p)	Nồng độ IL-1 β r (p)	Nồng độ IL-6 r (p)	Nồng độ TNF- α r (p)
14	0,106 (0,314)	-0,044 (0,672)	0,051 (0,627)	-0,209 (0,044)	0,020 (0,846)	0,053 (0,613)	-0,091 (0,385)	0,028 (0,791)
16	0,076 (0,467)	-0,029 (0,785)	0,090 (0,390)	-0,033 (0,756)	-0,094 (0,368)	-0,016 (0,881)	0,052 (0,620)	0,214 (0,039)
18	0,165 (0,114)	0,076 (0,467)	-0,016 (0,312)	0,020 (0,849)	0,161 (0,123)	0,061 (0,563)	0,015 (0,889)	-0,203 (0,051)
20	0,140 (0,180)	0,069 (0,514)	-0,181 (0,083)	-0,023 (0,829)	0,335 (0,001)	-0,087 (0,406)	0,026 (0,808)	-0,065 (0,534)
22	-0,102 (0,331)	-0,114 (0,278)	-0,075 (0,473)	-0,031 (0,766)	0,231 (0,026)	-0,128 (0,221)	0,002 (0,985)	-0,092 (0,379)
24	-0,108 (0,301)	-0,094 (0,368)	0,023 (0,824)	0,028 (0,789)	0,156 (0,136)	-0,061 (0,562)	0,006 (0,956)	-0,092 (0,380)
Chung	0,037 (0,385)	-0,026 (0,543)	-0,027 (0,518)	-0,041 (0,338)	0,121 (0,004)	-0,028 (0,506)	-0,003 (0,939)	-0,032 (0,455)

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ gen APOA4 với số đo góc CTC vào thời điểm đo tuần 14, tuy nhiên sự tương quan thấp. Nồng độ gen PSME2 có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với số đo góc CTC vào thời điểm đo tuần 20 và 22 và số đo chung với hệ số tương quan lần lượt là 0,335, 0,231 và 0,121. Không thấy có mối tương quan thống kê giữa số đo góc CTC với nồng độ gen và nồng độ IL-1 β , IL-6, TNF- α vào các thời điểm đo khác.

Bảng 3.14. Mô hình tuyến tính hỗn hợp về mối liên quan giữa nồng độ gen và yếu tố tiền viêm đến sự thay đổi chiều dài cổ tử cung theo thời gian

Marker	Biến	Mô hình đơn biến		Mô hình đa biến	
		β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
Hsa-let-7g	Hsa-let-7g	-0,73 (-2,11–0,65)	0,301	-0,57 (-1,89–0,74)	0,392
	Hsa-let-7g x Thời gian	0,06 (-0,33–0,44)	0,773	0,05 (-0,31–0,41)	0,796
NAMPT	NAMPT	-0,48 (-0,78–0,18)	0,002	-0,56 (-0,83–0,28)	<0,001
	NAMPT x Thời gian	0,10 (0,02–0,19)	0,019	0,10 (0,03–0,18)	0,010
APOA1	APOA1	0,03 (-0,02–0,07)	0,279	0,02 (-0,03–0,06)	0,395
	APOA1 x Thời gian	-0,00 (-0,01–0,01)	0,894	-0,00 (-0,01–0,01)	0,887
APOA4	APOA4	-0,03 (-0,07–0,01)	0,107	-0,02 (-0,05–0,02)	0,307
	APOA4 x Thời gian	0,01 (-0,00–0,02)	0,242	0,01 (-0,00–0,02)	0,214
PSME2	PSME2	-0,00 (-0,01–0,00)	0,107	-0,00 (-0,01–0,00)	0,091
	PSME2 x Thời gian	-0,00 (-0,00–0,00)	0,107	0,00 (-0,00–0,00)	0,077

Marker	Biến	Mô hình đơn biến		Mô hình đa biến	
		β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
IL-1 β	IL-1 β	0,01 (-0,01–0,03)	0,457	0,01 (-0,01–0,02)	0,612
	IL-1 β x Thời gian	-0,00 (-0,01–0,00)	0,693	-0,00 (-0,01–0,00)	0,662
IL-6	IL-6	-0,01 (-0,07–0,05)	0,771	-0,03 (-0,09–0,03)	0,286
	IL-6 x Thời gian	-0,00 (-0,02–0,02)	0,969	-0,00 (-0,02–0,02)	0,969
TNF- α	TNF- α	-0,16 (-0,28–0,04)	0,009	-0,16 (-0,27–0,05)	0,006
	TNF- α x Thời gian	0,05 (0,01–0,08)	0,005	0,05 (0,02–0,08)	0,002

^xTương tác

Nồng độ gen NAMPT có liên quan nghịch với sự thay đổi số đo chiều dài CTC cả trong mô hình đơn biến ($\beta = -0,48$. 95%CI: -0,78 đến -0,18, $p < 0,05$) và sau khi được hiệu chỉnh trong mô hình đa biến ($\beta = -0,56$. 95%CI: -0,83 đến -0,28, $p < 0,05$). Sự tương tác giữa nồng độ gen NAMPT và thời gian có ý nghĩa thống kê với β (95% CI) cho cả 2 mô hình lần lượt là 0,10 (0,02-0,19) và 0,10 (0,03-0,18) cho thấy nồng độ gen NAMPT ảnh hưởng theo thời gian, với xu hướng làm tăng chiều dài CTC.

Nồng độ TNF- α có mối liên quan nghịch chiều sự thay đổi số đo chiều dài CTC, với β (95% CI) cho mô hình đơn biến và sau khi hiệu chỉnh lần lượt là -0,16 (-0,28-(-0,04)) và -0,16 (-0,27-(-0,05)). Sự tương tác giữa TNF- α và thời gian có ý nghĩa thống kê với β (95% CI) cho cả 2 mô hình lần lượt là 0,05 (0,01-0,08) và 0,05 (0,02-0,08) cho thấy ảnh hưởng của TNF- α thay đổi theo thời gian, với xu hướng giảm dần mức độ tác động bất lợi. Chưa tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố gen và tiền viêm còn lại với sự thay đổi chiều dài CTC.

Bảng 3.15. Mô hình tuyến tính hỗn hợp về mối liên quan giữa nồng độ gen và yếu tố tiền viêm đến sự thay đổi góc cổ tử cung theo thời gian

Marker	Biến	Mô hình đơn biến		Mô hình đa biến	
		β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
Hsa-let-7g	Hsa-let-7g	1,19 (-4,37–6,74)	0,674	-0,46 (-6,10–5,19)	0,873
	Hsa-let-7g x Thời gian	-0,30 (-1,72–1,13)	0,684	-0,29 (-1,71–1,12)	0,684
NAMPT	NAMPT	-0,53 (-1,70–0,69)	0,395	-0,56 (-1,78–0,66)	0,365
	NAMPT x Thời gian	-0,01 (-0,32–0,30)	0,964	-0,01 (-0,32–0,30)	0,934
APOA1	APOA1	0,02 (-0,17–0,21)	0,848	0,01 (-0,18–0,21)	0,891
	APOA1 x Thời gian	-0,02 (-0,07–0,02)	0,318	-0,02 (-0,07–0,02)	0,318
APOA4	APOA4	0,02 (-0,13–0,17)	0,818	0,03 (-0,13–0,18)	0,735
	APOA4 x Thời gian	-0,01 (-0,05–0,03)	0,532	-0,01 (-0,05–0,03)	0,527
PSME2	PSME2	0,01 (-0,01–0,04)	0,225	0,02 (-0,01–0,04)	0,168
	PSME2 x Thời gian	-0,00 (-0,01–0,00)	0,386	-0,00 (-0,01–0,00)	0,362
IL-1 β	IL-1 β	0,04 (-0,04–0,12)	0,289	0,04 (-0,04–0,13)	0,268
	IL-1 β x Thời gian	-0,01 (-0,03–0,01)	0,205	-0,01 (-0,03–0,01)	0,198
IL-6	IL-6	-0,10 (-0,33–0,14)	0,425	-0,05 (-0,29–0,19)	0,667
	IL-6 x Thời gian	0,03 (-0,03–0,09)	0,331	0,03 (-0,03–0,09)	0,342
TNF- α	TNF- α	0,15 (-0,33–0,62)	0,542	0,16 (-0,32–0,63)	0,522
	TNF- α x Thời gian	-0,08 (-0,20–0,04)	0,206	-0,08 (-0,20–0,04)	0,208

^xTương tác

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố gen và tiền viêm với sự thay đổi số đo góc CTC.

3.3. KHẢ NĂNG DỰ BÁO SINH NON CỦA HÌNH THÁI CỔ TỬ CUNG, GENOMICS VÀ YẾU TỐ TIỀN VIÊM Ở THAI PHỤ SONG THAI

3.3.1. Đặc điểm sản phụ theo kết cục sinh non trước 34 tuần

Bảng 3.16. Đặc điểm của sản phụ theo kết cục sinh non trước 34 tuần

Đặc điểm		Sinh non trước 34 tuần		Tổng	p
		Có (n=12)	Không (n=81)		
Tuổi mẹ (TB±ĐLC)		28,8±5,4	32,6±4,3	32,1±4,6	0,008 ^c
BMI (TB±ĐLC)		20,3±2,0	21,2±2,3	21,1±2,2	0,195 ^c
Tuổi thai lúc sinh (tuần)		31,1±1,2	36,5±1,1	35,8±2,1	<0,001
Loại thai	Tự nhiên	4 (15,4)	22 (84,6)	26 (28,0)	0,733 ^{ab}
	IVF	8 (11,9)	59 (88,1)	67 (72,0)	
Loại song thai	2 rau 2 ối	9 (11,4)	70 (88,6)	79 (84,9)	0,382 ^b
	Khác	3 (21,4)	11 (78,6)	14 (15,1)	
Dự phòng sinh non	Không	3 (6,1)	46 (93,9)	49 (52,7)	0,061 ^b
	Có	9 (20,5)	35 (79,5)	44 (47,3)	
Tiền sử bệnh phụ khoa	Không	11 (12,9)	74 (87,1)	85 (91,4)	1,000 ^b
	Có	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (8,6)	
Tiền sử sản khoa	Con so	9 (15,8)	48 (84,2)	57 (61,3)	0,357 ^b
	Con rạ	3 (8,3)	33 (91,7)	36 (38,7)	
Bệnh lý thai kỳ	Không	10 (14,9)	57 (85,1)	67 (72,0)	0,499 ^b
	Có	2 (7,7)	24 (92,3)	26 (28,0)	

^a Chi-square test, ^b Fisher's exact test, ^c T-test.

Có sự khác biệt về tuổi trung bình của mẹ giữa nhóm sinh non trước 34 tuần (28,8±5,4) và không sinh non trước 34 tuần (32,6±4,3). Tuổi thai lúc sinh trung bình của nhóm sinh non trước 34 tuần là 31,1± 1,2, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với tuổi thai của nhóm không sinh non trước 34 tuần (36,5±1,1). Chưa tìm thấy sự khác biệt giữa sinh non trước 34 tuần và không sinh non trước 34 tuần ở các đặc điểm khác của mẹ.

3.3.2. Khả năng dự báo sinh non trước 34 tuần của chiều dài và góc cổ tử cung
Bảng 3.17. Sự khác biệt trung bình chiều dài cổ tử cung giữa nhóm sinh non và không sinh non trước 34 tuần qua 6 thời điểm đo

Tuần	Sinh non trước 34 tuần (trung bình $\pm$ sai số chuẩn - SE)		Chênh lệch (95%CI)	p*
	Có (n=12)	Không (n=81)		
14	36,1 $\pm$ 1,8	36,9 $\pm$ 0,7	0,8 (-3,1-4,7)	0,676
16	34,0 $\pm$ 1,6	36,4 $\pm$ 0,6	2,3 (-1,0-5,7)	0,172
18	33,5 $\pm$ 1,4	37,7 $\pm$ 0,5	4,2 (1,3-7,2)	0,005
20	31,0 $\pm$ 1,4	37,2 $\pm$ 0,5	6,2 (3,3-9,1)	<0,001
22	28,9 $\pm$ 1,6	37,7 $\pm$ 0,6	8,8 (5,4-12,2)	<0,001
24	29,2 $\pm$ 2,0	37,5 $\pm$ 0,8	8,2 (4,0-12,5)	<0,001
Chung	32,1 $\pm$ 1,1	37,2 $\pm$ 0,4	5,1 (2,7-7,5)	<0,001

* Linear mixed model.

Không có sự khác biệt về chiều dài CTC giữa hai nhóm sinh non trước 34 tuần và không sinh non trước 34 tuần ở hai thời điểm đo tuần 14 và 16. Tuy nhiên, bắt đầu từ mốc đo tuần 18, chiều dài CTC của nhóm sinh non trước 34 tuần ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sinh non trước 34 tuần ($p < 0,05$).

Bảng 3.18. Kết quả mô hình hỗn hợp tuyến tính về sự thay đổi chiều dài cổ tử cung với sinh non trước 34 tuần

Nguồn biến	Giá trị F	p*
Hệ số chặn	3249,1	<0,001
Sinh non (Có/Không)	17,7	<0,001
Thời điểm đo	3,3	0,008
Tương tác Sinh non và thời điểm đo	4,7	0,001

* Linear mixed model.

Chiều dài CTC ở các thời điểm đo khác nhau có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($F=3,3$, $p < 0,05$). Có sự khác biệt đáng kể về chiều dài CTC giữa nhóm sinh non và không sinh non ($F=17,7$, $p < 0,001$). Có sự tương tác có ý nghĩa thống kê giữa sinh non trước 34 tuần và thời điểm đo đối với chiều dài CTC ($F=4,70$, $p=0,001$).

Bảng 3.19. Sự khác biệt trung bình góc cổ tử cung giữa nhóm sinh non trước 34 tuần và không sinh non trước 34 tuần qua 6 thời điểm đo

Tuần	Sinh non trước 34 tuần (trung bình $\pm$ sai số chuẩn - SE)		Chênh lệch (95%CI)	p*
	Có (n=12)	Không (n=81)		
14	88,6 $\pm$ 7,9	97,5 $\pm$ 3,0	9,0 (-7,8-25,7)	0,291
16	92,3 $\pm$ 7,3	101,4 $\pm$ 2,8	9,1 (-6,5-24,6)	0,250
18	99,5 $\pm$ 5,6	103,0 $\pm$ 2,2	3,5 (-8,5-15,5)	0,562
20	105,8 $\pm$ 5,6	101,5 $\pm$ 2,2	-4,3 (-16,2-7,6)	0,477
22	112,9 $\pm$ 5,2	97,6 $\pm$ 2,0	-15,3 (-26,4- (-4,1))	0,008
24	117,0 $\pm$ 6,3	94,1 $\pm$ 2,4	-22,8 (-36,3- (-9,4))	0,001
Chung	102,7 $\pm$ 4,1	99,2 $\pm$ 1,6	-3,5 (-12,2-5,3)	0,431

* Linear mixed model.

Không có sự khác biệt về số đo góc CTC giữa hai nhóm sinh non trước 34 tuần và không sinh non trước 34 tuần ở các thời điểm đo trước tuần 22. Từ tuần 22, góc CTC của nhóm sinh non trước 34 tuần lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sinh non trước 34 tuần ($p < 0,05$). Sự khác biệt ở tuần 24 lớn hơn so với tuần 22.

Bảng 3.20. Kết quả mô hình hỗn hợp tuyến tính về sự thay đổi góc cổ tử cung và sinh non trước 34 tuần

Nguồn biến	Giá trị F	p*
Hệ số chặn	2106,0	<0,001
Sinh non (Có/Không)	0,6	0,431
Thời điểm đo	2,4	0,037
Tương tác Sinh non và thời điểm đo	5,3	<0,001

* Linear mixed model.

Góc CTC ở các thời điểm đo khác nhau có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($F=2,4$, $p<0,05$). Không có sự khác biệt về số đo góc CTC giữa nhóm sinh non và không sinh non trước 34 tuần ($F=0,6$, $p>0,05$). Có sự tương tác có ý nghĩa thống kê giữa sinh non trước 34 tuần và thời điểm đo đối với góc CTC ($F=5,3$, $p<0,001$).

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với kết cục sinh non trước 34 tuần tại từng thời điểm đo

Thời điểm đo	Hình thái CTC	OR (95%CI)	p
Tuần 14	Chiều dài CTC	0,996 (0,889-1,115)	0,939
	Góc CTC	0,985 (0,956-1,015)	0,325
Tuần 16	Chiều dài CTC	0,937 (0,826-1,063)	0,314
	Góc CTC	0,989 (0,959-1,020)	0,485
Tuần 18	Chiều dài CTC	0,826 (0,696-0,980)	0,028
	Góc CTC	0,991 (0,956-1,027)	0,615
Tuần 20	Chiều dài CTC	0,798 (0,677-0,940)	0,007
	Góc CTC	1,006 (0,970-1,042)	0,761
Tuần 22	Chiều dài CTC	0,816 (0,717-0,930)	0,002
	Góc CTC	1,041 (0,997-1,087)	0,072
Tuần 24	Chiều dài CTC	0,904 (0,820-0,997)	0,043
	Góc CTC	1,022 (0,988-1,057)	0,204

* Mô hình hồi quy logistic nhị phân đa biến, hiệu chỉnh bởi biến tuổi.

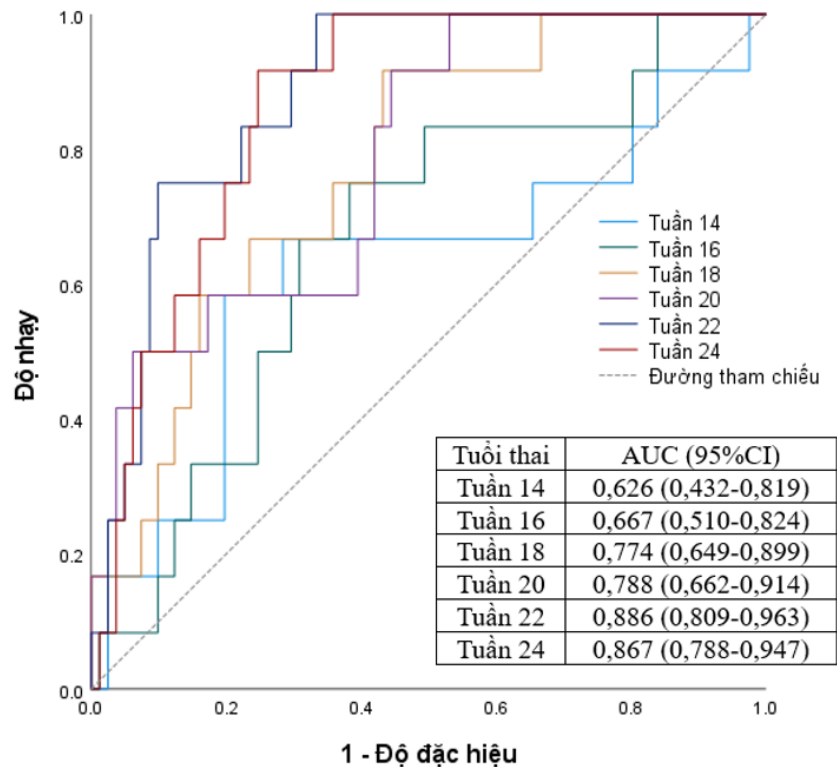
Từ tuần 18 có mối liên quan nghịch giữa chiều dài CTC và sinh non trước 34 tuần, với OR (95%CI) tại các thời điểm tuần 18, 20, 22, 24 lần lượt là 0,826 (0,696-0,980), 0,798 (0,677-0,940), 0,816 (0,717-0,930), và 0,904 (0,820-0,997).

Bảng 3.22. Mô hình GEE về sự thay đổi của chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và tuổi với sinh non trước 34 tuần

Biến	Beta (95% Wald CI)	OR (95%CI)	p
Chiều dài CTC	-0,127(-0,204- (-0,050))	0,881 (0,816-0,951)	0,001
Góc CTC	0,003 (-0,010-0,016)	1,003 (0,990-1,016)	0,656

*** Mô hình được hiệu chỉnh bởi tuổi.**

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa chiều dài CTC và sinh non trước 34 tuần. Mỗi đơn vị tăng của chiều dài CTC liên quan đến giảm khoảng 11,9% odds sinh non ở mức trung bình quần thể (OR = 0,881; 95% CI: 0,816-0,951).



Biểu đồ 3.7. Giá trị tiên lượng sinh non kết hợp chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung tại mỗi thời điểm đo

Từ tuần 22, sự kết hợp giữa chiều dài CTC và góc CTC có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC cho tuần 22 và 24 lần lượt là 0,886 (95%CI: 0,809-0,963) và 0,867 (95%CI: 0,788-0,947).

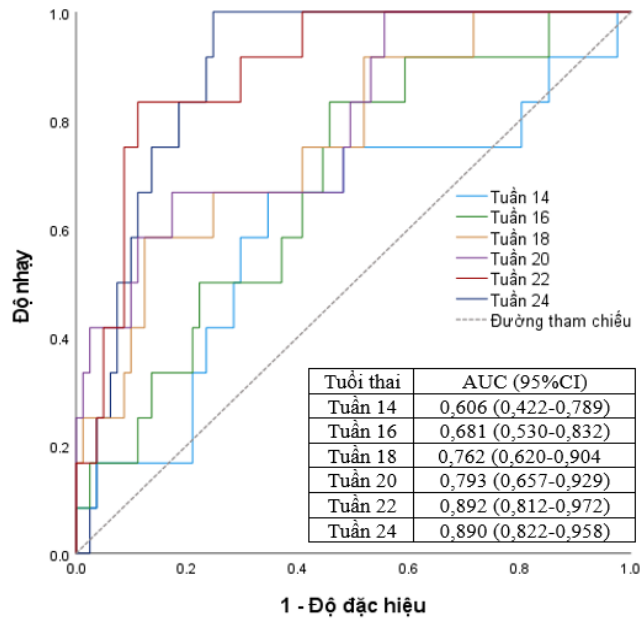
3.3.3. Khả năng dự báo sinh non trước 34 tuần của mRNA, tiền viêm và hình thái cổ tử cung

Bảng 3.23. Sự khác biệt về nồng độ tiền viêm và gen theo kết cục sinh non trước 34 tuần

Đặc điểm	Sinh non trước 34 tuần (Trung vị (IQR))		Tổng	p ^d
	Có	Không		
IL-1 β	190,37 (115,24)	197,03 (50,87)	197,03 (56,15)	0,814
IL-6	29,45 (29,42)	19,62 (20,01)	20,32 (20,65)	0,590
TNF- α	14,15 (11,41)	15,47 (8,45)	15,20 (8,63)	0,393
Nồng độ gen Hsa-let-7g	0,82 (0,37)	1,04 (0,79)	1,00 (0,74)	0,300
Nồng độ gen NAMPT	0,89 (6,33)	1,14 (2,39)	1,03 (2,70)	0,846
Nồng độ gen APOA1	1,14 (1,46)	1,00 (1,60)	1,00 (1,60)	0,649
Nồng độ gen APOA4	0,00 (4,00)	0,00 (4,00)	0,00 (4,00)	0,978
Nồng độ gen PSME2	11,38 (44,94)	1,00 (16,88)	1,00 (23,12)	0,088

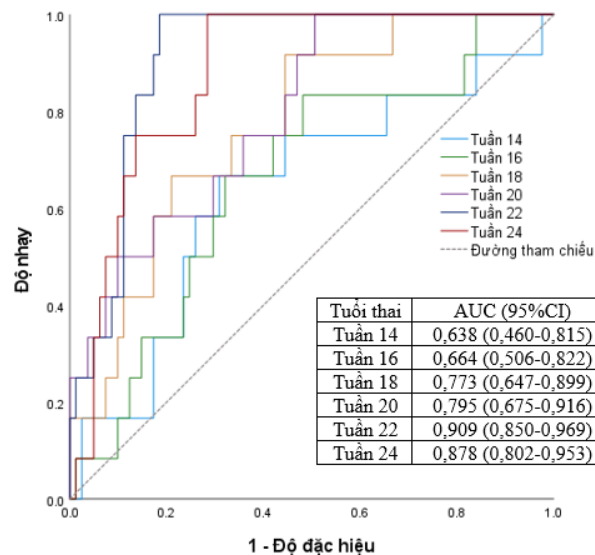
^d Mann-Whitney U test.

Không có sự khác biệt về nồng độ yếu tố tiền viêm và nồng độ gen giữa thai phụ sinh non trước 34 tuần và nhóm không sinh non trước 34 tuần.



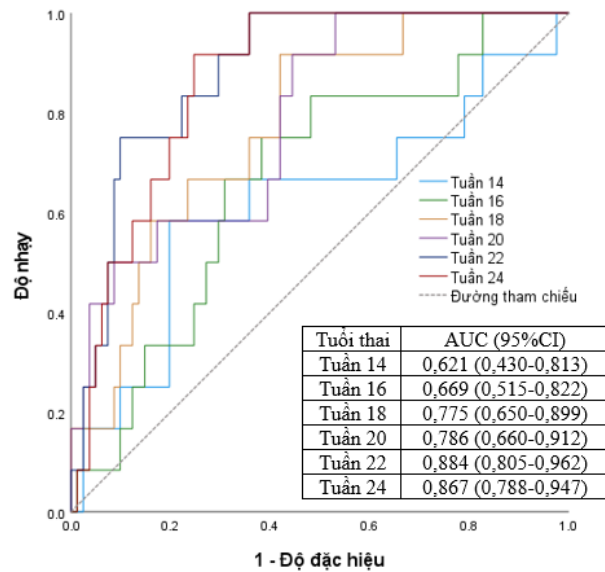
Biểu đồ 3.8. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen Hsa-let-7g trong tiên lượng sinh non 34 tuần

Từ tuần 22, sự kết hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen Hsa-let-7g có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC cho tuần 22 và 24 lần lượt là 0,892 (95%CI: 0,812-0,972) và 0,890 (95%CI: 0,822-0,958).



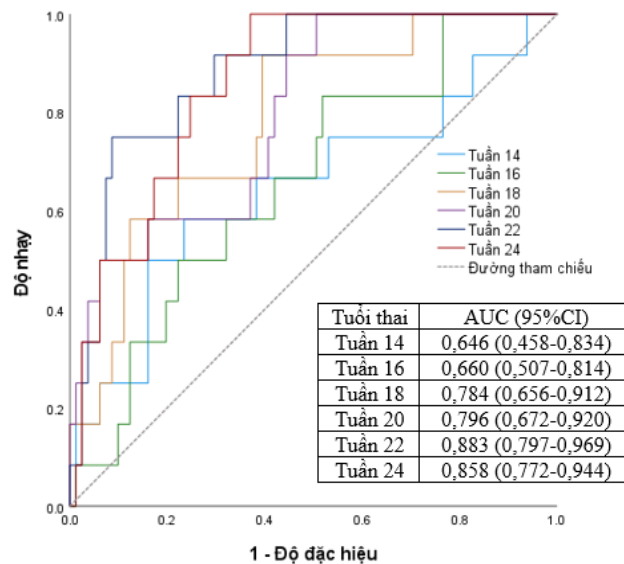
Biểu đồ 3.9. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen NAMPT trong tiên lượng sinh non trước 34 tuần

Từ tuần 22, sự kết hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen NAMPT có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC cho tuần 22 và 24 lần lượt là 0,909 (95%CI: 0,850-0,969) và 0,878 (95%CI: 0,802-0,953).



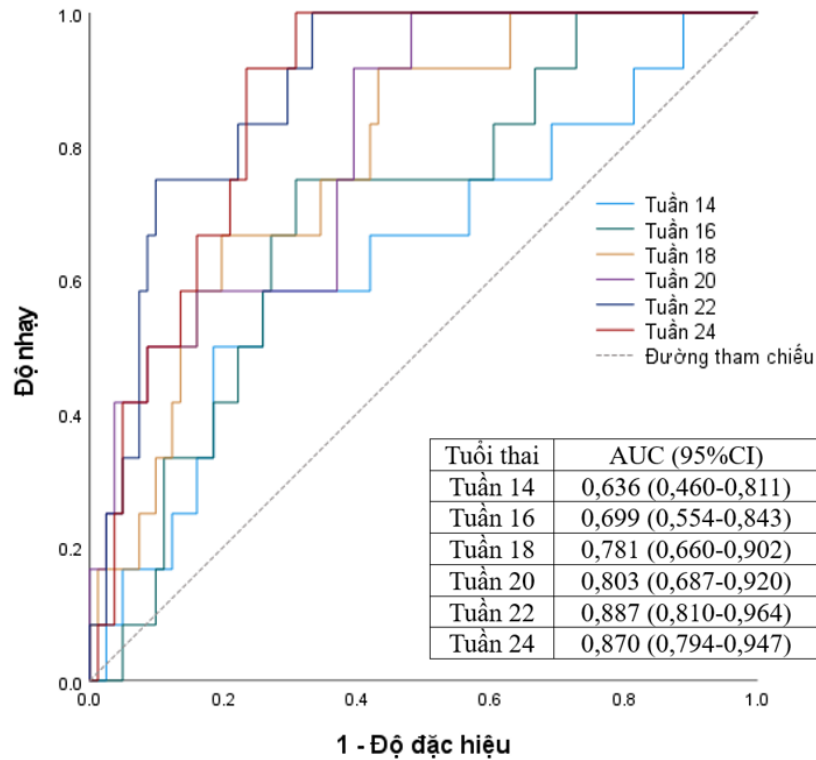
Biểu đồ 3.10. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen APOA1 trong tiên lượng sinh non 34 tuần

Từ tuần 22, sự kết hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen APOA1 có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC cho tuần 22 và 24 lần lượt là 0,884 (95%CI: 0,805-0,969) và 0,867 (95%CI: 0,788-0,947).



Biểu đồ 3.11. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen APOA4 trong tiên lượng sinh non 34 tuần

Từ tuần 22, sự kết hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen APOA4 có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC cho tuần 22 và 24 lần lượt là 0,883 (95%CI: 0,797-0,969) và 0,858 (95%CI: 0,772-0,944).



Biểu đồ 3.12. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen PSME2 trong tiên lượng sinh non 34 tuần

Khi có sự phối hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen PSME2, từ tuần 20 có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC lần lượt của tuần 20, 22 và 24 là 0,803 (95%CI: 0,687-0,920); 0,887 (95%CI: 0,810-0,964) và 0,870 (95%CI: 0,794-0,947).

3.3.4. Đặc điểm của sản phụ theo kết cục sinh non trước 37 tuần

Bảng 3.24. Đặc điểm của sản phụ theo kết cục sinh non trước 37 tuần.

Đặc điểm	Sinh non trước 37 tuần		Tổng	p
	Có (n=41)	Không (n=52)		
Tuổi mẹ (Trung bình ± Độ lệch chuẩn)	31,1±4,9	32,9±4,3	32,1±4,6	0,056 ^c
BMI (Trung bình ± Độ lệch chuẩn)	21,1±2,7	21,1±1,9	21,1±2,2	0,961 ^c
Tuổi thai lúc sinh (tuần)	34,1±2,1	37,2±0,4	35,8±2,1	<0,001

Đặc điểm		Sinh non trước 37 tuần		Tổng	p
		Có (n=41)	Không (n=52)		
Loại thai	Tự nhiên	18 (69,2)	8 (30,8)	26 (28,0)	0,002 ^a
	IVF	23 (34,3)	44 (65,7)	67 (72,0)	
Loại song thai	2 rau 2 ối	31 (39,2)	48 (60,8)	79 (84,9)	0,039 ^b
	Khác	10 (71,4)	4 (28,6)	14 (15,1)	
Dự phòng sinh non	Không	16 (32,7)	33 (67,3)	49 (52,7)	0,019 ^a
	Có	25 (56,8)	19 (43,2)	44 (47,3)	
Tiền sử bệnh phụ khoa	Không	37 (43,5)	48 (56,5)	85 (91,4)	0,728 ^b
	Có	4 (50,0)	4 (50,0)	8 (8,6)	
Tiền sử sản khoa	Con so	25 (43,9)	32 (56,1)	57 (61,3)	0,956 ^a
	Con rạ	16 (44,4)	20 (55,6)	36 (38,7)	
Bệnh lý thai kỳ	Không	28 (41,8)	39 (58,2)	67 (72,0)	0,474 ^a
	Có	13 (50,0)	13 (50,0)	26 (28,0)	

^a Chi-square test, ^b Fisher's exact test, ^c T-test.

Sản phụ có thai tự nhiên, có thai 1 rau 1 ối, 1 rau 2 ối, và nhóm sản phụ được điều trị dự phòng sinh non thì có tỷ lệ sinh non trước 37 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại. Tuổi thai lúc sinh trung bình của nhóm sinh non trước 37 tuần là $34,1 \pm 2,1$, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với tuổi thai của nhóm không sinh non trước 37 tuần ($37,2 \pm 0,4$).

3.3.5. Khả năng dự báo sinh non trước 37 tuần của chiều dài và góc cổ tử cung

Bảng 3.25. Sự khác biệt trung bình chiều dài cổ tử cung giữa nhóm sinh non và không sinh non trước 37 tuần qua 6 thời điểm đo

Tuần	Sinh non trước 37 tuần (trung bình $\pm$ sai số chuẩn - SE)		Chênh lệch (95%CI)	p*
	Có (n=41)	Không (n=52)		
14	36,4 $\pm$ 1,0	37,2 $\pm$ 0,9	0,8 (-1,9-3,5)	0,543
16	34,7 $\pm$ 0,9	37,2 $\pm$ 0,8	2,5 (0,2-4,8)	0,035
18	35,9 $\pm$ 0,7	38,1 $\pm$ 0,7	2,2 (0,2-4,1)	0,033
20	34,6 $\pm$ 0,8	37,8 $\pm$ 0,7	3,3 (1,3-5,3)	0,001
22	33,9 $\pm$ 0,9	38,6 $\pm$ 0,8	4,7 (2,4-7,1)	<0,001
24	32,9 $\pm$ 1,1	39,2 $\pm$ 1,0	6,3 (3,4-9,2)	<0,001
Chung	34,7 $\pm$ 0,6	38,0 $\pm$ 0,6	3,3 (1,6-5,0)	<0,001

* Linear mixed model.

Không có sự khác biệt về chiều dài CTC giữa hai nhóm sinh non trước 37 tuần và không sinh non trước 37 tuần thời điểm đo tuần 14. Từ tuần 16, chiều dài CTC của nhóm sinh non trước 37 tuần ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sinh non trước 37 tuần ($p < 0,05$). Sự khác biệt có xu hướng tăng mạnh hơn ở các mốc đo cuối.

Bảng 3.26. Kết quả mô hình hỗn hợp tuyến tính về sự thay đổi chiều dài cổ tử cung trong sinh non trước 37 tuần theo 6 thời điểm.

Nguồn biến	Giá trị F	p*
Hệ số chặn	7578,1	<0,001
Sinh non (Có/Không)	15,6	<0,001
Thời điểm đo	1,2	0,336
Tương tác Sinh non và thời điểm đo	3,2	0,009

* Linear mixed model.

Chiều dài CTC ở các thời điểm đo khác nhau không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($F=1,2$, $p>0,05$). Có sự khác biệt đáng kể về chiều dài CTC giữa nhóm sinh non và không sinh non ($F=15,6$, $p<0,001$). Có sự tương tác có ý nghĩa thống kê giữa sinh non trước 37 tuần và thời điểm đo đối với chiều dài CTC ($F = 3,2$, $p=0,009$).

Bảng 3.27. Sự khác biệt trung bình góc cổ tử cung giữa nhóm sinh non và không sinh non trước 37 tuần qua 6 thời điểm đo

Tuần	Sinh non trước 37 tuần (trung bình $\pm$ sai số chuẩn - SE)		Chênh lệch (95%CI)	p*
	Có (n=41)	Không (n=52)		
14	93,6 $\pm$ 4,2	98,6 $\pm$ 3,7	5,0 (-6,2-16,1)	0,379
16	98,9 $\pm$ 3,9	101,3 $\pm$ 3,5	2,4 (-8,0-12,8)	0,649
18	103,5 $\pm$ 3,0	101,8 $\pm$ 2,7	-1,7 (-9,7-6,4)	0,680
20	106,7 $\pm$ 3,0	98,4 $\pm$ 2,7	-8,3 (-16,3- (-0,4))	0,040
22	105,9 $\pm$ 2,8	94,6 $\pm$ 2,5	-11,2 (-18,7- (-3,7))	0,004
24	109,4 $\pm$ 3,3	87,4 $\pm$ 2,9	-21,9 (-30,6- (-13,3))	<0,001
Chung	103,0 $\pm$ 2,2	97,0 $\pm$ 1,9	-6,0 (-11,7- (-0,2))	0,042

* Linear mixed model.

Không có sự khác biệt về góc CTC giữa hai nhóm sinh non trước 37 tuần và không sinh non trước 37 tuần thời điểm đo tuần 14 đến tuần 18. Từ tuần 20, góc CTC của nhóm sinh non trước 37 tuần lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sinh non trước 37 tuần ($p < 0,05$). Sự khác biệt có xu hướng tăng mạnh hơn ở các mốc đo cuối.

Bảng 3.28. Kết quả mô hình hỗn hợp tuyến tính về sự thay đổi góc cổ tử cung trong sinh non trước 37 tuần theo 6 thời điểm.

Nguồn biến	Giá trị F	p*
Hệ số chặn	4794,2	<0,001
Sinh non 37 tuần (Có/Không)	4,3	0,042
Thời điểm đo	1,6	0,169
Tương tác Sinh non và thời điểm đo	6,2	<0,001

* Linear mixed model.

Góc CTC ở các thời điểm đo khác nhau không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Có sự khác biệt đáng kể về góc CTC giữa nhóm sinh non và không sinh non trước 37 tuần ($F=4,3$, $p=0,042$). Có sự tương tác có ý nghĩa thống kê giữa sinh non trước 37 tuần và thời điểm đo đối với góc CTC ($F = 6,2$, $p<0,001$).

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với kết cục sinh non trước 37 tuần tại từng thời điểm đo

Thời điểm đo	Hình thái CTC	OR (95%CI)	p
Tuần 14	Chiều dài CTC	1,012 (0,932-1,099)	0,784
	Góc CTC	0,994 (0,976-1,013)	0,545
Tuần 16	Chiều dài CTC	0,952 (0,866-1,047)	0,314
	Góc CTC	0,997 (0,976-1,017)	0,744
Tuần 18	Chiều dài CTC	0,918 (0,824-1,023)	0,121
	Góc CTC	1,004 (0,979-1,030)	0,731
Tuần 20	Chiều dài CTC	0,882 (0,793-0,980)	0,020
	Góc CTC	1,023 (0,998-1,049)	0,069
Tuần 22	Chiều dài CTC	0,891 (0,813-0,977)	0,014
	Góc CTC	1,039 (1,011-1,069)	0,007
Tuần 24	Chiều dài CTC	0,910 (0,830-0,998)	0,046
	Góc CTC	1,044 (1,018-1,072)	<0,001

*Mô hình hồi quy logistic nhị phân đa biến, hiệu chỉnh bởi biến loại song thai, kiểu thai lần này, điều trị dự phòng sinh non, PSME2.

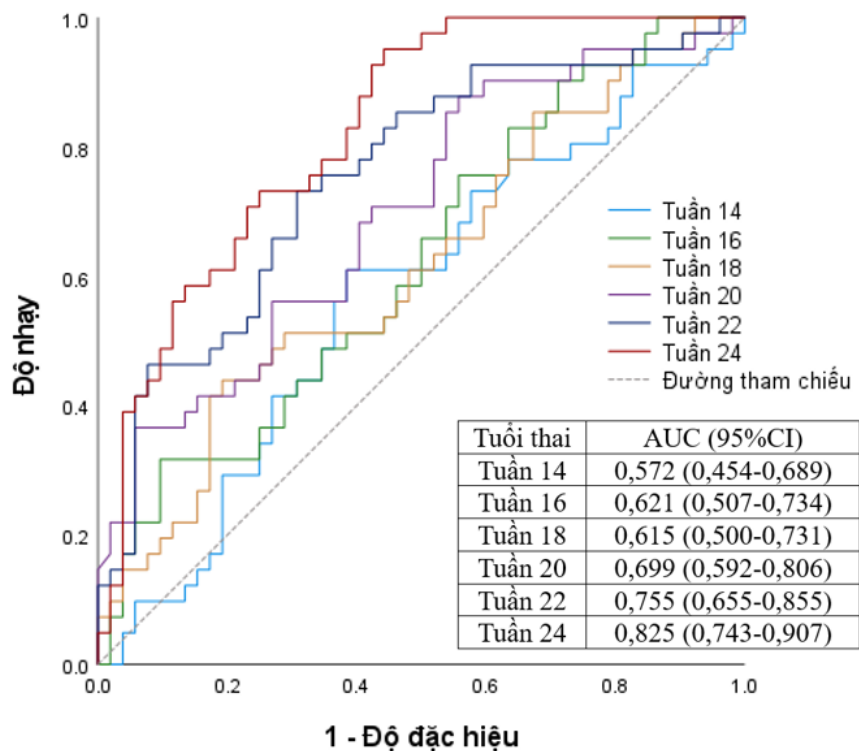
Từ tuần 20 có mối liên quan nghịch giữa chiều dài CTC và sinh non trước 37 tuần, với OR (95%CI) tại các thời điểm tuần 20, 22, 24 lần lượt là 0,882 (0,793-0,980), 0,891 (0,813-0,977), và 0,910 (0,830-0,998). Tại thời điểm tuần 22 và 24 cũng cho thấy góc CTC có liên quan đến sinh non trước 37 tuần, với OR (95%CI) lần lượt là: 1,039 (1,011-1,069), và 1,044 (1,018-1,072).

Bảng 3.30. Mô hình GEE về sự thay đổi của chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung với sinh non trước 37 tuần

Biến	Beta (95% Wald CI)	OR (95%CI)	p
Chiều dài CTC	0,080 (-0,133-(-0,027))	0,923 (0,875-0,973)	0,003
Góc CTC	0,014 (0,003-0,026)	1,014 (1,003-1,026)	0,012

* Mô hình được hiệu chỉnh bởi loại song thai, kiểu thai lần này, điều trị dự phòng sinh non, PSME2.

Cả chiều dài CTC và góc CTC đều liên quan đến nguy cơ sinh non trước 37 tuần của thai phụ. Mỗi đơn vị tăng của chiều dài CTC liên quan đến giảm khoảng 7,7% odds sinh non ở mức trung bình quần thể (OR=0,923; 95% CI: 0,875-0,973). Trong khi đó, mỗi đơn vị tăng của góc CTC liên quan đến tăng khoảng 1,4% odds sinh non ở mức trung bình quần thể (OR=1,014; 95% CI: 1,003-1,026).



Biểu đồ 3.13. Giá trị tiên lượng sinh non kết hợp chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung tại mỗi thời điểm đo

Tại tuần 24, sự kết hợp giữa chiều dài CTC và góc CTC có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC= 0,825 (95%CI: 0,743-0,907).

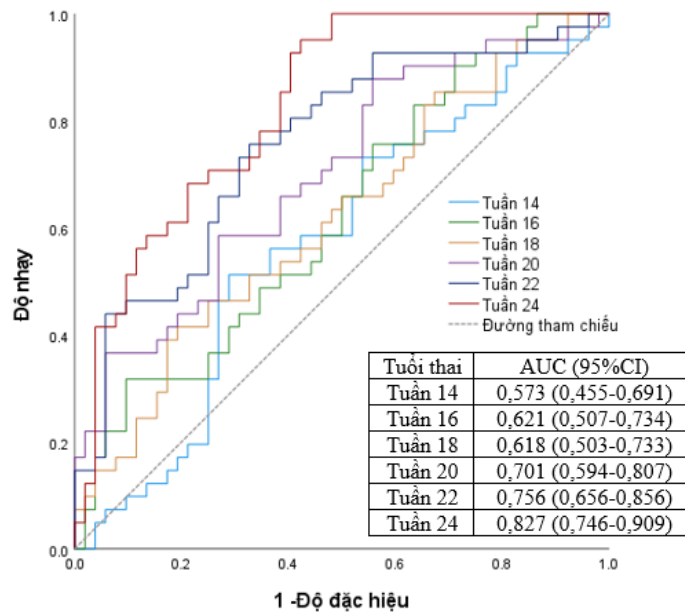
3.3.6. Khả năng dự báo sinh non trước 37 tuần của mRNA, tiền viêm và hình thái cổ tử cung

Bảng 3.31. Phân bố nồng độ tiền viêm và gen của sản phụ theo kết cục sinh non trước 37 tuần

Đặc điểm	Sinh non trước 37 tuần		Tổng	p ^d
	Có Trung vị (IQR)	Không Trung vị (IQR)		
IL-1 β	198,86 (78,69)	197,23 (47,08)	197,03 (56,15)	0,736
IL-6	27,14 (24,08)	19,43 (19,11)	20,32 (20,65)	0,612
TNF- α	16,45 (9,88)	15,34 (7,91)	15,20 (8,63)	0,160
Nồng độ gen Hsa-Let-7g	0,98 (0,67)	1,04 (0,79)	1,00 (0,74)	0,464
Nồng độ gen NAMPT	0,89 (2,17)	1,09 (3,16)	1,03 (2,70)	0,798
Nồng độ gen APOA1	0,73 (1,46)	1,00 (1,62)	1,00 (1,60)	0,427
Nồng độ gen APOA4	0,00 (4,00)	0,00 (4,00)	0,00 (4,00)	0,452
Nồng độ gen PSME2	2,75 (42,25)	1,00 (7,25)	1,00 (23,12)	0,048

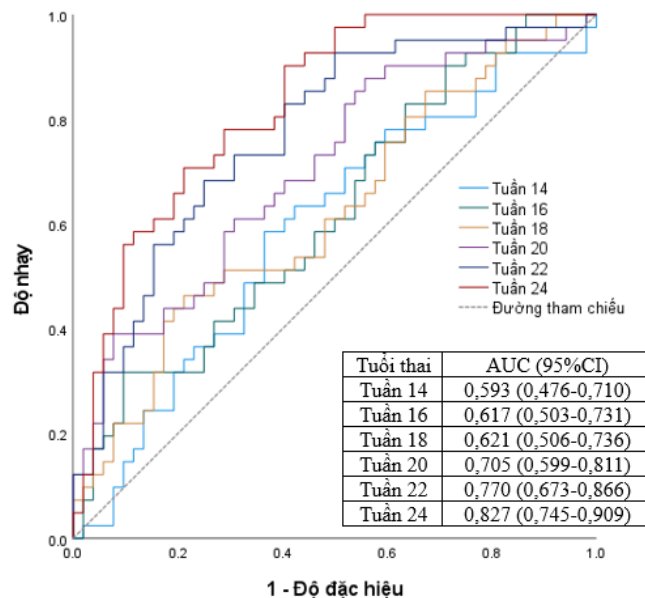
^d Mann-Whitney U test.

Không có sự khác biệt về nồng độ các yếu tố tiền viêm theo kết cục thai kỳ. Nồng độ gen PSME2 ở nhóm thai phụ sinh non 37 tuần với phân bố trung vị là 2,75 (Khoảng tứ phân vị: 42,25), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ không sinh non, với trung vị nồng độ gen là 1,00 (khoảng tứ phân vị: 7,25).



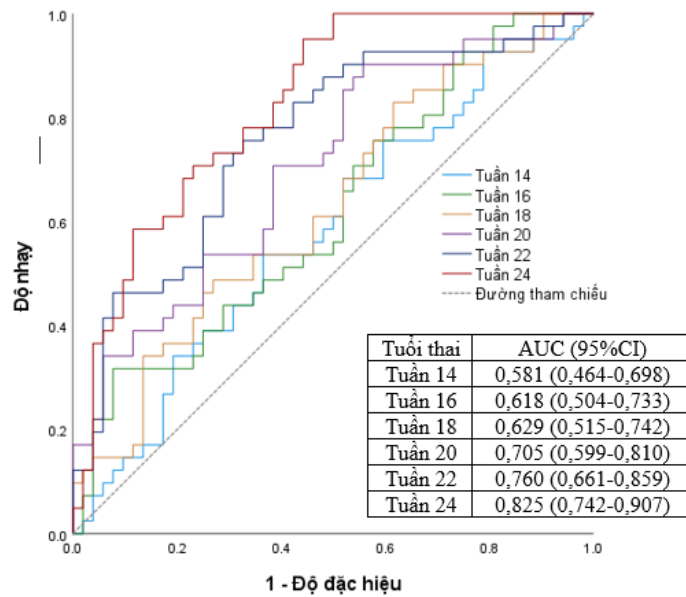
Biểu đồ 3.14. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen Hsa-let-7g trong tiên lượng sinh non 37 tuần.

Khi có sự phối hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen Hsa-let-7g, tại tuần 24 có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC= 0,827 (95%CI: 0,746-0,909).



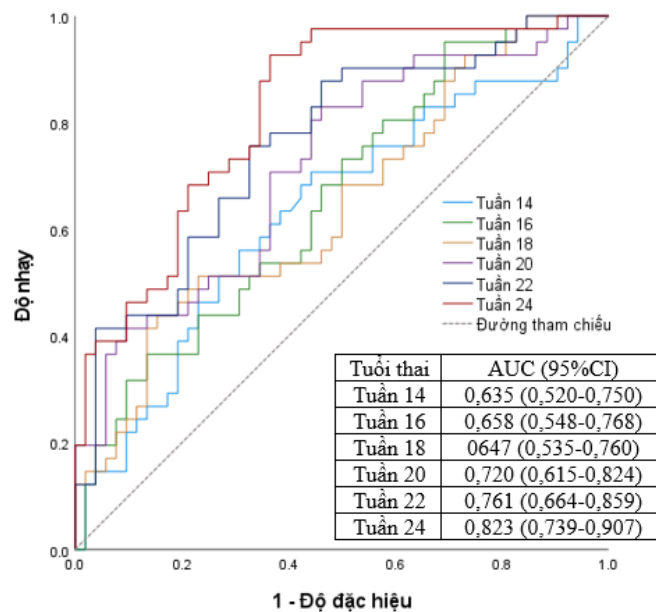
Biểu đồ 3.15. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen NAMPT trong tiên lượng sinh non 37 tuần

Khi có sự phối hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen NAMPT, tại tuần 24 có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC= 0,827 (95%CI: 0,745-0,909).



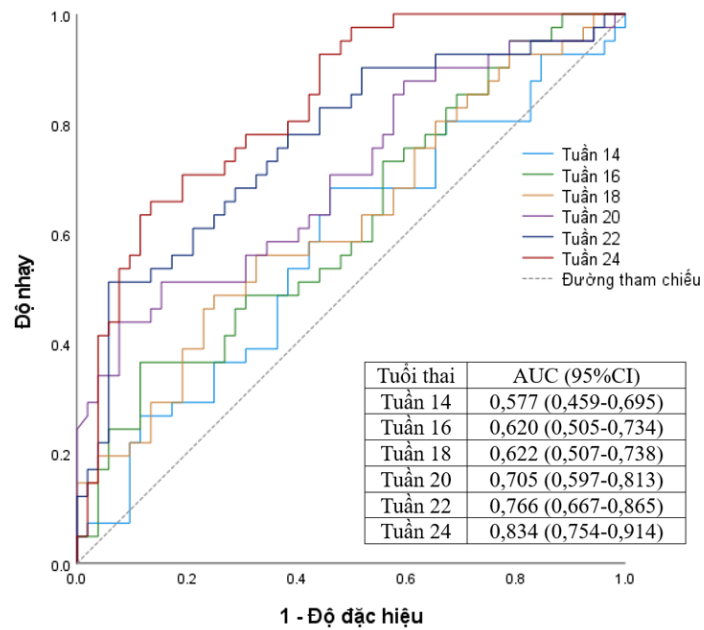
Biểu đồ 3.16. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen APOA1 trong tiên lượng sinh non 37 tuần

Khi có sự phối hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen APOA1, tại tuần 24 có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC= 0,825 (95%CI: 0,742-0,907).



Biểu đồ 3.17. Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen APOA4 trong tiên lượng sinh non 37 tuần

Khi có sự phối hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen APOA4, tại tuần 24 có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC= 0,823 (95%CI: 0,739-0,907).



Biểu đồ 3.18. Giá trị tiên lượng sinh non kết hợp chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và gen PSME2 tại mỗi thời điểm đo

Khi có sự phối hợp giữa chiều dài CTC, góc CTC và gen PSME2, tại tuần 24 có giá trị tiên lượng sinh non rất tốt với AUC= 0,834 (95%CI: 0,754-0,914).

Chương 4

BÀN LUẬN

Khác với các nghiên cứu cắt ngang trước đây thường chỉ siêu âm CTC tại một thời điểm duy nhất trong khoảng 16-24 tuần, hầu hết chưa phản ánh được thay đổi động học thực sự của CTC trong suốt quý II thai kỳ [4, 57, 83]. Ngoài ra, các nghiên cứu này chủ yếu thiết kế cắt ngang và có sự ảnh hưởng bởi sự khác biệt cá thể. Do đó, việc mô tả sự thay đổi theo thời gian của các chỉ số hình ảnh học CTC sử dụng thiết kế dọc với đo lặp lại nhiều thời điểm trên cùng sản phụ, điều mà rất ít nghiên cứu trước đây thực hiện, đặc biệt là đối với góc CTC là một chỉ số mới đặc biệt với đối tượng song thai. Trong bối cảnh đó, nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành theo thiết kế dọc có đo lặp lại, trong đó chiều dài CTC và góc CTC được đo liên tiếp tại các mốc 14, 16, 18, 20, 22 và 24 tuần trên cùng nhóm thai phụ song thai khỏe mạnh. Ngoài ra nghiên cứu này bước đầu tìm mối liên quan từ mRNA đến biểu hiện của chúng trên xét nghiệm và lâm sàng. Cách tiếp cận này nhằm đáp ứng việc mô tả và phân tích sự thay đổi hình ảnh học CTC trên siêu âm quý II từ mức độ di truyền đến biểu hiện hình thái CTC ở thai phụ song thai, đồng thời cung cấp dữ liệu tham chiếu đầu tiên về diễn biến động học góc CTC đầu tiên trong thai kỳ song thai tại Việt Nam.

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Trong mẫu nghiên cứu gồm 93 sản phụ mang song thai, các đặc điểm nhân trắc học và tiền sử sản khoa có tính đại diện cho quần thể thai nghén song thai tại Việt Nam. Kết quả của chúng tôi cho thấy tuổi mẹ trung bình $32,1 \pm 4,6$ tuổi, BMI trung bình $21,1 \pm 2,2$, tỷ lệ con so 61,3% và con rạ 38,7%. Tỷ lệ có thai nhờ hỗ trợ sinh sản (IVF/IUI) cao, chiếm 72%, phần lớn là song thai hai bánh rau, hai buồng ối (84,9%) có 2 trường hợp 1 bánh rau 1 buồng ối nhưng tuổi thai kết thúc thai kỳ đều là 35 tuần do chuyển dạ sinh non. Có 28% trường hợp mắc bệnh trong thai kỳ, bao gồm 14 sản phụ mang bệnh lý khi mang thai (tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh tuyến giáp) (Bảng 3.1). Những đặc điểm này cho thấy tính đa dạng của mẫu nghiên cứu, phù hợp để đánh giá sự thay đổi hình ảnh học CTC trên siêu âm quý II.

So sánh với các công bố quốc tế, tuổi mẹ và BMI trong nghiên cứu tương đồng với báo cáo trước đây của Hughes và cộng sự (2025) trên 17 nghiên cứu song thai không triệu chứng cho thấy tuổi mẹ trung bình 33,5 và phần lớn sản phụ có BMI bình thường trong nghiên cứu của Xiaomin Zhao và cộng sự [57, 84]. Tuy nhiên, tỷ lệ có thai bằng hỗ trợ sinh sản trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể so với hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước. Đỗ Tuấn Đạt và cộng sự thống kê tỷ lệ song thai do IVF tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội là 43,7% [85]. Tương tự, Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật Hoa Kỳ ghi nhận tỷ lệ song thai do hỗ trợ sinh sản chỉ chiếm 12% các trường hợp song thai, một nghiên cứu thuần tập khác trên gần 2 triệu sản phụ cho thấy tỷ lệ mang song thai sau IUI và IVF lần lượt là 9,4% và 14,7% [86, 87]. Do mẫu nghiên cứu thực hiện tại thành phố Hải Phòng trên đối tượng song thai tự nguyện tham gia nghiên cứu nên đối tượng này thường lo lắng chủ động tham gia nghiên cứu. Một lý do quan trọng là tuổi mẹ trung bình ở mẫu tương đối cao và độ tuổi cao hơn liên quan mật thiết tới nhu cầu và tần suất sử dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản do suy giảm khả năng sinh sản theo tuổi. Mặt khác, do sự phát triển của xã hội tỷ lệ kết hôn muộn ngày càng cao làm đẩy độ tuổi sinh đẻ lên cao hơn so với các nghiên cứu trước đây. Chúng tôi cũng tiến hành phân tích so sánh giữa nhóm HTSS và nhóm thai tự nhiên nhưng do cỡ mẫu quá ít và tỷ lệ sinh non ở nhóm thai tự nhiên rất thấp nên chưa ghi nhận sự khác biệt, nên chúng tôi không trình bày phân tích dưới nhóm ở phần kết quả nghiên cứu.

Các đặc điểm dân số nêu trên cũng có thể tác động lên chiều dài và góc CTC. Tuổi mẹ cao hơn liên quan với nguy cơ sinh non và có thể đi kèm thay đổi cấu trúc CTC dẫn tới chiều dài CTC ngắn hơn [88]. BMI bất thường, đặc biệt thừa cân/béo phì, có thể gia tăng tình trạng viêm hệ thống và ảnh hưởng tới chiều dài CTC, tuy nhiên mối liên quan giữa BMI mẹ và sinh non chưa được làm sáng tỏ [89, 90]. Đáng lưu ý, tỷ lệ có thai bằng IVF/IUI cao (72%) là đặc trưng quan trọng của đối tượng nghiên cứu dẫn đến các kết cục và biến chứng khác so với quần thể mang thai tự nhiên. Trong nhiều báo cáo, song thai có tỷ lệ sinh non tự phát cao hơn do yếu tố chuyển đa phôi, biến đổi nội tiết do sử dụng estrogen/progesterone ngoại sinh và các can thiệp y tế sớm [91, 92]. Những cơ chế này có thể dẫn tới chiều dài CTC ngắn hơn và góc CTC rộng hơn ở quý 2 so với nhóm phụ nữ mang thai tự nhiên. Do thiết kế nghiên cứu hiện tại không thực hiện phân tích phân tầng cụ thể giữa nhóm IVF và

nhóm có thai tự nhiên, đây là một hạn chế của nghiên cứu có thể dẫn tới đánh giá quá mức nguy cơ sinh non tự phát và ảnh hưởng tới tính áp dụng của các kết quả thu được. Vì vậy, các nhóm nghiên cứu tiếp tục nghiên cứu theo dõi trên nhóm thai tự nhiên tiến hành phân tích phân tầng để hạn chế điều này chúng tôi đã điều chỉnh đa biến để làm sáng tỏ ảnh hưởng độc lập của yếu tố có thai bằng hỗ trợ sinh sản lên chiều dài và góc CTC. Ngoài ra, trong mẫu nghiên cứu có một tỷ lệ nhất định bệnh lý phụ khoa (u xơ cơ tử cung, tiền sử mô polyp tử cung, PCOS) (8,6%). Dữ liệu y văn về ảnh hưởng của u xơ và polyp trong song thai vẫn còn mâu thuẫn, một số nghiên cứu lớn không thấy gia tăng rõ rệt biến cố sản khoa ở song thai nhưng tác động có thể tùy thuộc vị trí và kích thước của u xơ và polyp [93, 94] trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh lý này là bệnh nhân có tiền sử mô polyp tử cung và u xơ tử cung đa phần là loại u xơ loại 4, 5 ít có tác động đến thai kỳ. Ngược lại, PCOS liên quan tới tăng nguy cơ sinh non trong song thai theo các nghiên cứu dân số [95]. Cơ sở của mối liên quan này được tạo ra bởi những đối tượng PCOS thường thừa cân, béo phì, cường androgen, rối loạn chuyển hóa glucose và tăng nồng độ các marker viêm [96-98]. Đây đều là các nguyên nhân tiềm năng gây sinh non tự phát. Do đó điều này cần được xem xét khi phân tích kết cục của thai kỳ nhưng do số lượng bệnh nhân ít nên khi phân tích chúng tôi chưa thấy rõ sự khác biệt ở nhóm đối tượng này do vậy chúng tôi không trình bày ở phần kết quả nghiên cứu. Đặc biệt, loại song thai là yếu tố chủ chốt ảnh hưởng đến các kết cục thai kỳ. Song thai 1 bánh rau có nhiều biến cố chu sinh và sinh non hơn do có các bệnh lý thai kỳ như thai giới hạn tăng trưởng có chọn lọc, hội chứng truyền máu song thai... Các phân tích gần đây khẳng định song thai 1 bánh rau làm tăng nguy cơ sinh non ở nhiều mức và cần được báo cáo tách biệt khi phân tích các kết cục của thai kỳ song thai [99, 100], đặc biệt nhóm song thai 1 bánh rau 1 buồng ối có chỉ định kết thúc thai kỳ ở tuần thứ 36, nhưng do 2 bệnh nhân song thai 1 bánh rau 1 buồng ối của chúng tôi chuyển dạ sinh non vào thời điểm 35 tuần do vậy chúng tôi vẫn đề vào nghiên cứu để đa dạng loại song thai. Mặc dù các yếu tố nói trên có sự ảnh hưởng đến thay đổi hình thái và kết cục thai kỳ nhưng mức độ ảnh hưởng thấp và khi phân tích chúng tôi đã hiệu chỉnh để làm rõ mối liên quan mRNA, tiền viêm và hình thái CTC với sinh non, mặt khác tỷ lệ các ca có yếu tố trên rất thấp do đó nó còn đảm bảo được tính đa dạng mẫu nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. THAY ĐỔI HÌNH THÁI HỌC CỔ TỬ CUNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC YẾU TỐ GENOMICS, TIỀN VIÊM

4.2.1. Sự thay đổi hình thái học cổ tử cung

4.2.1.1. Sự thay đổi chiều dài CTC trên siêu âm quý II ở sản phụ song thai

4.2.1.1.1. Chiều dài CTC tại các tuần tuổi thai.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chiều dài CTC được đo lặp lại qua đường âm đạo tại 6 thời điểm từ 14 đến 24 tuần trên 93 sản phụ mang song thai, với tổng số 558 phép đo. Kết quả cho thấy chiều dài CTC ít có sự thay đổi trong quý II của thai kỳ. Chiều dài CTC trung bình là $36,6 \pm 6,0$ mm, dao động từ 6,4 đến 54,3 mm (Bảng 3.2). Phân tích phương sai lặp lại cho thấy không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về chiều dài CTC giữa các thời điểm đo ($F=0,619$; $p=0,594$). Kết quả này cho thấy chiều dài CTC có xu hướng ổn định trong suốt quý II của thai kỳ (Bảng 3.5). Biểu đồ phân bố tần số ghi nhận giá trị trung bình lệch phải (skewness=1,73), cho thấy phần lớn thai phụ có chiều dài CTC trong khoảng bình thường, nhưng tồn tại một số ít trường hợp có chiều dài CTC ngắn bất thường, có thể đây là nhóm có nguy cơ sinh non tiềm ẩn (Bảng 3.3). Đây là nhóm có ý nghĩa lâm sàng đặc biệt, vì theo Prodan và cộng sự (2020), sự thay đổi chiều dài CTC theo thời gian có giá trị dự báo sinh non cao hơn so với giá trị đơn lẻ [101]. Do vậy, việc chúng tôi tiến hành đo lặp lại chiều dài CTC nhiều thời điểm theo thiết kế dọc là một điểm mạnh và cũng là điểm mới nổi bật của nghiên cứu, giúp nhận diện sớm nhóm có xu hướng rút ngắn chiều dài CTC, đồng thời giúp xác định thời điểm tối ưu nhất đánh giá hình thái học CTC ở quý II thai kỳ. Từ đó, có thêm những chỉ dấu mới cho dự báo sinh non ở song thai.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu khác. Melamed và cộng sự (2016) khi theo dõi dọc 441 trường hợp song thai từ 18 đến 32 tuần nhận thấy chiều dài CTC trung bình ở 18 tuần đến 21 tuần 6 ngày là $37,3 \pm 7,1$ mm và ở 22 tuần đến 24 tuần 6 ngày là $36,4 \pm 8,7$ mm [102]. Olisova và cộng sự (2023) trong nghiên cứu hồi cứu 469 trường hợp song thai tại Đài Loan từ 20-24 tuần thai kỳ báo cáo chiều dài CTC trung bình là $37,1 \pm 7,8$ mm [83]. Bertan Arka và cộng sự cũng đã tiến hành phân tích sự biến đổi CTC từ tuần 16 đến 24 tuần trên 281 song thai, nhưng nghiên cứu chỉ đo tại 1 thời điểm không theo dõi dọc sự biến đổi trên cùng 1 sản phụ. Kết quả cho thấy chiều dài CTC trung bình là $37,6 \pm 7,2$ mm và trung vị là 37,1 mm.

Kết quả này không ghi nhận sự biến thiên đáng kể giữa các tuần thai và ở các trường hợp đơn thai cùng thời điểm [103].

Một báo cáo khác tại Thái Lan (2022) trên 123 sản phụ song thai không biến chứng cho thấy chiều dài CTC trung bình trong khoảng 18-24 tuần thai là $38,3 \pm 5,8$ mm và nhận thấy diễn tiến chiều dài CTC giai đoạn này giữa các mốc tuổi thai tương đối ổn định [104].

Bảng 4.1. So sánh chiều dài cổ tử cung trung bình ở các nghiên cứu song thai

Tác giả, năm	Cỡ mẫu (n)	Địa điểm	Thiết kế nghiên cứu	Thời điểm đo	Số lần đo trên 1 sản phụ	Chiều dài CTC trung bình (mm)	Hệ số tương quan (r hoặc r^2)
Melamed, 2016 [102]	441	Mỹ	Thuần tập hồi cứu, theo dõi dọc	14-18 tuần	2-3 lần	$37,3 \pm 7,1$	-
				28-32 tuần	2-3 lần	$36,4 \pm 8,7$	
Olisova, 2023 [83]	469	Đài Loan	Hồi cứu	20-24 tuần	1 lần	$37,1 \pm 7,8$	-
Bertan Arka, 2023 [103]	281	Thổ Nhĩ Kỳ	Hồi cứu	16-24 tuần	1 lần	$37,6 \pm 7,2$	-
						Trung vị: 37,1	
Sommart, 2022 [104]	123	Thái Lan	Thuần tập hồi cứu	18-24 tuần	1 lần	$38,3 \pm 5,8$	-0,549
Chúng tôi 2025	93	Việt Nam	Thuần tập, theo dõi dọc	14-24 tuần	6 lần	$36,6 \pm 6,0$	$r^2 = 0,0001$

Các số liệu trên cho thấy rằng trong song thai, chiều dài CTC thường ổn định trong nửa đầu thai kỳ, chỉ giảm đáng kể ở nhóm nguy cơ cao hoặc giai đoạn muộn hơn của quý II.

Về mặt sinh lý, chiều dài CTC chịu ảnh hưởng của quá trình tái cấu trúc CTC bao gồm thay đổi cấu trúc collagen, proteoglycan và tăng hoạt tính enzyme MMP trong mô đệm CTC [15]. Trong nửa đầu thai kỳ, các thay đổi này diễn ra chậm và có kiểm soát, giúp CTC duy trì chiều dài ổn định. Chỉ khi quá trình chín muồi CTC được khởi phát sớm (do viêm, áp lực cơ học hoặc rối loạn nội tiết), chiều dài CTC mới rút ngắn nhanh và liên quan tới sinh non [105]. Theo phân loại của Word và cộng sự (2007), giai đoạn giữa thai kỳ tương ứng với pha “mềm hóa”, khi các bó collagen type I và III vẫn còn giữ mật độ cao và mức độ liên kết ổn định, làm cho CTC duy trì độ cứng và chiều dài tương đối ổn định [106]. Các nghiên cứu cơ bản về mô học cũng cho thấy các enzyme phân giải mô như matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-8, MMP-9) bị ức chế mạnh dưới ảnh hưởng của progesterone, giúp duy trì trạng thái chống viêm của CTC và ngăn sự rút ngắn sớm [107, 108]. Chỉ đến cuối quý II và quý III, các tín hiệu hoạt hóa MMPs, tăng giữ nước, giảm liên kết collagen mới xuất hiện và dẫn đến rút ngắn rõ rệt trong pha “chín muồi”. Các tác giả khác cũng đã nhấn mạnh rằng ở song thai, tăng áp lực cơ học trong buồng tử cung là yếu tố thúc đẩy tái cấu trúc sớm, song quá trình này thường chỉ rõ rệt sau 24 tuần thai kỳ. Vì vậy, sự ổn định của chiều dài CTC trong giai đoạn 14–24 tuần của chúng tôi là phù hợp về mặt sinh học.

Một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến chiều dài là phương thức thụ thai. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ hỗ trợ sinh sản (IVF/IUI) cao hơn rõ so với hầu hết các nghiên cứu khác. Saccone cộng sự (2019) cho thấy phụ nữ mang song thai do hỗ trợ sinh sản có chiều dài CTC trung bình ngắn hơn khoảng 2 mm so với song thai tự nhiên, có thể do tác động của các thủ thuật trước đó, thay đổi nội tiết trong giai đoạn hỗ trợ hoàng thể và phản ứng viêm [109]. Tuy nhiên, sự khác biệt nhỏ này không ảnh hưởng đáng kể đến giá trị trung bình toàn quần thể, phù hợp với kết quả của chúng tôi.

Nhìn chung, chiều dài CTC trung bình ở sản phụ song thai trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các báo cáo khác và không có thay đổi có ý nghĩa trong giai đoạn 14-24 tuần. Kết quả này phản ánh đặc điểm ổn định sinh lý của CTC ở quý

II thai kỳ, đồng thời cho thấy các yếu tố nhân trắc học và sản khoa (tuổi mẹ cao, tỷ lệ hỗ trợ sinh sản lớn, môi trường đô thị) có thể ảnh hưởng nhẹ nhưng không làm thay đổi xu hướng chung. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu số ít có thiết kế dọc đo lặp lại nhiều thời điểm để mô tả diễn tiến chiều dài CTC trong song thai, đặc biệt tại Việt Nam. Do đó chúng tôi bước đầu xây dựng phân bố bách phân vị chiều dài CTC theo tuổi thai và xác định ngưỡng cảnh báo sinh non phù hợp cho quần thể song thai Việt Nam.

4.2.1.1.2. Phân bố bách phân vị chiều dài cổ tử cung ở sản phụ song thai.

Từ những kết quả trên, để mô tả rõ hơn sự phân bố và biến thiên của chiều dài CTC theo tuổi thai trong quần thể nghiên cứu, chúng tôi đã đưa ra biểu đồ bách phân vị dựa trên các phép đo lặp lại. Biểu đồ này không chỉ cho phép mô tả động học của chiều dài CTC trong quý II mà còn cho phép xác định các ngưỡng cảnh báo có ý nghĩa lâm sàng trong dự báo sinh non ở song thai. Biểu đồ bách phân vị cho thấy chiều dài CTC tương đối ổn định trong giai đoạn 14-24 tuần ở các ngưỡng, phù hợp với các kết quả nêu trên. Ở đường trung vị, chiều dài CTC dao động nhẹ (36 mm đến 37,5 mm), tương tự như các báo cáo khác của Bertan Arka (2023) và Sommart (2016) [103, 104]. Tuy nhiên các ngưỡng bách phân vị 5 và 10 có xu hướng giảm theo tuổi thai, biểu hiện rõ rệt nhất ở bách phân vị 5 (giảm từ 28,5 mm xuống 23,6 mm). Hiện tượng này giải thích trực tiếp quan sát phân bố lệch phải trong khi phần lớn quần thể duy trì chiều dài CTC ổn định, vẫn tồn tại một nhóm nhỏ có chiều dài CTC rút ngắn theo thời gian và tiềm ẩn nguy cơ sinh non. Theo đồng thuận Delphi (2024), chiều dài CTC ≤ 25 mm trong khoảng 18-23 tuần ở song thai được coi là ngắn và có nguy cơ sinh non cao [56].

Bách phân vị này cung cấp mốc tham chiếu cho chiều dài CTC ở song thai tại Việt Nam mà còn cho phép xác định ngưỡng cảnh báo và theo dõi diễn tiến để phân loại sản phụ vào nhóm nguy cơ.

Về mối tương quan, chúng tôi nhận thấy có mối tương quan nghịch rất yếu và không có ý nghĩa thống kê giữa chiều dài CTC và tuổi thai từ 14 đến 24 tuần với $r^2=0,0001$ ($p > 0,05$) (Biểu đồ 3.3). Điều này chứng tỏ rằng khi xét toàn bộ quần thể song thai, chiều dài CTC hầu như không thay đổi tuyến tính theo tuổi thai trong giai đoạn 14–24 tuần.

Tuy nhiên, giá trị r^2 của chúng tôi rất thấp điều đó cho thấy là chiều dài CTC hoàn toàn ổn định ở mọi cá thể. Kết quả này phản ánh sự biến thiên chiều dài CTC giữa các cá thể lớn hơn nhiều so với biến thiên theo thời gian. Nói cách khác, mô hình hồi quy tuyến tính chưa đủ nhạy để nhận diện nhóm nhỏ có chiều dài CTC rút ngắn sớm, hiện tượng này được thể hiện rõ hơn ở biểu đồ bách phân vị, khi các bách phân vị thấp (bách phân vị 5, 10) có xu hướng giảm theo tuổi thai.

Theo sinh lý, điều này phù hợp với giai đoạn giữa thai kỳ khi quá trình tái cấu trúc CTC mới bắt đầu, các bó collagen vẫn duy trì độ bền mô và áp lực cơ học do song thai chưa đủ lớn để gây rút ngắn đáng kể. Một số cá thể đơn lẻ có chiều dài CTC thấp sớm có thể liên quan đến yếu tố cơ địa (CTC yếu).

Mặc dù đã có một số nghiên cứu quốc tế mô tả chiều dài CTC ở song thai trong quý II nhưng phần lớn các nghiên cứu này chỉ tập trung vào giá trị trung bình hoặc đo tại một số mốc rời rạc, trong khi các biểu đồ bách phân vị theo tuần tuổi thai với độ phân giải cao còn rất hạn chế. Các nghiên cứu như của Melamed và cộng sự (2016), Akar (2023), Olisova (2023) hay Bumrunghuet (2022) đều ghi nhận xu hướng chung rằng chiều dài CTC ở song thai tương đối ổn định ở quý 2 và sự rút ngắn chỉ xảy ra ở một nhóm nhỏ sản phụ CTC yếu [83, 102-104]. Tuy nhiên, các biểu đồ tham chiếu của họ chủ yếu dựa trên dữ liệu cắt ngang hoặc theo dõi không liên tục, khiến việc mô tả động học của các phân vị thấp (đặc biệt là bách phân vị 5, bách phân vị 10) chưa thật sự đầy đủ. Sự thiếu hụt này dẫn đến khoảng trống trong việc xác định nhóm nguy cơ cao dựa trên diễn tiến CTC theo thời gian, đặc biệt ở quần thể châu Á.

Nghiên cứu của chúng tôi bổ sung vào khoảng trống này bằng cách xây dựng biểu đồ bách phân vị dựa trên các phép đo dọc lặp lại từ 14 đến 24 tuần, với mật độ đo dày hơn so với phần lớn các nghiên cứu đã công bố. Các nghiên cứu trước thường ít chú trọng đến diễn tiến của các phân vị thấp mà tập trung nhiều hơn vào giá trị trung vị hoặc các ngưỡng cố định (cut-off). Do đó, việc mô tả đầy đủ các phân vị, đặc biệt phân vị 5 và 10, giúp nhận diện nhóm sản phụ nguy cơ cao mà mô hình tương quan tuyến tính hoặc giá trị trung bình không thể làm rõ.

Như vậy, mối tương quan tuyến tính chiều dài CTC và tuổi thai không có ý nghĩa thống kê ở giai đoạn này phù hợp với sự biến đổi sinh lý CTC ở quý II thai kỳ.

Nó cho thấy rằng trong song thai, diễn tiến chiều dài CTC không thể mô tả bằng mô hình tuyến tính đơn giản, mà cần được đánh giá bằng phân tích dọc và biểu đồ bách phân vị để phát hiện nhóm nguy cơ sớm.

4.2.1.1.3. Thay đổi về chiều dài cổ tử cung

Ngoài ra khi phân tích lặp lại nhiều thời điểm trong bảng 3.5 cho thấy chiều dài CTC ở sản phụ song thai có những dao động nhỏ theo từng mốc tuổi thai, nhưng các thay đổi này đều không có ý nghĩa thống kê. Khi xem xét chi tiết từng cặp thời điểm, có thể nhận thấy một số mốc tuổi thai có xu hướng tăng nhẹ chiều dài CTC (từ 14-16 tuần tăng trung bình 0,75 mm; 14-20 tuần tăng 0,42 mm; 18-20 tuần tăng 0,76 mm). Mức tăng này rất nhỏ và chỉ là mức thay đổi sinh lý, không có giá trị lâm sàng đáng kể. Ngược lại, một số cặp thời điểm cho thấy chiều dài CTC giảm nhẹ, như từ 16-18 tuần giảm 1,09 mm, hoặc từ 18- 22 tuần giảm nhẹ 0,61 mm. Tuy nhiên, tất cả đều có $p > 0,05$. Điều này cho thấy rằng các thay đổi theo hướng tăng hoặc giảm đều rất nhỏ và chủ yếu phản ánh dao động tự nhiên của quá trình đo lường, không phải thay đổi thật sự trong cấu trúc CTC.

Việc chiều dài CTC có thể tăng ở một số mốc và giảm ở mốc khác nhưng với mức độ rất thấp cũng phù hợp với sinh lý học CTC quý II giai đoạn này đặc trưng bởi sự ổn định mô liên kết, độ trương lực collagen cao, và chưa xuất hiện các biến đổi tái cấu trúc mạnh như ở quý III. Tức là, dù có dao động, chiều dài CTC nhìn chung ổn định trong toàn bộ giai đoạn 14-24 tuần. Đây là thông tin quan trọng vì nhiều nghiên cứu trước đây chủ yếu đề cập đến chiều dài CTC dưới dạng đo chéo (cross-sectional), trong khi rất ít nghiên cứu đánh giá sự thay đổi theo thời gian trong cùng một sản phụ song thai. Đặc biệt tại Việt Nam, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào theo dõi dọc nhiều thời điểm như nghiên cứu này. Khoảng trống này khiến đặc điểm động học CTC ở song thai chưa được mô tả đầy đủ và bảng 3.5 có giá trị quan trọng trong việc cung cấp dữ liệu gốc để xác định rằng CTC của song thai tại quần thể Việt Nam không có xu hướng rút ngắn sớm trong quý II như một số giả thuyết từng đặt ra [110].

Nhờ theo dõi lặp lại, nghiên cứu không chỉ mô tả chiều dài trung bình tại từng thời điểm mà còn chứng minh được rằng mức độ biến thiên trong suốt quý II là rất thấp, qua đó củng cố độ tin cậy của việc xây dựng biểu đồ bách phân vị chiều dài CTC.

4.2.1.2. Sự thay đổi góc cổ tử cung trên siêu âm quý II ở sản phụ song thai

4.2.1.2.1. Góc cổ tử cung tại các tuần tuổi thai

Sau khi phân tích chiều dài CTC và đưa ra biểu đồ bách phân vị, chúng tôi tiếp tục đánh giá góc CTC. Đây là một thông số hình học phản ánh góc giữa trục tử cung và kênh CTC, có thể thay đổi sớm trước khi chiều dài CTC rút ngắn [111]. Việc theo dõi dọc góc CTC nhiều thời điểm trong song thai là điểm mới của nghiên cứu của chúng tôi, nhằm làm rõ hơn cơ chế hình ảnh học của CTC dưới tác động của song thai.

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm 93 sản phụ song thai với các phép đo góc CTC lặp lại từ 14-24 tuần, góc CTC trung bình quan sát được là $99,7^{\circ} \pm 22,0^{\circ}$ (phạm vi $42,8^{\circ}$ - $162,0^{\circ}$) (Bảng 3.6). Phân tích đo lặp lại (Repeated measures ANOVA) không cho thấy sự thay đổi có khác biệt có ý nghĩa thống kê của góc CTC theo các mốc tuổi thai ($F = 1,611$; $p = 0,176$) và các chỉ số mô tả phân bố cho thấy dữ liệu góc CTC tuân phân phối chuẩn (skewness = $-0,033$; kurtosis = $0,169$). Điều này cho thấy trong nửa đầu thai kỳ, cấu trúc hình học giữa trục tử cung và trục CTC chưa chịu ảnh hưởng rõ rệt của áp lực cơ học của sự gia tăng trọng lực từ thai và phần phụ của thai, phù hợp với đặc điểm sinh lý của giai đoạn II là “mềm hóa” CTC khi các sợi collagen vẫn duy trì độ bền mô tương đối tốt và trương lực CTC được bảo tồn. Mặc dù giá trị trung bình không thay đổi, nhưng sự dao động lớn trong toàn bộ mẫu ($42,8^{\circ}$ - $162,0^{\circ}$) cho thấy vẫn tồn tại một nhóm nhỏ sản phụ có góc CTC mở rộng đáng kể ngay từ quý II. Điều đó cho thấy có thể đây có thể là nhóm có thay đổi hình thái học sớm trước khi chiều dài CTC rút ngắn và có ý nghĩa trong nhận diện nguy cơ sinh non.

Điểm đáng chú ý là kết quả phân phối chuẩn (skewness gần 0, kurtosis gần 0) cho thấy góc CTC về mặt thống kê có đặc điểm phân bố đồng đều quanh trung bình, nhưng chính nhóm có góc mở rộng ($>140^{\circ}$ trong nghiên cứu) nhiều khả năng là những trường hợp bắt đầu biến đổi hình thái CTC sớm, dù các thay đổi này chưa đủ ảnh hưởng đến chiều dài CTC. Điều này phù hợp với giả thuyết từ các nghiên cứu trước đây rằng góc CTC có thể thay đổi sớm hơn chiều dài CTC, đóng vai trò là dấu ấn hình học đầu tiên của quá trình suy yếu của CTC trước khi có thay đổi về chiều dài. Một số nghiên cứu cũng cho thấy tính ứng dụng và ngưỡng cắt tham

khảo của góc CTC trong thực hành, Llobet và Khomees báo cáo góc CTC có mối liên hệ với sinh non tự phát và đề xuất các cut-off khác nhau tùy quần thể, điều này nhấn mạnh cần xây dựng ngưỡng cục bộ trên cơ sở đo lặp [65, 112]. Do đó, phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với y văn góc CTC không cần thay đổi trung bình toàn nhóm để có giá trị. Thay vào đó, giá trị tiên đoán nằm ở các cá thể có góc mở lớn, và việc phát hiện sớm nhóm này là mục tiêu ứng dụng trong tiên lượng nguy cơ sinh non.

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam thực hiện theo dõi dọc góc CTC theo nhiều mốc tuổi thai trong suốt giai đoạn 14-24 tuần ở song thai. Dù nhiều nghiên cứu đã phân tích góc CTC ở thai kỳ đơn thai, số lượng nghiên cứu thực hiện đo lặp góc CTC ở song thai còn rất ít trên thế giới và gần như không có dữ liệu tại Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi vì vậy đóng góp thêm những dữ liệu tham khảo bước đầu, giúp phác thảo động học thực sự của góc CTC theo thời gian thay vì chỉ ghi nhận tại một thời điểm duy nhất như phần lớn các nghiên cứu trước đây.

Kết quả nghiên cứu cho thấy góc CTC trong song thai tại giai đoạn 14-24 tuần ổn định ở mức trung vị nhưng có sự biến thiên lớn giữa các cá thể, phản ánh cơ chế sinh lý sinh non ở nhóm đối tượng CTC yếu, phù hợp với các nghiên cứu quốc tế. Việc ghi nhận một nhóm nhỏ có góc CTC mở sớm nhấn mạnh tính hữu ích của đo lặp và giá trị của góc CTC như một chỉ số hình học tiên lượng sớm nguy cơ sinh non. Nghiên cứu của chúng tôi đóng góp bằng chứng mới cho quần thể song thai Việt Nam, bổ sung thêm khoảng trống dữ liệu và đặt nền tảng cho việc xác định ngưỡng nguy cơ phù hợp cho ứng dụng lâm sàng trong tương lai.

4.2.1.2.2. Phân bố bách phân vị góc cổ tử cung ở sản phụ song thai

Biểu đồ bách phân vị góc CTC do chúng tôi cho thấy góc CTC đường trung vị tương đối ổn định trong khoảng 14-24 tuần và các ngưỡng bách phân vị cao (bách phân vị 90, 95) duy trì ở mức lớn ($\sim 130^\circ$ - 140°) cho thấy một nhóm nhỏ có góc rất mở sớm. Từ kết quả này cho thấy sự ổn định chung ở phần lớn quần thể nhưng đồng thời giúp nhận diện phần đuôi phân bố chuẩn. Đây là nhóm cần chú ý khi đánh giá nguy cơ sinh non.

So sánh với y văn, kết quả góc CTC trung bình của chúng tôi tương tự trong khoảng giá trị được nhiều nghiên cứu báo cáo ở giai đoạn giữa thai kỳ. Nghiên cứu

đầu tiên ghi nhận giá trị cut-off và khẳng định góc CTC có ý nghĩa lâm sàng là của Dziadosz và cộng sự cho thấy góc CTC $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$ trong quý II liên quan đến tăng nguy cơ sinh non tự phát trước 37 và trước 34 tuần ở các trường hợp đơn thai [77]. Các báo cáo sau đó cho thấy giá trị dự báo sinh non có thể tăng lên khi kết hợp góc CTC với chiều dài CTC và có thể có các ngưỡng khác nhau cho các quần thể [73, 113]. Đáng chú ý, một số nghiên cứu gần đây trên song thai đã đề xuất ngưỡng cao hơn, Vielba và cộng sự báo cáo trong rằng góc CTC $>117^\circ$ có thể xác định nhóm song thai có nguy cơ sinh non tự phát tốt hơn chiều dài CTC đơn thuần [71]. Kết quả này tương tự với quan sát của chúng tôi là góc CTC ở bách phân vị thứ 90 dao động từ $123,1^\circ$ - $131,8^\circ$. Điều đó cho thấy góc CTC có sự liên quan với sinh non và là một chỉ số tiềm năng dự báo nguy cơ sinh non.

Ngoài ra các phân tích tổng hợp và nghiên cứu về đo góc CTC cũng nhấn mạnh rằng góc CTC có thể bổ sung cho chiều dài CTC nhất là khi chiều dài CTC vẫn nằm trong ngưỡng bình thường nhưng góc CTC đã mở sớm [51, 113]. Về cơ chế, góc CTC phản ánh hình ảnh học và định hướng trục giữa kênh CTC và đáy tử cung; khi góc trở nên mở, trọng lực và áp lực trong buồng tử cung dễ chuyển thành lực đẩy dọc theo kênh CTC, làm tăng nguy cơ mở góc CTC và rút ngắn sau đó. Do đó, góc CTC là một chỉ dấu cơ học bổ sung cho chiều dài CTC. Quá trình tái cấu trúc (MMPs) vẫn là nền tảng cho quá trình biến đổi, nhưng góc CTC cung cấp thông tin về thay đổi hình thái học CTC có thể xuất hiện trước khi chiều dài giảm rõ rệt. Điều này đặc biệt ý nghĩa trong song thai khi trọng lượng thai lớn hơn.

Điều đó cho thấy góc CTC song thai là chỉ số mới có tính ứng dụng lâm sàng và đây cũng là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam, góc CTC được đo lặp lại nhiều thời điểm theo tuổi thai ở song thai, qua đó xây dựng biểu đồ bách phân vị đầu tiên cho quần thể song thai Việt Nam. Kết quả của chúng tôi cho thấy tính ổn định của góc CTC trong quý II mà còn phát hiện nhóm có góc mở rộng sớm (từ bách phân vị 90 trở lên) có thể là nhóm nguy cơ sinh non sớm.

4.2.1.2.3. Thay đổi về góc cổ tử cung

Bảng 3.9 cho thấy các biến đổi trung bình của góc CTC giữa từng cặp mốc tuổi thai dao động trong khoảng vài độ, với giá trị nhỏ nhất là $-6,214^\circ$ (14-18 tuần) và lớn nhất là $+5,494^\circ$ (18-24 tuần). Tuy có những khác biệt trung bình theo từng cặp mốc,

hầu hết các so sánh cặp đều không có ý nghĩa thống kê sau hiệu chỉnh ($p > 0,05$; nhiều $p > 0,999$) và phân tích tổng thể bằng repeated-measures ANOVA cũng không cho thấy xu hướng thay đổi có ý nghĩa ($F=1,611$; $p=0,176$). Điều này cho thấy là ở mức nhóm song thai của chúng tôi, góc CTC không biểu hiện một biến thiên tuyến tính rõ rệt trong giai đoạn 14–24 tuần. Thay vào đó, dữ liệu phản ánh các dao động nhỏ xen kẽ (có tăng ở một số khoảng, giảm ở khoảng khác). Những biến động cặp nhỏ này có thể do nhiều nguyên nhân: khác biệt đo lường, biến thiên sinh lý từng cá thể, hoặc ảnh hưởng của yếu tố nền (phương pháp thụ thai, loại thai, tiền sử sinh đẻ). Một công bố của Seligman trên ACOG (2017) đã khẳng định quan điểm trên [114].

Các nghiên cứu về góc CTC đều cho thấy góc này có xu hướng giãn rộng theo tiến triển của thai kỳ. Nghiên cứu gần đây của Zhang và cộng sự (2024) theo dõi thai phụ đơn thai phát hiện góc CTC tăng dần từ giai đoạn sớm đến giữa thai kỳ [51]. Tương tự, Shirazi và cộng sự (2024) đã đo góc CTC đường âm đạo ở 165 phụ nữ mang thai được đo góc CTC từng quý và thấy giá trị trung bình của góc CTC tăng đáng kể qua các giai đoạn: khoảng $75,5^\circ$ ở quý I, $85,95^\circ$ ở quý II và $99,57^\circ$ ở quý III ($p < 0,001$) [115]. Các kết quả này đều khẳng định góc CTC mở rộng theo tuổi thai khi thai kỳ tiến triển. Một nghiên cứu khác ở Việt Nam của Nguyễn Thị Hoàng Trang và cộng sự (2023) phân tích số liệu góc CTC ở các tuần 16–23 tuần 6 ngày của nhóm đơn thai cũng ghi nhận sự tăng rõ rệt theo tuần tuổi thai phân tích hồi quy tuyến tính cho thấy góc CTC tăng trung bình $2,51^\circ$ mỗi tuần (khoảng tin cậy 95% 1,66–2,85; $p < 0,001$) qua giai đoạn này với hệ số tương quan $r=0,211$ [116].

Trong bối cảnh song thai, hầu hết các nghiên cứu quốc tế mới chỉ đo góc CTC một lần hoặc tại thời điểm giữa thai kỳ mà không khảo sát sự thay đổi liên tục theo tuổi thai.

Trong khi đó, các nghiên cứu thiết kế dọc đã chứng minh góc CTC tăng theo tuổi thai ở thai đơn. Như đã nêu, Shirazi (2024) đo 3 lần trong thai kỳ, Zhang (2024) đo hai lần (đầu và giữa thai kỳ) và thấy tăng đáng kể [51, 115]. Đáng lưu ý, trong nghiên cứu của Shirazi, không thấy khác biệt ý nghĩa giữa nhóm sinh non và đủ tháng về xu hướng tăng góc theo tuổi thai [115]. Điều này có nghĩa là cả hai nhóm đều có góc CTC tăng dần nhưng không khác nhau rõ rệt về mức độ tăng.

Ở song thai, hầu hết chỉ đo góc CTC tại giai đoạn giữa thai kỳ để dự báo sinh non, chưa có nghiên cứu lặp lại theo tuần tuổi. Đây là khoảng trống nghiên cứu mà chúng tôi đã bổ sung một phần nhỏ số liệu về thai phụ song thai. Việc khảo sát góc CTC liên tục trong song thai tại Việt Nam sẽ bổ sung quan trọng không chỉ để đối chiếu với dữ liệu đơn thai, mà còn có thể phát hiện các ngưỡng hay mô hình thay đổi riêng giúp tiên lượng sinh non hiệu quả hơn trong nhóm song thai.

Bảng 4.2. Sự thay đổi góc cổ tử cung và mối liên quan tới sinh non theo dữ liệu

Tác giả, năm	Thiết kế nghiên cứu	Số lần đo	Loại thai	Giai đoạn đo	Mức tăng góc CTC	Thống kê chính
Zhang, 2024 [51]	Hồi cứu	349	Đơn thai	Trước 14 tuần và 15 tuần -23 tuần 6 ngày	Tăng đáng kể quý I sang quý 2	$p<0,01$; $r=-0,361$
Shirazi, 2024 [115]	Tiến cứu	495	Đơn thai	Quý I-III	$75,5^{\circ} \rightarrow 85,95^{\circ} \rightarrow 99,57^{\circ}$	$p<0,001$
Nguyễn Thị Hoàng Trang, 2023 [116]	Cắt ngang mô tả	754	Đơn thai	$16+0 \rightarrow 23$ tuần 6 ngày	$+2,51^{\circ}/\text{tuần}$	$p<0,001$; $r=0,22$
Chúng tôi, 2025	Thuần tập	558	Song thai	14 đến 24 tuần	Tương đối ổn định	$p=0,951$; $r^2=0,0001$

4.2.1.3. Sự thay đổi hình ảnh lỗ trong cổ tử cung trên siêu âm quý II ở sản phụ song thai.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình thái lỗ trong CTC chủ yếu là dạng chữ I ở tất cả các mốc đo từ 14-24 tuần, với tỷ lệ dao động từ 90,3% đến 98,9%, trong khi các hình dạng Y và V chỉ chiếm tỷ lệ thấp (0-9,7%) (Bảng 3.10). Kết quả này cho

thấy đa số sản phụ song thai trong quý II chưa xuất hiện hiện tượng mở lỗ trong (funneling), phù hợp với diễn biến sinh lý của CTC trong giai đoạn giữa thai kỳ khi các sợi collagen còn bền chặt và áp lực cơ học từ buồng tử cung song thai chưa đạt đến ngưỡng gây biến dạng CTC.

Hình ảnh lỗ trong có dạng chữ Y hoặc V được xem là biểu hiện hình học sớm của quá trình mở CTC, khi màng ối bắt đầu đẩy xuống qua lỗ trong CTC nhưng CTC chưa mở hoàn toàn. Cơ chế này liên quan đến sự tái cấu trúc mô đệm CTC, làm giảm mật độ sợi collagen và tăng tính đàn hồi, dẫn đến thay đổi định hướng trục CTC và eo tử cung. Khi CTC chuyển từ dạng chữ I sang chữ V, lực cơ học từ đáy tử cung được truyền trực tiếp hơn xuống lỗ trong, làm tăng nguy cơ mở CTC sớm và sinh non tự phát nếu không được can thiệp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có hai trường hợp xuất hiện hình chữ V ở tuổi thai 14 tuần, cả hai đều có chiều dài CTC ngắn nhanh (<25 mm) và góc CTC mở rộng. Hai sản phụ này đã được chỉ định khâu vòng CTC cấp cứu ngay sau khi phát hiện hình ảnh bất thường trên siêu âm. Kết quả theo dõi cho thấy cả hai trường hợp đều kéo dài thai thêm và không xảy ra biến chứng đáng kể và chuyển dạ tự nhiên ở tuổi thai ≥ 30 tuần. Việc phát hiện sớm dấu hiệu funneling và chỉ định khâu vòng đúng thời điểm đã giúp giảm quá trình mở CTC tiến triển, chứng minh giá trị thực hành của siêu âm động học CTC trong quản lý thai song thai nguy cơ cao.

Đáng chú ý, hình chữ V chỉ được ghi nhận ở hai trường hợp này tại tuần 14 và không còn xuất hiện từ tuần 16 trở đi; điều này phù hợp với việc cả hai sản phụ đã được khâu vòng CTC cấp cứu ngay sau khi phát hiện, giúp đóng lại lỗ trong CTC nên các lần siêu âm sau đó không còn ghi nhận hình ảnh funneling dạng V. Bên cạnh cơ chế này, cũng cần lưu ý khả năng biến động sinh lý thoáng qua ở tuổi thai sớm hoặc sai số quan sát tại một thời điểm đơn lẻ trên cỡ mẫu nhỏ có thể góp phần vào hiện tượng này.

Các báo cáo quốc tế ủng hộ kết quả này. Mancuso và cộng sự (2010) cho thấy khâu vòng cấp cứu ở những trường hợp có ở nhóm có CTC chữ U thì tuổi thai sinh trung bình là $33,8$ tuần $\pm 6,6$ so với nhóm không khâu là $28,9$ tuần $\pm 6,9$ [70]. Phân tích gộp của Berghella và cộng sự cũng ghi nhận kết quả tương tự, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện funneling qua siêu âm trước khi có triệu chứng lâm

sàng [76]. Trong khi các hướng dẫn quốc tế còn tranh luận về hiệu quả của khâu vòng trong song thai, đặc biệt ở nhóm không triệu chứng, thì nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy các trường hợp có lỗ trong CTC hình chữ V hoặc chữ U được phát hiện sớm và xử trí đặc biệt khi được thực hiện bởi ekip có kinh nghiệm đem lại kết cục thai kỳ tốt hơn nhóm không được điều trị. Mới đây, đồng thuận Delphi (2025) đã khẳng định các trường hợp có CTC mở khi khám lâm sàng hoặc siêu âm trước 24 tuần có thể chỉ định khâu CTC cấp cứu làm giảm đáng kể nguy cơ sinh non trước 24 tuần, 28 tuần, 32 tuần và 34 tuần, cũng như giảm tỷ lệ tử vong chu sinh ở song thai [56].

Tỷ lệ funneling thấp trong nghiên cứu của chúng tôi, kết hợp với các kết quả của nghiên cứu trước đây, cho thấy rằng hiện tượng mở lỗ trong sớm không phổ biến trong song thai ở quý II nhưng khi xuất hiện, cần được xem là dấu hiệu cảnh báo. Do đó, việc theo dõi định kỳ hình thái CTC và đo đồng thời chiều dài CTC và góc CTC là cần thiết để phát hiện sớm nhóm nguy cơ, thay vì chỉ dựa trên chiều dài CTC.

Đây cũng là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam và trên thế giới báo cáo theo dõi dọc liên tục sự thay đổi hình thái lỗ trong CTC theo tuổi thai ở song thai, đồng thời mô tả kết quả can thiệp thành công hai trường hợp có funneling dạng chữ V được chỉ định khâu vòng cấp cứu. Dữ liệu này củng cố nhận định rằng siêu âm hình ảnh học CTC không chỉ có giá trị chẩn đoán mà còn hướng dẫn điều trị cá thể hóa, đặc biệt trong bối cảnh song thai có tỷ lệ sinh non cao và đặc điểm nhân khẩu học khác biệt so với các quần thể người nước ngoài.

Bảng 4.3. Tỷ lệ funneling của các nghiên cứu

Tác giả (năm)	Cỡ mẫu	Phương pháp nghiên cứu	Hình dạng funneling (I, Y, V, U)	Tỷ lệ funneling	Kết cục sinh non
Asnafi và cộng sự (2013) [117]	80	Nghiên cứu tiền cứu, 22- 24 tuần	Không phân loại hình	7,5%	42,5% sinh non; tất cả các ca có funneling đều sinh non

Tác giả (năm)	Cỡ mẫu	Phương pháp nghiên cứu	Hình dạng funneling (I, Y, V, U)	Tỷ lệ funneling	Kết cục sinh non
Spiegelman và cộng sự (2016) [75]	635	Nghiên cứu hồi cứu, 22- 26 tuần	Không phân loại hình	6,5%	Tăng nguy cơ sinh non trước 35 tuần
Olisova và cộng sự (2023) [83]	469	Nghiên cứu hồi cứu, 20- 24 tuần	Không phân loại hình	2,6%	Tăng nguy cơ sinh non trước 34 tuần
Chúng tôi	93	Theo dõi độc, 14-24 tuần	Có phân loại	Dao động <10% ở các mốc tuần thai	

4.2.2. Mối liên quan của các mRNA, cytokine tiền viêm với sự thay đổi hình ảnh học cổ tử cung

Bảng 3.11 cho thấy nồng độ các mRNA trong nghiên cứu có xu hướng phân bố không đối xứng, thể hiện qua sự chênh lệch đáng kể giữa giá trị trung bình và trung vị, đặc biệt rõ ở APOA4 và PSME2. Đặc điểm này phù hợp với y văn về các dấu ấn cfRNA trong huyết tương, trong đó biểu hiện RNA thường không tuân theo phân bố chuẩn, có thể bị ảnh hưởng bởi các giá trị ngoại lai hoặc sự khác biệt lớn giữa các cá thể. Ngược lại, các cytokine tiền viêm như IL-1 β , IL-6 và TNF- α có sự khác biệt không đáng kể giữa trung bình và trung vị, cho thấy phân bố tương đối đồng đều hơn trong quần thể nghiên cứu, phản ánh tính ổn định hơn so với các chỉ dấu mRNA.

Để đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố phân tử và đặc điểm hình ảnh học cổ tử cung theo thời gian trong quý II, chúng tôi tiến hành phân tích tương quan giữa nồng độ các gene, cytokine tiền viêm và chiều dài cổ tử cung tại từng thời điểm đo. Bảng 3.12 cho thấy các tương quan giữa mRNA, cytokine và chiều dài CTC ở song thai nhìn chung

rất yếu. Hsa-let-7g có tương quan nghịch nhẹ với chiều dài CTC tại tuần 14 và toàn bộ quá trình theo dõi, PSME2 cũng có tương quan nghịch nhẹ khi phân tích, trong khi APOA4 có tương quan thuận cũng rất thấp ở tuần 14 và khi phân tích toàn bộ quá trình. Ngược lại, IL-1 β , IL-6 và TNF- α không cho thấy liên quan có ý nghĩa với chiều dài CTC. Kết quả này cho thấy trong giai đoạn đầu, các dấu ấn mRNA đơn lẻ có thể chưa bộc lộ mối liên quan rõ nét với biến đổi hình thái cổ tử cung ở song thai. Các tín hiệu ghi nhận được mới chỉ dừng lại ở mức độ gợi mở cho các nghiên cứu chuyên sâu hơn.

Đối chiếu với y văn, 5 RNA của Weiner gồm PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4 và Hsa-let-7g được xây dựng và xác thực chủ yếu như một công cụ dự báo sinh non tự phát từ 16–20 tuần, tức là mục tiêu chính của các nghiên cứu này là dự báo nguy cơ sinh non, không phải đo tương quan trực tiếp với chiều dài cổ tử cung [6, 8, 118]. Các nghiên cứu sau đó tiếp tục xác nhận giá trị dự báo của bộ 5 RNA này ở các quần thể khác nhau.

Điểm đáng chú ý là trong các công bố trước đó, PSME2 và Hsa-let-7g thường là hai tín hiệu được tái lập tốt hơn, còn APOA4 và NAMPT không ổn định qua mọi lần xác thực [8]. Điều này giúp giải thích vì sao trong nghiên cứu của chúng tôi Hsa-let-7g và PSME2 có tín hiệu nghịch nhẹ, còn APOA4 chỉ cho tương quan thuận yếu và không bền vững theo thời gian.

Các nghiên cứu về miRNA và CTC cũng ủng hộ về mặt sinh học rằng mRNA tự do có thể liên quan đến quá trình tái cấu trúc cổ tử cung. Một nghiên cứu tiền cứu ở quý I cho thấy một số miRNA huyết tương có thể dự báo sinh non và sự rút ngắn cổ tử cung, còn nghiên cứu về miRNA cổ tử cung cũng ghi nhận có khác biệt giữa nhóm sinh non và đủ tháng [119, 120]. Tuy nhiên, các miRNA nổi bật trong những nghiên cứu này không trùng các RNA trong nghiên cứu của chúng tôi, do vậy kết quả của chúng tôi có thể được coi là bằng chứng khám phá mới trên quần thể song thai hơn là xác nhận một cơ chế đã được chứng minh sẵn.

Ở song thai, y văn hiện đại cho thấy chiều dài cổ tử cung là một biến dự báo liên tục và quỹ đạo chiều dài CTC có thể chia thành các kiểu hình khác nhau. Đồng thời, dữ liệu về biomarker viêm trong song thai không đồng nhất: có nghiên cứu không chứng minh được liên quan rõ ràng giữa các biomarker viêm cổ tử cung và sinh non, trong khi nghiên cứu khác cho thấy tín hiệu miễn dịch chủ yếu nổi bật ở

kiểu hình cổ tử cung ngắn chứ không phải toàn bộ quần thể [3, 49, 57]. Điều này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, IL-1 β , IL-6 và TNF- α không có tương quan rõ với chiều dài CTC, còn các RNA chỉ cho tín hiệu rất nhỏ.

Khi phân tích mô hình tuyến tính hỗn hợp (Bảng 3.14) đã làm rõ vai trò động học của một số marker phân tử, đặc biệt là NAMPT và TNF- α , đối với sự thay đổi chiều dài cổ tử cung theo thời gian. NAMPT liên quan nghịch với sự thay đổi chiều dài CTC theo thời gian, còn TNF- α vừa liên quan nghịch với chiều dài CTC vừa có tương tác theo thời gian có ý nghĩa, trong khi các RNA và cytokine còn lại chưa chứng minh được mối liên quan rõ. Cụ thể, trong mô hình hỗn hợp tuyến tính, NAMPT có β âm và có ý nghĩa ở cả mô hình đơn biến và đa biến, TNF cũng có β âm và tương tác với thời gian có ý nghĩa, còn Hsa-let-7g, APOA1, APOA4, PSME2, IL-1 β và IL-6 không cho thấy liên quan ổn định với quỹ đạo chiều dài cổ tử cung.

Hiện tại, chưa thấy nhiều nghiên cứu trực tiếp ở song thai đánh giá NAMPT hay TNF- α với quỹ đạo chiều dài CTC theo thời gian; phần lớn bằng chứng hiện có tập trung vào việc dùng chiều dài CTC như chỉ dấu tiên lượng sinh non trong song thai, hoặc kết hợp biomarker viêm với chỉ số siêu âm để tăng khả năng dự báo. Một nghiên cứu song thai gần đây đã nhấn mạnh rằng các dấu ấn siêu âm tái cấu trúc cổ tử cung giữa thai kỳ và biomarker viêm cổ tử cung có thể được xem xét phối hợp trong dự báo sinh non trước 34 tuần, cho thấy hướng tiếp cận đa mô thức là hợp lý; đồng thời, các nghiên cứu ở thai đơn/nhóm nguy cơ cao cho thấy cytokine và chiều dài CTC có thể bổ sung cho nhau trong dự báo sinh non [49, 121-123].

NAMPT là một phân tử liên quan đến nhiễm trùng, còn TNF- α là cytokine tiền viêm có liên quan đến chín muồi và tái cấu trúc cổ tử cung, nên việc chúng gắn với thay đổi chiều dài CTC theo thời gian là hợp lý. Ngược lại, việc các marker khác không có ý nghĩa có thể phản ánh rằng chúng không đủ mạnh khi đo đơn thời điểm ở tuần 16 hoặc hiệu ứng của chúng nhỏ hơn và bị che lấp bởi đặc thù song thai.

Chúng tôi tiếp tục khảo sát tương tự với góc CTC nhằm đánh giá xem các biomarker này có phản ánh được biến đổi hình thái của cổ tử cung hay không. Trong Bảng 3.13, các tương quan giữa các RNA, cytokine và góc CTC nhìn chung rất yếu và không nhất quán; chỉ một vài tín hiệu đơn lẻ như APOA4 ở tuần 14 và PSME2 ở

tuần 20–22 đạt ý nghĩa, trong khi IL-1 β , IL-6 và TNF- α không cho thấy liên quan rõ. Điều này cho thấy góc CTC là một chỉ số hình thái khó bị chi phối bởi một marker đơn lẻ. Cách diễn giải này phù hợp với các y văn cho rằng góc CTC được xem là dấu ấn siêu âm phản ánh trọng lực và sự căng giãn tử cung tác dụng lên kênh cổ tử cung; nhiều nghiên cứu cho thấy góc CTC rộng hơn liên quan nguy cơ sinh non cao hơn, với các ngưỡng đề xuất thường quanh 110–120° và hiệu năng dự báo ở song thai có thể tốt hơn chiều dài CTC đơn độc [4, 73, 124].

4.3. KHẢ NĂNG DỰ BÁO NGUY CƠ SINH NON CỦA HÌNH THÁI CỔ TỬ CUNG VÀ CÁC YẾU TỐ GENOMICS

4.3.1. Các yếu tố liên quan đến sinh non

Trên cơ sở mô tả sự thay đổi hình ảnh học CTC trong quý II, nghiên cứu của chúng tôi tiếp tục phân tích mối liên quan đến sinh non của các yếu tố sinh học và hình thái CTC ở sản phụ mang song thai. Cách tiếp cận của chúng tôi dựa trên giả thuyết rằng sinh non là kết quả của một chuỗi cơ chế sinh học liên tục, trong đó các yếu tố di truyền và tiền viêm đóng vai trò nền tảng, còn các chỉ số hình thái CTC là biểu hiện cuối cùng và trực tiếp hơn trên lâm sàng.

Do đó, chúng tôi lần lượt phân tích vai trò của yếu tố gen, các yếu tố tiền viêm đo tại mốc thai 16 tuần và các chỉ số hình thái CTC (chiều dài CTC, góc CTC và hình thái lỗ trong), nhằm làm rõ mối liên quan của từng yếu tố với nguy cơ sinh non trước 34 tuần và trước 37 tuần. Việc xác định các mối liên quan này sẽ cung cấp những dấu ấn sinh học tiềm năng giúp phát hiện sớm nguy cơ sinh non, từ đó tạo cơ sở cho các can thiệp kịp thời nhằm giảm tỷ lệ sinh non. Trên cơ sở đó, các yếu tố có ý nghĩa sẽ được tích hợp để xây dựng mô hình tiên lượng sinh non ở song thai. Khi phân tích dưới nhóm giữa nhóm thai tự nhiên và thai HTSS chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt có sinh non và không sinh non giữa các yếu tố tiền viêm và hình thái giữa 2 nhóm này, điều này có thể do nhóm thai tự nhiên của chúng tôi thấp và tỷ lệ sinh non chưa cao, nên có thể chưa thấy sự khác biệt giữa các nhóm. Đây là lý do tại sao chúng tôi không trình bày ở phần kết quả giữa các nhóm HTSS và thai tự nhiên. Mặt khác chúng tôi cũng tiến hành phân tích dưới nhóm giữa kết cục sinh cực non, sinh non sớm và sinh non muộn nhưng do tỷ lệ quá thấp nên cũng chưa ghi nhận sự khác biệt nên

chúng tôi cũng không trình bày ở phần kết quả, và đây cũng là một điểm hạn chế của nghiên cứu, chúng tôi sẽ tiếp tục để phân tích thêm giữa các nhóm này ở cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá thực sự khả năng dự báo sinh non của các yếu tố.

4.3.1.1. Yếu tố di truyền và sinh non

Chúng tôi phân tích biểu hiện của các RNA tự do trong huyết tương mẹ, bao gồm các gene Hsa-let-7g, NAMPT, APOA1, APOA4 và PSME2, nhằm đánh giá sự khác biệt giữa nhóm sinh non trước 37 tuần và trước 34 tuần so với nhóm sinh đủ tháng. Kết quả cho thấy biểu hiện của gene PSME2 tăng ở nhóm sinh non trước 37 tuần, với trung vị 2,75 (IQR: 42,25), cao hơn so với nhóm chứng có trung vị 1,00 (IQR: 7,25), và đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê biên ($p=0,048$). Ngược lại, ở nhóm sinh non trước 34 tuần, mặc dù trung vị PSME2 cao hơn so với nhóm sinh đủ tháng (11,38 so với 1,00), sự khác biệt này không đạt ý nghĩa thống kê ($p=0,088$). Các gene còn lại trong các RNA không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa ở cả hai ngưỡng sinh non (tất cả $p>0,05$), gợi ý rằng các RNA này có thể nhạy hơn trong việc phản ánh các quá trình sinh học liên quan đến sinh non muộn so với sinh non rất sớm.

Sự khác biệt về ý nghĩa thống kê của PSME2 giữa hai ngưỡng sinh non có thể được giải thích bởi tính không đồng nhất về sinh lý bệnh của sinh non tự phát. Sinh non trước 37 tuần bao gồm cả các trường hợp sinh non muộn thường liên quan đến các yếu tố cơ học hoặc sinh lý mức độ nhẹ như căng giãn tử cung, thay đổi nội tiết. Trong khi đó, sinh non sớm trước 34 tuần thường gắn với các cơ chế bệnh sinh mạnh hơn như viêm nhiễm, rối loạn chức năng bánh rau hoặc hoạt hóa miễn dịch, suy yếu CTC.

Kết quả của chúng tôi phù hợp một phần với các nghiên cứu trước đây. Weiner và cộng sự (2021) ghi nhận biểu hiện tăng của PSME2 trong mô cơ tử cung ở các trường hợp sinh non tự phát ≤ 32 tuần, với tín hiệu xuất phát từ RNA tự do trong huyết tương mẹ, ủng hộ vai trò của PSME2 như một dấu ấn sinh học tiềm năng cho sinh non sớm [6]. Tuy nhiên, khi mở rộng định nghĩa sinh non đến trước 37 tuần, tín hiệu của PSME2 có xu hướng suy giảm do sự bổ sung của các trường hợp sinh non muộn với cơ chế bệnh sinh khác biệt. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu transcriptome rau thai, trong đó số lượng gen biểu hiện khác biệt nhiều hơn đáng kể ở sinh non sớm so với sinh non muộn, và sinh non muộn có sự biểu hiện gen gần với sinh đủ tháng hơn. Nhưng cũng

có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn thấp chưa cho thấy rõ biểu hiện của PSME2 ở nhóm sinh non trước 34 tuần, mặt khác tại thời điểm 16 tuần nghiên cứu của chúng tôi cũng không ghi nhận sự liên quan giữa nồng độ các yếu tố tiền viêm máu với sinh non. Trong khi đó PSME2 liên quan trực tiếp với các yếu tố tiền viêm dẫn đến sinh non.

Ngoài ra, các nghiên cứu sử dụng nhóm RNA tương tự cho thấy kết quả không hoàn toàn đồng nhất giữa các quần thể. Ở quý II (16-20 tuần), PSME2 và Hsa-let-7g được ghi nhận khác biệt rõ rệt ở sinh non ≤ 32 tuần, với khả năng dự đoán tốt khi kết hợp các yếu tố lâm sàng. Ngược lại, ở quý I (11-14 tuần), PSME2 chỉ cho hiệu quả dự đoán ở mức trung bình, trong khi APOA1 thể hiện tín hiệu mạnh hơn. Những khác biệt này có thể liên quan đến sự đa dạng dân số nghiên cứu, thời điểm lấy mẫu, cũng như các khác biệt về kỹ thuật tách chiết và định lượng RNA, dẫn đến độ biến thiên cao và tỷ lệ không phát hiện đáng kể ở một số gen. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tại thời điểm 16 tuần ở đối tượng song thai chưa ghi nhận có sự liên quan của các yếu tố RNA này với sinh non. Do đó việc ứng dụng lâm sàng các dấu ấn RNA tự do nhiều khả năng cần dựa trên mô hình đa dấu ấn, kết hợp với các yếu tố lâm sàng và hình thái học CTC và nên có thêm các nghiên cứu khác nữa về thời điểm lấy mẫu xét nghiệm nhằm khám phá và đánh giá kỹ hơn vai trò của các mRNA tiềm năng này trong bối cảnh thai kỳ song thai.

Bảng 4.4. Mối liên quan giữa một số RNA và sinh non

Tác giả, năm	Quần thể	Thời điểm lấy mẫu	Ngưỡng sinh non	RNA khảo sát	Kết quả chính
Weiner, 2021 [6]	Đơn thai	16-20 tuần	≤ 32 tuần	PSME2, Hsa-let-7g, NAMPT, APOA1, APOA4	PSME2 tăng có ý nghĩa, cải thiện khả năng dự đoán khi kết hợp yếu tố lâm sàng.
			Trước 37 tuần		Tín hiệu PSME2 suy giảm.
Weiner, 2023 [8]	Đơn thai, con so	11-14 tuần	≤ 32 tuần	PSME2, APOA1, Hsa-let-7g	APOA1 có tín hiệu mạnh; PSME2 chỉ đạt hiệu quả dự đoán trung bình.

Tác giả, năm	Quần thể	Thời điểm lấy mẫu	Ngưỡng sinh non	RNA khảo sát	Kết quả chính
Paquette, 2023 [125]	Đơn thai	Sau sinh	Trước 34 vs ≥ 37 tuần	Transcriptome rau thai	Số lượng gene biểu hiện khác biệt nhiều hơn ở sinh non sớm; sinh non muộn gần sinh đủ tháng.
Weiner, 2026 [118]	Đơn thai	Từ 12 tuần	Trước 32 tuần	Hsa-let-7g, NAMPT, APOA1, APOA4, PSME2	PSME2 và Hsa-let-7g dự báo hiệu quả nhất thời điểm 16-20 tuần.
Nghiên cứu của chúng tôi	Song thai	16 tuần	Trước 37 tuần	Hsa-let-7g, NAMPT, APOA1, APOA4, PSME2	PSME2 tăng ($p=0,048$); các gene khác không khác biệt.
			Trước 34 tuần		PSME2 trung vị cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,088$).

Về mặt lâm sàng, kết quả của nghiên cứu cho thấy PSME2 là một dấu ấn sinh học tiềm năng, đặc biệt đối với sinh non muộn, tuy nhiên giá trị dự báo đơn độc còn hạn chế. Việc ứng dụng lâm sàng các dấu ấn RNA tự do nhiều khả năng cần dựa trên mô hình đa dấu ấn, kết hợp với các yếu tố lâm sàng và hình thái học CTC. Các hạn chế của nghiên cứu bao gồm cỡ mẫu còn hạn chế, thiết kế trường hợp–chứng và chưa điều chỉnh đầy đủ các yếu tố gây nhiễu xã hội-kinh tế. Do đó, các nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế tiến cứu, và tích hợp các phương pháp đa omics (proteomics, metabolomics) là cần thiết để xác nhận và làm rõ hơn vai trò của PSME2 trong dự báo sinh non.

4.3.1.2. Yếu tố tiền viêm và sinh non

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ các cytokine tiền viêm bao gồm IL-1 β , IL-6 và TNF- α trong huyết thanh mẹ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sinh non và không sinh non khi xét cả hai ngưỡng sinh non trước 34 tuần và

trước 37 tuần. Kết quả này cho thấy, tại thời điểm tuần thứ 16, các dấu ấn viêm hệ thống ở mẹ chưa phản ánh rõ sự khác biệt về nguy cơ sinh non ở sản phụ song thai. Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt so với nhiều nghiên cứu khác, chẳng hạn như phân tích tổng hợp của Chang và cộng sự (2019) đã chỉ ra rằng IL-6 trong dịch ối hoặc dịch CTC-âm đạo có giá trị dự báo sinh non tốt hơn đáng kể so với IL-6 trong máu mẹ. Sự khác biệt này có thể do dịch ối và dịch CTC phản ánh trực tiếp môi trường viêm tại vị trí khởi phát chuyển dạ, trong khi nồng độ cytokine trong huyết thanh mẹ có thể bị pha loãng và chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố toàn thân không liên quan trực tiếp đến cơ chế sinh non [126]. Một phân tích tổng hợp cho thấy IL-6 trong dịch ối tăng rõ rệt ở những thai phụ sinh non, trong khi IL-6 huyết thanh mẹ có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn, đặc biệt khi lấy mẫu xa thời điểm chuyển dạ [127]. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đó báo cáo rằng xét nghiệm cytokine huyết thanh mẹ đơn độc có giá trị hạn chế trong dự báo sinh non, đặc biệt khi áp dụng rộng rãi cho quần thể không triệu chứng. Các tác giả khuyến nghị rằng, nếu sử dụng các dấu ấn viêm, nên kết hợp với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng khác, hoặc tập trung vào các mẫu sinh học phản ánh trực tiếp môi trường CTC, buồng ối và thời điểm lấy mẫu [128, 129]. Các bằng chứng này càng cho thấy rằng vai trò của các cytokine này phụ thuộc mạnh vào vị trí lấy mẫu và thời điểm đánh giá, hơn là chỉ dựa trên nồng độ huyết thanh mẹ tại một thời điểm cố định trong thai kỳ. Kết quả âm tính của nghiên cứu chúng tôi không phủ nhận vai trò của viêm trong sinh non, mà gợi ý rằng viêm hệ thống ở mẹ không phải lúc nào cũng hiện diện hoặc đủ mạnh để phát hiện ở giai đoạn giữa thai kỳ, đặc biệt trong những trường hợp sinh non không liên quan trực tiếp đến nhiễm trùng.

Do đó, việc không ghi nhận sự khác biệt về IL-1 β , IL-6 và TNF- α trong huyết thanh mẹ ở nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với ý kiến cho thấy vai trò của các yếu tố tiền viêm thường thay đổi mang tính chất cấp tính hơn và chịu tác động bởi rất nhiều yếu tố. Thực tế, phản ứng viêm dẫn đến sinh non thường mang tính động, có thể khởi phát và tăng nhanh trong thời gian ngắn trước khi chuyển dạ. Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-6 và TNF- α tăng rõ rệt trong vòng vài ngày hoặc vài tuần

trước khi sinh non, trong khi các mẫu lấy sớm hơn (14 - 24 tuần) có thể chưa ghi nhận sự khác biệt [130]. Do đó, việc lấy mẫu một lần trong quý 2 có thể bỏ sót giai đoạn viêm hoạt động, đặc biệt ở những thai phụ sinh non muộn hoặc sinh non do các cơ chế không viêm. Điều này cũng giải thích vì sao không có sự khác biệt giữa hai ngưỡng sinh non trước 34 tuần và trước 37 tuần trong nghiên cứu của chúng tôi. Ở cả hai nhóm, nếu phản ứng viêm hệ thống chỉ xuất hiện muộn, gần thời điểm chuyển dạ, thì các mẫu lấy sớm đều không đủ nhạy để phân biệt nguy cơ.

Mặt khác trong song thai, cơ chế sinh non thường phức tạp hơn và sự căng giãn cơ tử cung nhanh và trọng lực tác động lên cổ tử cung được xem là yếu tố khởi phát quan trọng, có thể hoạt hóa chuyển dạ thông qua các con đường cơ học và nội tiết mà không nhất thiết phải kèm theo viêm hệ thống rõ rệt. Một số nghiên cứu cho thấy ở song thai, mối liên quan giữa các dấu ấn viêm huyết thanh và sinh non yếu hơn so với thai đơn, trong khi các yếu tố cơ học và hình thái CTC (như chiều dài CTC hoặc góc CTC) lại có vai trò nổi bật hơn [131]. Điều này có thể góp phần giải thích tại sao các cytokine tiền viêm trong máu mẹ không cho thấy sự khác biệt rõ rệt trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi.

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ IL-1 β , IL-6 và TNF- α trong huyết thanh mẹ ở quý 2 với nguy cơ sinh non trước 34 tuần hoặc trước 37 tuần. Kết quả này cũng phù hợp với công trình có thiết kế gần nhất để đối chiếu của Ponce và cộng sự (2025), một nghiên cứu thuần tập tiến cứu trên 172 sản phụ song thai, cho thấy TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, MMP-8/9 và fibronectin thai nhi không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sinh non trước 34 tuần và nhóm đủ tháng, trong khi mô hình phối hợp chiều dài và góc cổ tử cung đạt AUC 0,852, giúp củng cố thêm độ tin cậy của kết quả âm tính về cytokine đã trình bày [49]. Kết quả này phù hợp với y văn hiện có, cho thấy các cytokine tiền viêm trong máu mẹ có giá trị dự báo hạn chế khi được đo sớm và đơn lẻ. Những phát hiện này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc lựa chọn đúng vị trí và thời điểm lấy mẫu, cũng như sự cần thiết của các mô hình đánh giá nguy cơ sinh non tích hợp, thay vì dựa vào các dấu ấn viêm hệ thống đơn thuần.

4.3.1.3. Chiều dài cổ tử cung và sinh non

Kết quả ở Bảng 3.17 cho thấy, đối với kết cục sinh non trước 34 tuần, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chiều dài CTC giữa hai nhóm ở các mốc sớm 14 và 16 tuần. Tuy nhiên, từ mốc 18 tuần, chiều dài CTC của nhóm sinh non trước 34 tuần ngắn hơn rõ rệt so với nhóm không sinh non, với chênh lệch trung bình 4,2 mm (95% CI: 1,3-7,2; $p=0,005$), và mức độ khác biệt này tăng nhanh ở các mốc muộn hơn, đạt 6,2–8,8 mm tại các tuần 20-22 và duy trì đến 24 tuần ($p<0,001$). Diễn tiến này cho thấy ở những trường hợp sinh non rất sớm, CTC có thể vẫn còn tương đối ổn định trong giai đoạn đầu quý II, nhưng sau đó xảy ra hiện tượng rút ngắn nhanh và rõ rệt trong nửa sau của quý II, phản ánh một tiến trình tái cấu trúc mô diễn ra nhanh và vượt ngưỡng bù trừ của CTC. Về mặt sinh học, quá trình tái cấu trúc CTC là một tiến trình diễn ra theo thời gian, bao gồm các pha mềm hóa, chín muồi và mở CTC, trong đó những thay đổi hình thái rõ rệt thường chỉ biểu hiện khi quá trình này vượt qua ngưỡng bù trừ của mô liên kết. Do đó, việc đánh giá chiều dài CTC theo phương pháp đo lặp lại có ý nghĩa quan trọng hơn so với đo tại một thời điểm đơn lẻ trong tiên lượng sinh non, đặc biệt trong thai kỳ song thai, nơi tác động cơ học lên CTC gia tăng sớm và kéo dài.

Tuy nhiên, Bảng 3.25 cho thấy một mô hình khác đối với sinh non trước 37 tuần. Ở nhóm này, sự khác biệt về chiều dài CTC đã xuất hiện sớm hơn, từ tuần 16, với chênh lệch trung bình 2,5 mm (95% CI: 0,2-4,8; $p=0,035$) và tiếp tục duy trì có ý nghĩa thống kê ở tất cả các mốc sau đó. Tuy mức độ chênh lệch tương đối nhỏ hơn so với nhóm sinh non trước 34 tuần (dao động 2,2-6,3 mm), nhưng sự khác biệt xuất hiện sớm và kéo dài cho thấy quá trình rút ngắn CTC ở nhóm sinh non trước 37 tuần mang tính từ từ, tích lũy theo thời gian, hơn là diễn tiến cấp tính.

Sự khác biệt về thời điểm xuất hiện tín hiệu và cường độ chênh lệch giữa hai bảng gợi ý rằng chiều dài CTC phản ánh các kiểu hình sinh non khác nhau trong song thai. Sinh non rất sớm (trước 34 tuần) có thể liên quan đến những trường hợp mà CTC chịu tác động mạnh hơn của các yếu tố sinh học nền (CTC yếu bẩm sinh, hoặc đáp ứng viêm quá mức), dẫn đến hiện tượng rút ngắn nhanh khi quá trình tái cấu trúc đã khởi phát. Ngược lại, sinh non trước 37 tuần có thể đại diện cho nhóm thai phụ có ngưỡng đáp ứng thấp hơn trước tác động cơ học kéo dài của song thai, biểu hiện bằng sự rút ngắn từ từ nhưng xuất hiện sớm và tiến triển dần theo tuổi thai.

Nhận định này phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Melamed và cộng sự cho thấy mô hình diễn tiến chiều dài CTC có giá trị tiên lượng sinh non cao hơn so với một ngưỡng cắt đơn lẻ, trong đó kiểu “rút ngắn nhanh” liên quan chặt chẽ đến sinh non rất sớm, còn kiểu “rút ngắn từ từ” thường gặp ở sinh non muộn hơn [52]. Romero và cộng sự cũng nhấn mạnh rằng chiều dài CTC là biến số đích, chỉ thay đổi khi các cơ chế sinh học nền đã đủ mạnh để gây biến đổi hình thái học [132]. Trong bối cảnh song thai, Adams và cộng sự cho rằng áp lực căng giãn buồng tử cung đóng vai trò trung tâm, trong khi các yếu tố sinh học, bao gồm gen và viêm, điều chỉnh ngưỡng đáp ứng của mô CTC, từ đó tạo nên sự khác biệt về thời điểm và mức độ rút ngắn CTC giữa các cá thể [133].

Về giá trị điểm cut tiên lượng nguy cơ sinh non. Các tác giả được trích dẫn dưới đây (Bảng 4.5, 4.7) có cỡ mẫu và số biến cố lớn hơn đáng kể so với nghiên cứu của chúng tôi, cho phép ước lượng điểm cắt ổn định theo chỉ số Youden kèm độ nhạy, độ đặc hiệu. Với cỡ mẫu 93 trường hợp (12 sinh non trước 34 tuần) của nghiên cứu này, việc xác định điểm cắt tối ưu sẽ cho khoảng tin cậy rất rộng và ước lượng không ổn định do đó chúng tôi mới bước đầu báo cáo AUC (chỉ số tổng quát, ít nhạy cảm hơn với cỡ mẫu nhỏ) làm thước đo chính cho khả năng tiên lượng sinh non

Bảng 4.5. Ngưỡng và thời điểm siêu âm chiều dài cổ tử cung trong song thai và mối liên quan với sinh non

Tác giả, năm	Thiết kế nghiên cứu	Tuổi thai lúc đo chiều dài CTC	Ngưỡng Chiều dài CTC tối ưu	Kết cục sinh non liên quan	Kết luận chính
Hughes, 2016 [57]	Phân tích gộp IPD	≤ 18 tuần.	< 30 mm	Sinh non rất sớm (≤ 28 tuần), sớm (28-32 tuần) và muộn (32-36 tuần).	Tầm soát nên bắt đầu từ dưới 18 tuần để dự báo tốt nhất sinh non trước 28 tuần.

Tác giả, năm	Thiết kế nghiên cứu	Tuổi thai lúc đo chiều dài CTC	Ngưỡng Chiều dài CTC tối ưu	Kết cục sinh non liên quan	Kết luận chính
Conde-Agudelo, 2010 [53]	Tổng quan hệ thống và phân tích gộp	Tập trung chủ yếu vào nhóm 20-24 tuần.	≤ 20 mm và ≤ 25 mm.	Sinh non tự phát trước 28, 32 và 34 tuần.	Ngưỡng ≤ 20 mm dự báo tốt nhất sinh non trước 32 và trước 34 tuần; ≤ 25 mm dự báo tốt nhất cho sinh non trước 28 tuần.
To, 2006 [134]	Nghiên cứu tiền cứu	22 - 24 tuần.	10 mm, 20 mm, 25 mm.	Sinh non tự phát trước 32 tuần.	Chiều dài CTC 10 mm: Nguy cơ sinh non lên đến 66%. Chiều dài CTC 20 mm: Nguy cơ sinh non là 24%. Chiều dài CTC 25 mm: Nguy cơ sinh non là 12%
Nghiên cứu của chúng tôi	Nghiên cứu theo dõi dọc	Mỗi 2 tuần, từ 16 – 24 tuần	-	Sinh non trước 34 tuần và 37 tuần	Từ tuần 18 có mối liên quan nghịch giữa chiều dài CTC và sinh non trước 34 tuần. Từ tuần 20 có mối liên quan nghịch giữa chiều dài CTC và sinh non trước 37 tuần

Từ góc độ lâm sàng và xây dựng mô hình tiên lượng, các kết quả này cho thấy chiều dài CTC cần được xem là một biến thay đổi theo thời gian, thay vì đánh giá tại một mốc cố định. Điều này đặc biệt quan trọng trong song thai, vì cơ chế sinh non của đối tượng này thường chồng lấp giữa các yếu tố cơ học và sinh học khiến tiên lượng

sinh non trở nên phức tạp hơn so với đơn thai. Như vậy, sinh non trước 37 tuần có xu hướng biểu hiện rút ngắn CTC sớm và nhẹ, trong khi sinh non trước 34 tuần đặc trưng bởi sự rút ngắn muộn hơn nhưng rõ rệt hơn. Những kết quả này củng cố vai trò của theo dõi dọc chiều dài CTC trong quý II và là cơ sở quan trọng để tích hợp chiều dài CTC vào mô hình tiên lượng sinh non ở song thai trong các phân tích tiếp theo.

Mặc dù phần lớn thai phụ trong nghiên cứu tuân theo xu hướng rút ngắn CTC tiến triển theo thời gian, một số trường hợp đặc biệt cho thấy sự khởi phát rất sớm của biến đổi hình thái CTC. Những trường hợp này không chỉ có giá trị mô tả mà còn mang ý nghĩa minh họa cho giả thuyết về tính không đồng nhất của cơ chế sinh non trong song thai.

Cụ thể, sự xuất hiện sớm của hiện tượng rút ngắn nhanh và thay đổi hình thái CTC ngay từ đầu quý hai gợi ý rằng ở một số thai phụ, CTC có thể đã ở trạng thái yếu từ trước và tác động căng giãn của song thai chỉ đóng vai trò kích hoạt quá trình tái cấu trúc sớm. Giả thuyết này phù hợp với nhận định của Felix và cộng sự rằng sinh non là kết quả của nhiều con đường bệnh sinh khác nhau, trong đó CTC có thể là cơ quan biểu hiện sớm nhất của quá trình bệnh lý tiềm ẩn [135].

Hai trường hợp có hiện tượng funneling dạng chữ V được phát hiện rất sớm trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những ngoại lệ mang tính ngẫu nhiên. Ngược lại, đây là những minh chứng lâm sàng điển hình, phản ánh rõ ràng cơ chế mà mô hình hỗn hợp tuyến tính đã chỉ ra, cụ thể là sự tồn tại của tương tác có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm đo và kết cục sinh non.

Ở các trường hợp này, sự rút ngắn nhanh của chiều dài CTC theo thời gian, đồng thời với những thay đổi hình thái đặc trưng (xuất hiện funneling, góc CTC mở rộng), đã tạo nên một quỹ đạo suy giảm rõ rệt, lớn hơn đáng kể so với phần lớn quần thể nghiên cứu. Kết quả phân tích mô hình trình bày ở Bảng 3.18, trong đó cả hiệu ứng thời điểm và sự tương tác đều có ý nghĩa thống kê, cho thấy rằng ở một nhóm nhỏ nhưng có nguy cơ cao, tiến trình rút ngắn CTC đủ mạnh để tạo ra hiệu ứng thời gian quan sát được trên toàn bộ mẫu nghiên cứu.

Điều này đặc biệt phù hợp với các trường hợp có funneling sớm và rút ngắn nhanh, vốn đã được phát hiện kịp thời, can thiệp sớm và ghi nhận kết cục lâm sàng

khả quan. Cách tiếp cận này cho thấy quan điểm rằng mô hình diễn tiến của chiều dài CTC theo thời gian có giá trị tiên lượng vượt trội so với việc sử dụng một ngưỡng cắt đơn lẻ tại một thời điểm. Giả thuyết này cũng được Melamed và cộng sự nhấn mạnh, khi cho rằng việc phân loại cách rút ngắn CTC (ổn định-giảm từ từ-giảm nhanh) giúp dự báo nguy cơ sinh non hiệu quả hơn so với giá trị chiều dài CTC đơn thuần tại một lần đo [52].

Ở chiều ngược lại, mô hình phân tích nguy cơ sinh non trước 37 tuần (Bảng 3.26) không ghi nhận hiệu ứng thời gian chung trên toàn bộ mẫu nghiên cứu, tuy nhiên vẫn tồn tại tương tác có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm đo và kết cục sinh non. Kết quả này cho thấy, mặc dù trung bình chiều dài CTC của toàn thể mẫu không thay đổi theo quy luật tuyến tính theo thời gian, nhóm thai phụ sinh non lại có diễn tiến khác biệt. Cụ thể, ở nhóm này thường xuất hiện tình trạng rút ngắn CTC mức độ nhẹ nhưng xảy ra sớm và kéo dài.

Các trường hợp xuất hiện funneling sớm trong nghiên cứu giúp lý giải hiện tượng trên: một số cá thể phát tín hiệu nguy cơ rất sớm với diễn tiến rút ngắn nhanh, trong khi phần lớn các trường hợp khác chỉ có những thay đổi tinh tế, khó nhận biết nếu chỉ dựa vào một lần đo đơn lẻ. Nhiều nghiên cứu theo dõi dọc đã cho thấy việc đo lặp chiều dài CTC theo thời gian giúp phát hiện các thay đổi tinh vi này và cải thiện khả năng dự báo sinh non trước 37 tuần, trong khi cách tiếp cận dựa trên một lần đo đơn điểm có độ nhạy hạn chế.

Những trường hợp xuất hiện funneling hoặc cần can thiệp khâu vòng CTC phản ánh sự tương tác phức tạp giữa yếu tố cơ học và tính nhạy cảm của mô CTC. Trong song thai, sự căng giãn quá mức của tử cung tạo nên áp lực cơ học kéo dài lên CTC khi kết hợp với tình trạng mô CTC dễ tổn thương (có thể liên quan đến viêm, rối loạn cấu trúc mô liên kết hoặc bất thường mô nền), CTC có thể nhanh chóng vượt qua một “ngưỡng chịu đựng”, dẫn đến rút ngắn nhanh kèm theo thay đổi hình thái như funneling. Hiện tượng này được phản ánh bằng tương tác mạnh giữa thời điểm đo và kết cục sinh non trong mô hình hỗn hợp tuyến tính.

Bảng 4.6. Thay đổi chiều dài cổ tử cung ở song thai và mối liên quan với sinh non

Tác giả, năm	Nghiên cứu	Tổng số lần đo	Phương pháp đo chiều dài CTC	Mối liên quan với sinh non
Melamed, 2016 [52]	Nghiên cứu hồi cứu	2826	Đo lặp lại mỗi 2–3 tuần từ 14–18 đến 28–32 tuần	Kiểu ngắn sớm–nhanh có tỷ lệ sinh non trước 34 tuần cao nhất.
Khalil, 2013 [136]	Nghiên cứu đoàn hệ	418	Đo tại 20–23 tuần và lặp lại sau 3–5 tuần	Mức giảm chiều dài CTC $\geq 25\%$ liên quan có ý nghĩa với sinh non <32 tuần, ngay cả khi chiều dài CTC tuyệt đối vẫn >25 mm.
Wu, 2024 [3]	Nghiên cứu đoàn hệ	Hơn 120.000	Đo tại 13–16 tuần và lặp lại sau 25–28 tuần	Phân thành 2 nhóm: ổn định và rút ngắn. Nhóm rút ngắn có nguy cơ sinh non tự phát cao hơn rõ rệt so với nhóm ổn định.
Chúng tôi, 2025	Nghiên cứu thuần tập	558	Mỗi 2 tuần từ 14 tuần đến 24 tuần	Chiều dài CTC giảm dần từ 14 đến 24 tuần, có sự khác biệt về tốc độ rút ngắn CTC giữa nhóm sinh non và không sinh non trước 34 tuần và 37 tuần.

4.3.1.4. Góc cổ tử cung và sinh non

Góc CTC đã được đề xuất như một chỉ số siêu âm mới có thể bổ sung cho chiều dài CTC trong phân tầng nguy cơ sinh non, bởi góc CTC phản ánh hướng lực và biến dạng hình thái vùng đoạn dưới tử cung. Đây là những yếu tố cơ học có thể thúc đẩy rút ngắn CTC và khởi phát chuyển dạ sớm.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự thay đổi của góc CTC theo tuổi thai có mối liên quan chặt chẽ với nguy cơ sinh non ở song thai, đặc biệt khi xét đến diễn biến thiên theo thời gian hơn là giá trị đo tại một thời điểm. Kết quả từ mô hình hỗn hợp tuyến tính cho thấy có sự tương tác có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng sinh non và thời điểm đo, cho thấy xu hướng thay đổi góc CTC theo tuổi thai ở nhóm sinh non khác biệt rõ rệt so với nhóm không sinh non, cả ở ngưỡng sinh non trước 34 tuần và trước 37 tuần.

Đối với ngưỡng sinh non trước 34 tuần, nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về góc CTC giữa hai nhóm ở các mốc sớm (14–20 tuần). Sự khác biệt chỉ trở nên rõ ràng từ tuần 22 và tăng mạnh ở tuần 24, khi góc CTC trung bình ở nhóm sinh non lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sinh non. Điều này phù hợp với giả thuyết rằng quá trình tái cấu trúc CTC là một tiến trình thay đổi theo thời gian, trong đó các biến đổi vi thể về cấu trúc collagen, tăng hoạt tính metalloproteinase (MMPs) và thay đổi tính chất mô đệm xảy ra sớm nhưng chỉ biểu hiện rõ về mặt hình thái học ở giai đoạn muộn hơn của quý 2. Khi những thay đổi này đạt đến một “ngưỡng chịu đựng”, thì chúng mới được phản ánh rõ qua sự mở rộng góc CTC trên siêu âm, đặc biệt ở các trường hợp sẽ sinh non sớm (trước 34 tuần) [15, 106]. Và ngưỡng chịu đựng này có thể bị thay đổi theo thời gian khi bị tác động bởi các yếu tố môi trường như viêm nhiễm, cơn co tử cung, trọng lực của thai và phần phụ.

Ngược lại, với ngưỡng sinh non trước 37 tuần, sự khác biệt về góc CTC xuất hiện sớm hơn, từ tuần 20, và tiếp tục tăng dần ở các mốc 22 và 24 tuần. Điều này cho thấy khi sử dụng ngưỡng sinh non rộng hơn, bao gồm cả các trường hợp sinh non muộn, thay đổi của góc CTC bắt đầu khác biệt sớm hơn giữa hai nhóm. Về mặt sinh học, nhóm sinh non trước 37 tuần là một quần thể bao gồm các trường hợp có mức độ tổn thương CTC nhẹ hơn hoặc tiến triển chậm hơn so với nhóm sinh non rất sớm; do đó, sự khác biệt hình thái có thể biểu hiện sớm nhưng với biên độ nhỏ hơn, đủ để phát hiện khi cỡ mẫu lớn hơn [72].

Sự khác nhau về thời điểm xuất hiện khác biệt có ý nghĩa giữa hai ngưỡng sinh non phản ánh cả khác biệt sinh học và khác biệt thống kê. Thứ nhất, sinh non trước 34 tuần thường liên quan đến các cơ chế bệnh sinh nặng nề hơn, bao gồm viêm trong buồng ối, nhiễm trùng tiềm ẩn, hoặc suy yếu cấu trúc CTC tiến triển nhanh. Ở nhóm này, quá trình mở góc CTC có thể diễn ra đột ngột hơn và muộn hơn, dẫn đến sự khác biệt rõ ràng ở

các mốc 22-24 tuần. Thứ hai, những ca sinh non trước 34 tuần thường ít hơn, làm giảm hiệu suất phát hiện khác biệt ở các mốc sớm do đó chỉ những thay đổi có kích thước hiệu ứng lớn mới đạt ý nghĩa thống kê. Ngược lại, nhóm sinh non trước 37 tuần cho thấy những khác biệt nhỏ hơn nhưng xuất hiện sớm hơn trong tiến trình thai kỳ. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho thấy góc CTC có xu hướng tăng dần theo tuổi thai và tăng nhanh hơn ở những thai kỳ kết thúc bằng sinh non [77, 137].

Song thai là một mô hình sinh học đặc biệt hơn đơn thai, trong đó căng giãn tử cung đóng vai trò trung tâm trong cơ chế sinh non. Sự gia tăng áp lực cơ học kéo dài lên đoạn dưới tử cung và CTC có thể kích hoạt các con đường viêm và cơ sinh học, thúc đẩy tái cấu trúc mô CTC sớm hơn so với đơn thai. Điều này giải thích vì sao trong song thai, những thay đổi về góc CTC có thể xuất hiện sớm và rõ ràng hơn, đồng thời có giá trị dự báo sinh non độc lập hoặc bổ trợ với chiều dài CTC. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng ở song thai, góc CTC có thể phản ánh tốt hơn hướng và mức độ truyền lực từ buồng tử cung xuống CTC, trong khi chiều dài CTC chỉ phản ánh sự rút ngắn theo trục dọc [138]. Tuy nhiên, hiện tại chưa có nhiều bằng chứng đánh giá sự thay đổi góc cổ tử cung qua các tuần tuổi thai và mối liên quan tới sinh non ở song thai.

Bảng 4.7. Ngưỡng và thời điểm siêu âm góc cổ tử cung trong song thai và mối liên quan với sinh non

Tác giả, năm	Tuổi thai lúc đo góc CTC	Ngưỡng	Kết quả liên quan tới sinh non	Hiệu suất (nếu có)
Knight, 2018 [4]	15–24 tuần	$>110^\circ$	Góc CTC $>110^\circ$ dự đoán sinh non tự phát ở song thai tốt hơn chiều dài CTC đơn độc	Độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 82% cho sinh non tự phát trước 32 tuần; OR 15,7.
Vielba, 2022 [71]	19-21 tuần 6 ngày	$>117^\circ$	Góc CTC $>117^\circ$ phát hiện nhóm song thai có nguy cơ sinh non tự phát tốt hơn chiều dài CTC	-

Tác giả, năm	Tuổi thai lúc đo góc CTC	Ngưỡng	Kết quả liên quan tới sinh non	Hiệu suất (nếu có)
Lynch, 2020 [72]	15–24 tuần 6 ngày	$>95^\circ$ và $>110^\circ$	Góc CTC rộng liên quan tăng nguy cơ sinh non tự phát, hiệu quả tăng theo ngưỡng	-
Niyomyam, 2022 [139]	16-23 tuần 6 ngày	102°	Góc CTC $\geq 102^\circ$ là dấu hiệu nguy cơ sinh non ở song thai	Độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt 65,8%, 61,9%
Nghiên cứu của chúng tôi	Mỗi 2 tuần, từ 16 – 24 tuần	-	Từ thời điểm tuần 22 cho thấy góc CTC có liên quan đến sinh non trước 34 và 37 tuần.	-

Y văn hiện nay cho thấy kết quả không hoàn toàn đồng nhất giữa các nghiên cứu về vai trò của góc CTC trong dự báo sinh non. Một số nghiên cứu và phân tích gộp ghi nhận góc CTC là một yếu tố dự báo độc lập, đặc biệt ở song thai, trong khi các nghiên cứu khác cho rằng góc CTC không vượt trội so với chiều dài CTC khi sử dụng đơn độc. Tuy nhiên, đa số tác giả đồng thuận rằng kết hợp góc CTC với chiều dài CTC hoặc theo dõi sự thay đổi góc CTC theo thời gian, có thể cải thiện khả năng phân tầng nguy cơ sinh non so với chỉ sử dụng chiều dài CTC [77, 131].

Từ các kết quả trên, chúng tôi thấy rằng. Thứ nhất, ở song thai, việc theo dõi góc CTC định kỳ trong khoảng 20–24 tuần có thể giúp phát hiện sớm những thai kỳ có nguy cơ sinh non, đặc biệt đối với nguy cơ sinh non trước 37 tuần. Thứ hai, góc CTC nên được xem là chỉ số bổ trợ cho chiều dài CTC trong đánh giá nguy cơ, thay vì thay thế hoàn toàn chiều dài CTC. Thứ ba, khi các biện pháp dự phòng sinh non ở song thai chưa cho thấy lợi ích nhất quán, giá trị lớn nhất của góc CTC có thể nằm ở việc tăng cường theo dõi, cá thể hóa chăm sóc và tư vấn nguy cơ cho thai phụ, cũng như lựa chọn thời điểm và địa điểm theo dõi phù hợp.

4.3.2. Khả năng tiên lượng sinh non của các mô hình phối hợp mRNA và hình thái học cổ tử cung

4.3.2.1. Giá trị tiên lượng của hình ảnh học cổ tử cung

Để đánh giá giá trị tiên lượng của các chỉ số hình thái học cổ tử cung trong song thai, chúng tôi xây dựng mô hình kết hợp chiều dài CTC và góc CTC tại các thời điểm đo khác nhau. Kết quả cho thấy, ở ngưỡng sinh non trước 34 tuần, mô hình đã đạt giá trị tiên lượng rất tốt từ tuần 22, với AUC lần lượt là 0,886 và 0,867 ở tuần 22 và 24, trong khi ở ngưỡng sinh non trước 37 tuần, mô hình này chỉ đạt giá trị tương đương ở tuần 24 với AUC 0,825. Điều đó gợi ý rằng kiểu hình sinh non rất sớm biểu hiện tín hiệu hình thái học mạnh hơn và xuất hiện sớm hơn so với sinh non trước 37 tuần, còn nhóm sinh non trước 37 tuần cần đến thời điểm muộn hơn của quý II mới bộc lộ rõ sự phân tách về nguy cơ.

So với các nghiên cứu trước đây chủ yếu đánh giá riêng lẻ hình ảnh học cổ tử cung hoặc một số dấu ấn sinh học, nghiên cứu của chúng tôi là một trong số ít nghiên cứu tiếp cận theo hướng tích hợp đa mô thức, kết hợp dữ liệu hình ảnh học cổ tử cung theo thời gian với các dấu ấn phân tử và yếu tố viêm trên thai phụ song thai. Cách tiếp cận này góp phần làm rõ hơn cơ chế sinh non và cải thiện giá trị tiên lượng so với các mô hình truyền thống. Knight và cộng sự trên 259 thai phụ song thai cho thấy góc cổ tử cung là chỉ số rất hữu ích với ngưỡng $>110^\circ$ dự báo sinh non tự phát <32 tuần tốt hơn chiều dài CTC <25 mm, và góc CTC $>114^\circ$ cũng vượt chiều dài CTC <25 mm trong dự báo sinh non <28 tuần [4]. Tương tự, Benito Vielba và cộng sự báo cáo ở song thai rằng góc CTC $>117^\circ$ tại khoảng 20 tuần là một ngưỡng hứa hẹn và cho hiệu năng tốt hơn đo chiều dài CTC đơn độc [71]. Đối với chiều dài CTC, Phân tích gộp dữ liệu cá thể năm 2025 trên 6437 thai phụ song thai không triệu chứng cho thấy mỗi 1 mm tăng chiều dài CTC làm giảm 4% nguy cơ sinh non tự phát trước 37 tuần và 6,8% trước 34 tuần, đồng thời nghiên cứu này nhấn mạnh rằng không có một cut-off duy nhất nào đủ tin cậy để phân biệt hoàn toàn nguy cơ cao hay thấp [57]. Vì vậy, kết quả của chúng tôi và các y văn trước đây cho thấy chiều dài CTC là chỉ số nền tảng, còn góc CTC góp phần giúp mô hình bắt được các hình ảnh học bất thường CTC do sự tác động cơ học của song thai nhằm dự báo sinh non tốt hơn.

4.3.2.2. Giá trị tiên lượng của các mô hình phối hợp của mRNA và hình ảnh học cổ tử cung

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc bổ sung các gene vào mô hình giúp tăng nhẹ AUC, đặc biệt mô hình phối hợp có gen NAMPT đạt AUC cao nhất (AUC 0,909 tại tuần 22) và PSME2 có giá trị dự báo sớm hơn ở tuần thai 20 ở nhóm sinh non trước 34 tuần. Trong khi đó, ở nhóm sinh non trước 37 tuần, việc tích hợp gene vào mô hình gần như không cải thiện đáng kể so với mô hình chỉ có hình ảnh học CTC.

Kết quả này phù hợp với xu hướng chung trong y văn. Các nghiên cứu của Weiner và cộng sự đã xây dựng và xác thực 5 mRNA (PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4, Hsa-let-7g) như một công cụ dự báo sinh non tự phát, trong đó giá trị dự báo mạnh hơn được ghi nhận ở nhóm sinh non ≤ 32 tuần so với các ngưỡng rộng hơn. Đáng chú ý, trong các phân tích của Weiner, PSME2 là marker có tính tái lập cao nhất, xuất hiện ổn định trong nhiều mô hình và thời điểm lấy mẫu, trong khi NAMPT được ghi nhận như một thành phần liên quan đến trực viêm–chuyển hóa và có liên quan đến các biến chứng thai kỳ như sinh non và tiền sản giật [6-8, 118, 140].

Xét riêng từng marker, PSME2 có thể được xem là dấu ấn phân tử có giá trị nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Y văn cho thấy PSME2 liên quan đến hệ ubiquitin–proteasome và quá trình điều hòa thoái hóa protein, có vai trò trong đáp ứng viêm và tái cấu trúc mô. Trong bối cảnh cổ tử cung, đây là những cơ chế nền tảng của quá trình chín muồi và rút ngắn cổ tử cung trước sinh. Việc PSME2 cải thiện khả năng dự báo, đặc biệt ở nhóm sinh non sớm, cho thấy marker này có thể phản ánh trực tiếp quá trình tái cấu trúc mô học đang diễn ra ở cổ tử cung trước khi biểu hiện rõ về mặt hình thái học [6].

Trong khi đó, NAMPT có vai trò trong chuyển hóa năng lượng và đáp ứng viêm. Các nghiên cứu đã ghi nhận NAMPT tăng trong các trường hợp có viêm trong buồng ối và chuyển dạ sinh non, gợi ý về vai trò tiềm năng của NAMPT như một trong những yếu tố có thể liên quan đến chuỗi phản ứng viêm trong sinh non. Điều này giúp giải thích vì sao NAMPT có đóng góp vào mô hình tiên lượng, đặc biệt trong nhóm sinh non sớm nơi yếu tố viêm và đáp ứng miễn dịch được cho là đóng vai trò nổi bật hơn [140].

Ngược lại, các mRNA còn lại như APOA1, APOA4 hay Hsa-let-7g không cho thấy vai trò ổn định trong mô hình của chúng tôi. Điều này cũng phù hợp với y văn, khi các marker này có tính biến thiên cao hơn và không phải lúc nào cũng được xác nhận trong các nghiên cứu độc lập về song thai. Ngoài ra, cần lưu ý rằng phần lớn các nghiên cứu về mRNA đều được thực hiện trên đơn thai. Do đó, việc áp dụng trực tiếp sang quần thể song thai với cơ chế sinh non chịu ảnh hưởng nhiều hơn của yếu tố cơ học có thể làm giảm độ mạnh của các tín hiệu sinh học đơn lẻ.

Cụ thể, tại tuần 24, mô hình phối hợp có thêm APOA1 đạt $AUC=0,867$ (95%CI: 0,788-0,947), trùng khít với mô hình nền chỉ dùng chiều dài và góc CTC (cũng đạt $AUC=0,867$). Điều này phù hợp với việc hệ số hồi quy của APOA1 rất nhỏ và không có ý nghĩa thống kê ở cả mô hình đơn biến và đa biến (Bảng 3.14), khiến việc bổ sung APOA1 vào mô hình hồi quy logistic hầu như không làm thay đổi xác suất dự báo ước tính, dẫn đến đường cong ROC và AUC gần như không đổi so với mô hình chỉ có hai chỉ số hình thái học. Đối với APOA4, nồng độ gen này có trung vị bằng 0,00 ở cả hai nhóm kết cục (Bảng 3.23, 3.31), phản ánh đặc điểm kỹ thuật của xét nghiệm ddPCR khi giá trị 0 tương ứng với nồng độ dưới ngưỡng phát hiện (LOD) ở ít nhất một nửa số mẫu; do đó các kết quả của mô hình có APOA4 cần được diễn giải thận trọng, và cần cân nhắc thêm về sự phù hợp khi đưa yếu tố này vào mô hình dưới dạng biến liên tục.

Trong y văn hiện nay, các nghiên cứu trên song thai chủ yếu tập trung vào các chỉ số hình ảnh học như chiều dài và góc CTC và hầu như chưa có mô hình nào tích hợp đồng thời dữ liệu hình ảnh học với các dấu ấn mRNA. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu khám phá các mRNA tiềm năng như PSME2 và NAMPT, chúng hứa hẹn là những yếu tố bổ trợ có thể góp phần làm tăng giá trị tham khảo cho các chỉ số hình ảnh học trong việc nhận diện nguy cơ sinh non sớm.

Mặc dù các mô hình phối hợp giữa hình ảnh học cổ tử cung và mRNA trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khả năng tiên lượng khả quan, đặc biệt ở nhóm sinh non trước 34 tuần, các kết quả này mới chỉ được xây dựng bước đầu và đánh giá trên cùng một quần thể nghiên cứu nhỏ. Nghiên cứu chưa đánh giá calibration của mô hình, do đó khả năng khái quát hóa của mô hình chỉ mang ý nghĩa khai mở ban

đầu cho các nghiên cứu về sau. Bên cạnh đó, cỡ mẫu còn tương đối hạn chế, đặc biệt ở nhóm sinh non sớm, có thể làm giảm độ ổn định của các ước lượng và ảnh hưởng đến khả năng phát hiện vai trò của một số marker sinh học. Do đó chúng tôi thấy cần có các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn, đồng thời tiến hành kiểm định nội bộ và kiểm định độc lập trên các quần thể song thai khác nhau để đánh giá tính ổn định, khả năng tái lập và giá trị ứng dụng lâm sàng của các mô hình tiên lượng này để xác định thực sự các yếu tố mRNA này có giá trị tiên lượng nguy cơ sinh non hay không, từ đó xây dựng mô hình y học chính xác có giá trị ứng dụng vào thực tế lâm sàng.

Một điểm cần được diễn giải thêm liên quan đến kết quả tại Bảng 3.24, khi nhóm sản phụ được điều trị dự phòng sinh non (progesterone đặt âm đạo, khâu vòng cổ tử cung) lại có tỷ lệ sinh non trước 37 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại ($p = 0,019$). Chúng tôi cho rằng đây là biểu hiện của nhóm được điều trị dự phòng chủ yếu là nguy cơ sinh non cao hơn nên do đó bản chất nhóm đó mặc dù có điều trị dự phòng thì tuổi thai có thể kết thúc thai kỳ sớm hơn nhất là cỡ mẫu của chúng tôi thấp nên chỉ cần một số ít ca sinh non đã kéo tuổi thai ở nhóm này xuống thấp hơn nhóm không dự phòng. Trong thực hành lâm sàng, progesterone và khâu vòng cổ tử cung được chỉ định chủ yếu cho các trường hợp cổ tử cung ngắn hoặc được đánh giá có nguy cơ cao sinh non, tức là được chỉ định dựa trên chính yếu tố phơi nhiễm (hình thái cổ tử cung) mà nghiên cứu đang sử dụng để dự báo sinh non. Cụ thể, trong 93 sản phụ song thai của nghiên cứu, có 44 trường hợp (47,3%) được điều trị dự phòng sinh non (12 trường hợp dùng nội tiết đơn thuần, 12 trường hợp khâu vòng cổ tử cung đơn thuần và 20 trường hợp phối hợp cả hai biện pháp), so với 49 trường hợp (52,7%) không có can thiệp dự phòng. Do đó, mối liên quan quan sát được giữa việc điều trị dự phòng và kết cục sinh non trong nghiên cứu của chúng tôi bị đảo chiều so với kỳ vọng về hiệu quả điều trị và không diễn giải theo ý bằng chứng cho thấy can thiệp làm tăng nguy cơ sinh non. Mặt khác chúng tôi cũng có tiến hành phân tích dưới nhóm về sự ảnh hưởng của dự phòng sinh non ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu nhưng do số lượng mẫu ít và đa số sản phụ song thai là IVF nên tỷ lệ điều trị dự phòng cao, do đó khi phân tích chúng tôi chưa thấy được sự khác biệt nhóm dự phòng và không dự phòng.

Về khả năng ứng dụng thực tiễn, mô hình dự báo sinh non dựa trên hai chỉ số hình thái học cổ tử cung (chiều dài và góc CTC) có thể áp dụng ngay trong thực hành sàng lọc song thai bằng siêu âm đường âm đạo định kỳ ở quý II, vì đây là các thông số đo được thường quy, không đòi hỏi thêm chi phí xét nghiệm hay trang thiết bị chuyên biệt. Ngược lại, mô hình có bổ sung các dấu ấn sinh học phân tử (mRNA) hiện chỉ mang tính chất khám phá ban đầu: chi phí xét nghiệm ddPCR còn cao, chưa có quy trình chuẩn hóa và thương mại hóa rộng rãi tại Việt Nam, trong khi giá trị gia tăng về mặt thống kê so với mô hình hình ảnh học đơn thuần còn khiêm tốn. Do đó, chúng tôi cho rằng định hướng ứng dụng phù hợp ở thời điểm hiện tại là tiếp tục các nghiên cứu xác nhận (validation) trên cỡ mẫu lớn hơn, chưa đủ cơ sở để khuyến cáo triển khai thường quy mô hình phối hợp mRNA trong thực hành lâm sàng.

4.4. ƯU ĐIỂM VÀ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

- Tính mới của đề tài

+ Đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam theo dõi dọc mà đánh giá đầy đủ sự thay đổi hình thái cổ tử cung trong quý II bao gồm chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và lỗ trong cổ tử cung ở thai phụ song thai, với các lần siêu âm định kỳ từ 14 đến 24 tuần

+ Đây là một trong những nghiên cứu mang tính khám phá tiên phong đầu tiên trong việc khảo sát các mRNA tiềm năng (PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4, Hsa-Let-7g) trên đối tượng song thai.

+ Thiết kế nghiên cứu theo dõi dọc hình thái cổ tử cung từ 14 tuần đến 24 tuần. Đặc biệt có sự phân tích kết hợp các yếu tố diễn biến hình thái này với các -omics và các cytokine tiền viêm cung cấp nền tảng ban đầu về y học chính xác tác động lên biến đổi cổ tử cung

- Hạn chế của đề tài

+ Cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế: Do cỡ mẫu còn hạn chế, nghiên cứu này chủ yếu đóng vai trò khám phá và định hướng, xác định các mRNA có triển vọng nhất để làm cơ sở cho các nghiên cứu quy mô lớn hơn sau này, chứ chưa nhằm mục đích khẳng định giá trị chẩn đoán xác định trên lâm sàng. Do vậy, kết quả nghiên cứu mới chỉ ghi nhận có 1 RNA có mối liên quan đến sinh non, đặc biệt khi đưa ra đường

bách phân vị cổ tử cung ở đối tượng song thai do số lượng mẫu chưa cao nên khi xây dựng đường bách phân vị chưa đạt được tính đại diện cao cho quần thể song thai, do đó chúng tôi chỉ để phân bố bách phân vị chiều dài và góc cổ tử cung.

+ Các yếu tố tiền viêm mới đang chọn thời điểm lấy máu duy nhất là 16 tuần, đây là giai đoạn sớm nên chưa bộc lộ hết vai trò của các yếu tố tiền viêm trong tiên lượng sinh non, đặc biệt là mẫu máu thì yếu tố nhiều cao hơn nhiều so với dịch cổ tử cung.

+ Đề tài có xây dựng thay đổi hình thái học quý 2 ở sản phụ song thai trên siêu âm, nhưng các đối tượng này một số sản phụ có nguy cơ cao cổ tử cung yếu được dự phòng bằng khâu vòng cổ tử cung hoặc nội tiết nên có thể làm diễn biến thay đổi này hạn chế, nhất là trên cỡ mẫu 93 ca.

+ Do cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế, đặc biệt chỉ có 12 trường hợp sinh non trước 34 tuần, chúng tôi chưa thể thực hiện phân tích định lượng (phân tầng hoặc hiệu chỉnh đa biến chuyên biệt) để kiểm soát yếu tố nhiễu do chỉ định giữa việc điều trị dự phòng sinh non và kết cục sinh non. Các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn nên áp dụng thiết kế phân tầng theo nhóm can thiệp (có/không điều trị dự phòng) để đánh giá chính xác hơn mối liên quan này.

+ Mặc dù để hạn chế sai số đo đạc trên siêu âm nghiên cứu đã thống nhất siêu âm bởi một bác sĩ có chứng nhận của FMF nhưng cũng sẽ có những sai số nhất định, nhất là trong nghiên cứu số lượng cỡ mẫu chưa được cao.

+ Do cỡ mẫu hạn chế để tránh hiện tượng (overfitting), các mô hình dự báo phối hợp trong nghiên cứu mới chỉ xây dựng tối đa ba yếu tố (chiều dài CTC, góc CTC và một gen), chưa xây dựng được mô hình kết hợp đồng thời nhiều yếu tố hơn (ví dụ thêm cytokine viêm hoặc nhiều gen cùng lúc). Việc xây dựng mô hình phối hợp nhiều yếu tố hơn cần được thực hiện trong các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu theo dõi dọc hình thái cổ tử cung 93 sản phụ song thai mỗi 2 tuần 1 lần từ 14 đến 24 tuần, xét nghiệm mẫu máu mẹ mRNA và các yếu tố tiền viêm lúc 16 tuần chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Sự thay đổi hình ảnh học cổ tử cung trên siêu âm quý II ở sản phụ song thai

- Chiều dài cổ tử cung ít có sự thay đổi trong quý II, không có sự khác biệt tại tuần 14 giữa nhóm sinh non trước 37 tuần và không sinh non, tuy nhiên từ tuần 16 trở đi ngắn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm sinh non trước 37 tuần, với chênh lệch trung bình toàn bộ quý II là 3,3 mm ($p < 0,001$). Ở nhóm sinh non trước 37 tuần, chiều dài cổ tử cung (trung bình $\pm$ sai số chuẩn) giảm từ $36,4 \pm 1,0$ mm tại tuần 14 xuống $32,9 \pm 1,1$ mm tại tuần 24, trong khi nhóm không sinh non lần lượt là $37,2 \pm 0,9$ mm và $39,2 \pm 1,0$ mm. Phân bố theo bách phân vị cho thấy chiều dài cổ tử cung của nhóm sinh non tập trung chủ yếu ở các bách phân vị thấp, đặc biệt rõ tại các mốc 20-24 tuần, xu hướng này rõ rệt hơn ở sinh non trước 34 tuần.

- Góc cổ tử cung biến đổi ít trong quý II, chỉ bắt đầu khác biệt giữa nhóm sinh non trước 37 tuần và không sinh non từ tuần 20, với giá trị lớn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm sinh non trước 37 tuần ($p = 0,040$ tại tuần 20; $p < 0,001$ tại tuần 24). Tại tuần 24, góc cổ tử cung trung bình ($\pm$ sai số chuẩn) của nhóm sinh non là $109,4 \pm 3,3^\circ$, cao hơn rõ rệt so với $87,4 \pm 2,9^\circ$ ở nhóm không sinh non. Phân bố bách phân vị góc cổ tử cung cho thấy nhóm sinh non tập trung ở các bách phân vị cao, rõ rệt hơn ở sinh non trước 34 tuần so với sinh non trước 37 tuần.

- Hình ảnh lỗ trong cổ tử cung ít thay đổi ở tuần tuổi thai từ 14-24 tuần. Nhưng có sự biến đổi nhanh ở nhóm sinh non trước 34 tuần.

- Bước đầu có tìm thấy có thể có mối liên quan mRNA với chiều dài cổ tử cung (Hsa-let-7g: $r = -0,104$; PSME2: $r = -0,084$; APOA4: $r = 0,115$) và chưa thấy mối liên quan rõ ràng với góc cổ tử cung, trong khi yếu tố tiền viêm nhìn chung không có tương quan có ý nghĩa, trừ TNF- α có liên quan nghịch với chiều dài cổ tử cung trong mô hình hỗn hợp ($\beta = -0,16$; $p < 0,01$) và có tương tác theo thời gian.

2. Khả năng dự báo nguy cơ sinh non của chiều dài, góc cổ tử cung và một số genomics ở sản phụ song thai

- Chiều dài cổ tử cung liên quan nghịch với sinh non trước 34 và 37 tuần. Tại 37 tuần mỗi 1 mm tăng làm giảm 7,7% odds sinh non ($OR=0,923$; $p=0,003$). Nhóm sinh non có rút ngắn chiều dài cổ tử cung sớm và nhiều hơn, rõ rệt ở sinh non trước 34 tuần.

- Góc cổ tử cung liên quan thuận với sinh non trước 34 và 37 tuần. Tại 37 tuần mỗi 1° tăng làm tăng 1,4% odds sinh non ($OR=1,014$; $p=0,012$). Sự gia tăng góc cổ tử cung theo tuổi thai khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm, rõ hơn ở sinh non trước 34 tuần.

- Sự kết hợp giữa chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung làm tăng giá trị tiên lượng sinh non ở thai phụ song thai, tại thời điểm 22 tuần cho khả năng dự báo tốt nhất với sinh non trước 34 tuần ($AUC = 0,886$) và tại thời điểm 24 tuần đối với sinh non trước 37 tuần ($AUC = 0,825$)

- Ở nhóm sinh non trước 37 tuần, PSME2 có nồng độ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sinh non (trung vị 2,75 so với 1,00; $p = 0,048$), gợi ý giả thuyết về vai trò độc lập của PSME2 với sinh non nhưng cần được kiểm chứng thêm trước khi khẳng định giá trị tiên lượng độc lập của yếu tố này.

- Khi phối hợp với hai chỉ số hình thái học cổ tử cung, mô hình có bổ sung bất kỳ gen nào trong 5 gen khảo sát (PSME2, NAMPT, APOA1, APOA4, Hsa-let-7g) đều đạt $AUC>0,8$ (dao động 0,858–0,909 cho sinh non trước 34 tuần; 0,823–0,834 cho sinh non trước 37 tuần), cho thấy tiềm năng chung của hướng tiếp cận tích hợp hình thái học với sinh học phân tử ở thai phụ song thai. Tuy nhiên, giá trị này chủ yếu do đóng góp của mô hình nền chiều dài và góc cổ tử cung (đã đạt AUC 0,886 cho sinh non trước 34 tuần và 0,825 cho sinh non trước 37 tuần), mức tăng thêm khi bổ sung từng gen chỉ dao động rất thấp.

KIẾN NGHỊ

- Việc đo chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung và hình ảnh lỗ trong cổ tử cung đo bằng siêu âm đường âm đạo trong quý II ở thai phụ song thai, với theo dõi lặp lại từ 16-24 tuần có thể phát hiện được đối tượng cổ tử cung yếu. Việc sử dụng phân bố bách phân vị của chiều dài và góc cổ tử cung để phân tầng nguy cơ có thể phát hiện sớm nhóm nguy cơ sinh non <34 tuần. Tuy nhiên đây mới là nghiên cứu bước đầu nên có nghiên cứu đa trung tâm và cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá thực sự thay đổi động học của chiều dài và góc cổ tử cung, nhất là góc cổ tử cung chưa có nghiên cứu nào trên sản phụ song thai tại cộng đồng Việt Nam.

- PSME2 cho thấy có tín hiệu liên quan có ý nghĩa thống kê với sinh non trước 37 tuần, đặt ra giả thuyết về vai trò tiềm năng của PSME2 khi kết hợp với các chỉ số hình thái học cổ tử cung trong dự báo sinh non, tuy nhiên đây mới là bằng chứng bước đầu trên cỡ mẫu nhỏ và số biến cố thấp, các mô hình phối hợp chưa được đánh giá calibration hay kiểm định nội bộ độc lập, cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa để tìm ra mối liên quan thực sự của yếu tố này, làm cơ sở xác định giá trị ứng dụng lâm sàng trong tương lai.

- Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nên tiếp tục triển khai các nghiên cứu quy mô lớn, đa trung tâm nhằm đánh giá giá trị tiên lượng của các plasma cell-free RNAs trong nhóm thai phụ song thai, đặc biệt khi kết hợp với các chỉ số hình thái cổ tử cung trên siêu âm. Trong đó, các RNA huyết tương mẹ có thể được sử dụng như một công cụ sàng lọc sớm nhằm dự báo nguy cơ sinh non để từ đó có can thiệp dự phòng ngay ở giai đoạn phù hợp cho từng sản phụ song thai. Trong ứng dụng lâm sàng, mô hình dựa trên chiều dài và góc cổ tử cung có thể triển khai ngay trong sàng lọc song thai thường quy mô hình phối hợp thêm mRNA hiện chỉ nên áp dụng trong khuôn khổ nghiên cứu xác nhận, chưa khuyến cáo triển khai thường quy do chi phí xét nghiệm còn cao và giá trị gia tăng thống kê còn khiêm tốn.

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

Các công trình khoa học đã công bố

1. Bùi Văn Hiếu, Phạm Xuân Lộc, Trần Khắc Quang, Trần Ngọc Khánh, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Lê Minh Tâm. Mô tả một số yếu tố liên quan đến sinh non trước 34 tuần ở sản phụ song thai quản lý thai tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng. Tạp chí Y học Việt Nam. 2026;560(2).
2. Bui Van Hieu, Tran Khac Quang, Tran Ngoc Khanh, Pham Xuan Loc, Pham Thi Loc, Le Minh Tam, et al. A study on the association between interleukin-1 β , interleukin-6, and TNF- α levels and cervical morphological changes in the second trimester and preterm birth in twin pregnancies at Hai Phong Medical University Hospital. Journal of Health Sciences. 2025;3(6).
3. Bùi Văn Hiếu, Nguyễn Thị Hoàng Trang, Trần Ngọc Khánh, Bùi Thị Minh Phượng, Trần Khắc Quang, Lê Minh Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2025). Mô tả thay đổi hình ảnh học cổ tử cung trên siêu âm quý II và giá trị dự báo sinh non của sự thay đổi hình ảnh học cổ tử cung ở thai phụ song thai. Tạp chí Y Dược Huế, Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế. Tập 15, Số 7.
4. Bùi Văn Hiếu, Nguyễn Thị Hoàng Trang, Trần Ngọc Khánh, Phạm Xuân Lộc, Lê Minh Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy. Kết cục thai kỳ của các sản phụ song thai quản lý thai tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng. Tạp chí Y học Việt Nam. 2026; 561(3).
5. Bùi Văn Hiếu, Trần Khắc Quang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Lê Minh Tâm. Giá trị dự báo sinh non của sự thay đổi hình thái học cổ tử cung trên siêu âm ở sản phụ song thai từ 24–28 tuần tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng. Tạp chí Phụ Sản. Đã chấp nhận đăng.
6. Bui Van Hieu, Nguyen Thi Hoang Trang, Le Minh Tam, Nguyen Vu Quoc Huy. Maternal plasma cell-free RNAs and sonographic parameters for predicting spontaneous preterm birth in twin pregnancies: A prospective cohort study. Journal of Obstetrics and Gynecology. Accepted for publication.

Các công trình khoa học đang chờ phản biện hoặc chờ đăng

1. Bui Van Hieu, Nguyen Thi Hoang Trang, Tran Ngoc Khanh, Bui Thi Minh Phuong, Tran Khac Quang, Le Minh Tam, Nguyen Vu Quoc Huy. Association between mRNA and pro-inflammatory factors with cervical morphological changes on second-trimester ultrasound in women with twin pregnancies. *Hue Journal of Medicine and Pharmacy*. Manuscript submitted, under review.
2. Dung Luu Vu, Hieu Bui Van, Huy Nguyen Vu Quoc, Tam Le Minh, Phuong Luong Quynh, Quang Tran Khac, Thuc Pham Van, Tung Dao Van, Thach Nguyen Hoang, Loc Pham Thi. Twelve-Day Latency Between Complete Cervical Dilation and Spontaneous Preterm Labor Onset with Serial Cytokine Profiling and Exploratory Exome Findings: A Case Report. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. Manuscript submitted, under review.
3. Nguyen Thi Hoang Trang, Bui Van Hieu, Nguyen Vu Quoc Huy, Vu Van Tam. Distribution of Uterocervical Angle Measurements in Singleton and Twin Pregnancies from 12 to 37 Weeks of Gestation and the Prediction of Preterm Birth: A Five-Year Vietnamese Cohort Study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Manuscript submitted, under review.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Preterm birth 2023 [updated Accessed: 27 Jan 2026. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Martin Joyce A., Hamilton Brady E., Osterman Michelle J. K., Driscoll Anne K., Drake Patrick. Births: Final Data for 2019. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention; 2021 Accessed: 27 Jan 2026. Contract No.: 17.
3. Wu T., Li S., Gong X., Li J., Li X., Zhai Y., et al. Longitudinal Cervical Length Measurements and Spontaneous Preterm Birth in Singleton and Twin Pregnancies. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e244592.
4. Knight J. C., Tenbrink E., Onslow M., Patil A. S. Uterocervical Angle Measurement Improves Prediction of Preterm Birth in Twin Gestation. *Am J Perinatol*. 2018;35(7):648-54.
5. Silvano A., Sisti G., Seravalli V., Strambi N., Parenti A., Amedei A., et al. Changes in cytokine and sequestosome-1 levels during twin pregnancy progression: Association with outcome. *Cytokine*. 2024;180:156668.
6. Weiner C. P., Dong Y., Zhou H., Cuckle H., Ramsey R., Egerman R., et al. Early pregnancy prediction of spontaneous preterm birth before 32 completed weeks of pregnancy using plasma RNA: transcriptome discovery and initial validation of an RNA panel of markers. *Bjog*. 2021;128(11):1870-80.
7. Weiner C. P., Cuckle H., Weiss M. L., Buhimschi I. A., Dong Y., Zhou H., et al. Evaluation of a Maternal Plasma RNA Panel Predicting Spontaneous Preterm Birth and Its Expansion to the Prediction of Preeclampsia. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1327.
8. Weiner C. P., Zhou H., Cuckle H., Syngelaki A., Nicolaides K. H., Weiss M. L., et al. Maternal Plasma RNA in First Trimester Nullipara for the Prediction of Spontaneous Preterm Birth ≤ 32 Weeks: Validation Study. *Biomedicines*. 2023;11(4):1149.

9. Bộ Môn Sản Trường Đại Học Y Hà Nội. Đa thai. Bài giảng Sản Phụ Khoa tập 2. 2020:79-87.
10. Nguyễn Thị Lan Hương, Nguyễn Thanh Phong. Nhận xét tình hình đẻ song thai tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương trong 6 tháng cuối năm 2015. Tạp chí Phụ sản. 2016;14(5):80-5.
11. Nguyễn Thanh Hiền, Nguyễn Vũ Quốc Huy. Nghiên cứu tỷ lệ, một số yếu tố liên quan và kết quả kết thúc thai kỳ ở các sản phụ song thai. Tạp chí Phụ sản. 2017;14(4):28-34.
12. Osterman Michelle J. K., Hamilton Brady E., Martin Joyce A., Driscoll Anne K., Valenzuela Claudia P. Births: Final Data for 2020. National Center for Health Statistics; 2022 February 7, 2022. Contract No.: 17.
13. Cameron A. H., Edwards J. H., Derom R., Thiery M., Boelaert R. The value of twin surveys in the study of malformations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1983;14(5):347-56.
14. Danforth D. N. The morphology of the human cervix. Clin Obstet Gynecol. 1983;26(1):7-13.
15. Timmons B., Akins M., Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. Trends Endocrinol Metab. 2010;21(6):353-61.
16. House M., Kaplan D. L., Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. Semin Perinatol. 2009;33(5):300-7.
17. Doyle N. M., Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. Obstet Gynecol Clin North Am. 2004;31(1):125-39.
18. Leitich H., Brunbauer M., Kaider A., Egarter C., Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. Am J Obstet Gynecol. 1999;181(6):1465-72.
19. Nguyễn Phước Bảo Quân, Nguyễn Thị Thanh Phương. Nguyên lý và cơ sở kỹ thuật của siêu âm chẩn đoán. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 1999. 5-105 p.

20. Đặng Quang Hùng. Nghiên cứu diễn biến chiều dài cổ tử cung ở thai phụ song thai từ 18-28 tuần: Luận văn Thạc sỹ Y học; 2019.
21. Meijer-Hoogeveen M., Stoutenbeek P., Visser G. H. Transperineal versus transvaginal sonographic cervical length measurement in second- and third-trimester pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):657-62.
22. Dagdeviren E., Kaya Y. Comparison of Transvaginal and Transperineal Ultrasonographic Uterocervical Angle Measurements in Low-Risk Pregnancies at 24-34 Weeks' Gestation. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(24):3232.
23. Khalil A., Sotiriadis A., Baschat A., Bhide A., Gratacós E., Hecher K., et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;65(2):253-76.
24. Mei-Dan Elad, Jain Venu, Melamed Nir, Lim Kenneth I., Aviram Amir, Ryan Greg, et al. Guideline No. 428: Management of Dichorionic Twin Pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2022;44(7):819-34.e1.
25. Society for Maternal-Fetal Medicine, Committee Smfm Publications, Biggio Joseph. SMFM Consult Series #70: Management of short cervix in individuals without a history of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2024;231(2):B2-B13.
26. Westerway S. C., Pedersen L. H., Hyett J. Cervical length measurement: Comparison of transabdominal and transvaginal approach. *Australas J Ultrasound Med.* 2015;18(1):19-26.
27. Farshbaf Alieh, Zare Reza, Mohajertehran Farnaz, Mohtasham Nooshin. New diagnostic molecular markers and biomarkers in odontogenic tumors. *Molecular Biology Reports.* 2021;48:3617-28.
28. Eidem H. R., Ackerman W. E. Th, Mcgary K. L., Abbot P., Rokas A. Gestational tissue transcriptomics in term and preterm human pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genomics.* 2015;8:27.
29. Bermudez T., Sammani S., Song J. H., Hernon V. R., Kempf C. L., Garcia A. N., et al. eNAMPT neutralization reduces preclinical ARDS severity via rectified NFkB and Akt/mTORC2 signaling. *Sci Rep.* 2022;12(1):696.

30. Ognjanovic S., Tashima L. S., Bryant-Greenwood G. D. The effects of pre-B-cell colony-enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1187-95.
31. Jia S. H., Li Y., Parodo J., Kapus A., Fan L., Rotstein O. D., et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1318-27.
32. Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic J. P., Erez O., Gotsch F., Mittal P., et al. Visfatin/Pre-B cell colony-enhancing factor in amniotic fluid in normal pregnancy, spontaneous labor at term, preterm labor and prelabor rupture of membranes: an association with subclinical intrauterine infection in preterm parturition. *J Perinat Med.* 2008;36(6):485-96.
33. Innovation The Herbert Wertheim Uf Scripps Institute for Biomedical, Technology. What is NAMPT and How Does it Regulate Inflammation? : University of Florida; 2024 [Available from: <https://wertheim.scripps.ufl.edu/departments/centers-and-specialties/center-for-inflammation-science-and-systems-medicine/what-is-nampt-and-how-does-it-regulate-inflammation/>].
34. Genecards. PSME2 Gene – Proteasome Activator Subunit 2 2026 [cited 2026 27/01]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PSME2>.
35. Genecards. MIRLET7G Gene – microRNA Mirlet7g 2026 [cited 2026 27/01]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIRLET7G>.
36. Kondracka Adrianna, Stupak Aleksandra, Rybak-Krzyszowska Magda, Kondracki Bartosz, Oniszczyk Anna, Kwaśniewska Anna. MicroRNA Associations with Preterm Labor—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(7):3755.
37. Zhao Gan, Yang Chao, Yang Jing, Liu Pei, Jiang Kangfeng, Shaukat Aftab, et al. Placental exosome-mediated Bta-miR-499-Lin28B/let-7 axis regulates inflammatory bias during early pregnancy. *Cell Death & Disease.* 2018;9(6):704.

38. Medlineplus. APOA1 Gene 2026 [cited 2026 27/01]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/apoa1/>.
39. Georgila K., Vyrla D., Drakos E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1097.
40. Ciampa E. J., Flahardy P., Srinivasan H., Jacobs C., Tsai L., Karumanchi S. A., et al. Hypoxia-inducible factor 1 signaling drives placental aging and can provoke preterm labor. *Elife*. 2023;12:RP85597.
41. Liu Zhenzhen, Pei Jiangnan, Zhang Xiaoyue, Wang Chengjie, Tang Yao, Liu Haiyan, et al. APOA1 Is a Novel Marker for Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(22):16363.
42. Su Pingping, Su Yao, Jia Xinrui, Han Huan, Li Wenjiao, Ying Hao. Abnormal maternal apolipoprotein levels during pregnancy are risk factors for preterm birth in women with dichorionic twin pregnancies: A retrospective study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024;298:158-64.
43. Melhem Hassan, Kallol Sampada, Huang Xiao, Lüthi Michael, Ontsouka Corneille Edgar, Keogh Adrian, et al. Placental secretion of apolipoprotein A1 and E: the anti-atherogenic impact of the placenta. *Scientific Reports*. 2019;9(1):6225.
44. Anum E. A., Hill L. D., Pandya A., Strauss J. F., 3rd. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta*. 2009;30(3):207-15.
45. Volozonoka L., Rots D., Kempa I., Kornete A., Rezeberga D., Gailite L., et al. Genetic landscape of preterm birth due to cervical insufficiency: Comprehensive gene analysis and patient next-generation sequencing data interpretation. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230771.
46. Mead Elyse C., Wang Carol A., Phung Jason, Fu Joanna Y. X., Williams Scott M., Merialdi Mario, et al. The Role of Genetics in Preterm Birth. *Reproductive Sciences*. 2023;30(12):3410-27.

47. Rode L., Klein K., Larsen H., Holmskov A., Andreasen K. R., Uldbjerg N., et al. Cytokines and the risk of preterm delivery in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):60-8.
48. Wennerholm U. B., Holm B., Mattsby-Baltzer I., Nielsen T., Platz-Christensen J. J., Sundell G., et al. Interleukin-1alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in cervico/vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(5):508-14.
49. Ponce J., Cobo T., Murillo C., Gonce A., Sánchez-García A. B., Dantas A. P., et al. Assessment of novel sonographic and biochemical tools for spontaneous preterm birth prediction in asymptomatic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2025;104(6):1162-71.
50. Myers K. M., Feltovich H., Mazza E., Vink J., Bajka M., Wapner R. J., et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech.* 2015;48(9):1511-23.
51. Zhang M., Li S., Tian C., Li M., Zhang B., Yu H. Changes of uterocervical angle and cervical length in early and mid-pregnancy and their value in predicting spontaneous preterm birth. *Front Physiol.* 2024;15:1304513.
52. Melamed N., Pittini A., Hirsch L., Yogev Y., Korzeniewski S. S., Romero R., et al. Serial cervical length determination in twin pregnancies reveals 4 distinct patterns with prognostic significance for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):476.e1-.e11.
53. Conde-Agudelo A., Romero R., Hassan S. S., Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):128.e1-12.
54. Pagani G., Stagnati V., Fichera A., Prefumo F. Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(1):56-60.
55. Hester A. E., Ankumah N. E., Chauhan S. P., Blackwell S. C., Sibai B. M. Twin transvaginal cervical length at 16-20 weeks and prediction of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):550-4.

56. Mustafa H. J., Sheikh J., Berghella V., Grobman W. A., Shamshirsaz A. A., Gordijn S. J., et al. Prevention of preterm birth in twin pregnancy: international Delphi consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025;65(6):712-22.
57. Hughes K. M., Aberoumand M., Seidler A. L., Swan P., Aboulghar M., De Lourdes Brizot M., et al. Prognostic value of cervical length for spontaneous preterm birth in asymptomatic women with twin pregnancy: meta-analysis of individual participant data. *BMJ Med.* 2025;4(1):e000877.
58. Lê Duyên Hoa, Lê Hồng Cẩm. Siêu âm xác định giá trị trung bình chiều dài kênh cổ tử cung ở sản phụ song thai từ 20 - 24 tuần. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2014;Tập 18:87.
59. Fujita M. M., Brizot Mde L., Liao A. W., Bernáth T., Cury L., Neto J. D., et al. Reference range for cervical length in twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(9):856-9.
60. Mukherji J., Anant M., Ghosh S., Bhattacharyya S. K., Hazra A., Kamilya G. S. Normative data of cervical length in singleton pregnancy in women attending a tertiary care hospital in eastern India. *Indian J Med Res.* 2011;133(5):492-6.
61. Fox Ns Rebarber A, Roman as, Klauser Ck, Saltzman Dh. Association between second-trimester cervical length and spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *J Ultrasound Med.* 2010;29(12):1733-1739.
62. Ehsanipoor R. M., Haydon M. L., Lyons Gaffaney C., Jolley J. A., Petersen R., Lagrew D. C., et al. Gestational age at cervical length measurement and preterm birth in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(1):81-6.
63. Nguyễn Mạnh Trí. Siêu âm chiều dài CTC trong thời kỳ mang thai bằng đầu dò thành bụng và âm đạo: Điều tra khả năng chấp nhận của các thai phụ. *Tạp chí Phụ sản.* 2003;(3-4):23-6.
64. Nguyen T. H. T., Vu V. T., Nguyen V. Q. H. Distribution of uterocervical angles of pregnant women at 16(+ 0) to 23(+ 6) weeks gestation with low risk for preterm birth: first vietnamese cohort of women with singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):301.

65. Farràs Llobet A., Regincós Martí L., Higuera T., Calero Fernández I. Z., Gascón Portalés A., Goya Canino M. M., et al. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1881-4.
66. Sawaddisan R., Kor-Anantakul O., Pruksanusak N., Geater A. Distribution of uterocervical angles in the second trimester of pregnant women at low risk for preterm delivery. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(1):77-82.
67. Makled Ahmed Khairy, Abuelghar Wessam Magdy, Shabaan Mohamed A., Kamel Osama Ismail. Relationship between Uterocervical Angle and Prediction of Spontaneous Preterm Birth. *Evidence Based Women's Health Journal.* 2021.
68. Nguyễn Danh Trung Kiên. Nghiên cứu thay đổi hình thái cổ tử cung bằng siêu âm ở thai phụ dọa đẻ non tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Luận văn Thạc sĩ y học. 2020.
69. Berghella V., Kuhlman K., Weiner S., Texeira L., Wapner R. J. Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(3):161-6.
70. Mancuso M. S., Szychowski J. M., Owen J., Hankins G., Iams J. D., Sheffield J. S., et al. Cervical funneling: effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):259.e1-5.
71. Benito Vielba M., De Bonrosto Torralba C., Espiau Romera A., Roca Arquillue M., Campillos Maza J. M., Castán Mateo S. Uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(10):1878-85.
72. Lynch T. A., Szlachetka K., Seligman N. S. Second trimester uterocervical angle and spontaneous preterm birth in twins. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(18):3125-31.
73. Goldstein M. J., Bailer J. M., Gonzalez-Brown V. M. Uterocervical angle in predicting spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *AJOG Glob Rep.* 2023;3(3):100240.

74. Baños N., Perez-Moreno A., Julià C., Murillo-Bravo C., Coronado D., Gratacós E., et al. Quantitative analysis of cervical texture by ultrasound in mid-pregnancy and association with spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):637-43.
75. Spiegelman J., Booker W., Gupta S., Lam-Rochlin J., Rebarber A., Saltzman D. H., et al. The Independent Association of a Short Cervix, Positive Fetal Fibronectin, Amniotic Fluid Sludge, and Cervical Funneling with Spontaneous Preterm Birth in Twin Pregnancies. *Am J Perinatol.* 2016;33(12):1159-64.
76. Berghella V., Owen J., Macpherson C., Yost N., Swain M., Dildy G. A., 3rd, et al. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):863-9.
77. Dziadosz M., Bennett T. A., Dolin C., West Honart A., Pham A., Lee S. S., et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):376.e1-7.
78. Coutinho C. M., Sotiriadis A., Odibo A., Khalil A., D'antonio F., Feltovich H., et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):435-56.
79. Bộ Y Tế. Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản. Hà Nội: Bộ Y tế; 2016. p. 111-3.
80. Thakur Monika, Jenkins Suzanne M., Mahajan Kunal. Cervical Insufficiency. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
81. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 Pt 1):372-9.
82. Cunningham F. Gary, Leveno Kenneth J., Dashe Jodi S., Hoffman Barbara L., Casey Brian M., Spong Catherine Y. Preterm birth. In: McGraw-Hill E, editor. *Williams Obstetrics.* 2022. p. 792-4.
83. Olisova K., Sao C. H., Lussier E. C., Sung C. Y., Wang P. H., Yeh C. C., et al. Ultrasonographic cervical length screening at 20-24 weeks of gestation in twin pregnancies for prediction of spontaneous preterm birth: A 10-year Taiwanese cohort. *PLoS One.* 2023;18(10):e0292533.

84. Zhao X., Lan Y., Shao H., Peng L., Chen R., Yu H., et al. Associations between prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and pregnancy outcomes in women with twin pregnancies: A five-year prospective study. *Birth*. 2022;49(4):741-8.
85. Đỗ Tuấn Đạt, Nguyễn Thị Thu Hà. Một số đặc điểm song thai tự nhiên và song thai thụ tinh ống nghiệm tuổi thai từ 28 tuần. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024;533(1B):132-6.
86. Sunderam S., Kissin D. M., Zhang Y., Jewett A., Boulet S. L., Warner L., et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2022;71(4):1-19.
87. Velez Maria P., Soule Allison, Gaudet Laura, Pudwell Jessica, Nguyen Paul, Ray Joel G. Multifetal Pregnancy After Implementation of a Publicly Funded Fertility Program. *JAMA Network Open*. 2024;7(4):e248496-e.
88. Fuchs F., Monet B., Ducruet T., Chaillet N., Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002.
89. Catalano Patrick M., Shankar Kartik. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ [Internet]*. 2017 2017/02//; 356:[j1 p.]. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6888512>.
90. Basri Nurul Iftida, Dasrilsyah Rima Anggrenna, Jamil Amilia Afzan Mohd, Leong Charmaine Sook Yee. Cervical length screening among low-risk women; relationship of body mass index on cervical length and risk of preterm birth. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024;24(1):363.
91. Bu Z., Zhang J., Hu L., Sun Y. Preterm Birth in Assisted Reproductive Technology: An Analysis of More Than 20,000 Singleton Newborns. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:558819.
92. Marleen Shemoon, Kodithuwakku Wasana, Nandasena Ruvini, Mohideen Shezoon, Allotey John, Fernández-García Silvia, et al. Maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies following assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis involving 802 462 pregnancies. *Human Reproduction Update*. 2024;30(3):309-22.

93. Stout Molly J., Odibo Anthony O., Shanks Anthony L., Longman Ryan E., Macones George A., Cahill Alison G. Fibroid tumors are not a risk factor for adverse outcomes in twin pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2013;208(1):68.e1-.e5.
94. Kim M. L., Hong K., Kim S., Lee M. J., Shim S. S., Hur Y. M., et al. Twin pregnancies with uterine fibroids are not at increased risk for obstetric complications: single center cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):222.
95. Løvvik T. S., Wikström A. K., Neovius M., Stephansson O., Roos N., Vanky E. Pregnancy and perinatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome and twin births: a population-based cohort study. *Bjog*. 2015;122(10):1295-302.
96. Cnattingius S., Villamor E., Johansson S., Edstedt Bonamy A. K., Persson M., Wikström A. K., et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *Jama*. 2013;309(22):2362-70.
97. Naver K. V., Grinsted J., Larsen S. O., Hedley P. L., Jørgensen F. S., Christiansen M., et al. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *Bjog*. 2014;121(5):575-81.
98. Thomann R., Rossinelli N., Keller U., Tirri B. F., De Geyter C., Ruiz J., et al. Differences in low-grade chronic inflammation and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus and women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(4):199-206.
99. Marleen S, Dias C, Nandasena R, Macgregor R, Allotey J, Aquilina J, et al. Association between chorionicity and preterm birth in twin pregnancies: a systematic review involving 29 864 twin pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2021;128(5):788-96.
100. Wang Minmin, Chai Jingjing. Comparison of outcomes of monochorionic twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology vs. spontaneous conceptions: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;Volume 10 - 2022:962190.

101. Prodan N., Wagner P., Sonek J., Abele H., Hoopmann M., Kagan K. O. Single and repeat cervical-length measurement in twin gestation with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):496-501.
102. Melamed N., Pittini A., Hirsch L., Yogev Y., Korzeniewski S. J., Romero R., et al. Do serial measurements of cervical length improve the prediction of preterm birth in asymptomatic women with twin gestations? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):616.e1-.e14.
103. Akar B., Ceylan Y., Kahraman A., Köle E., Çalışkan E. Centile charts of cervical length in singleton and twin pregnancies between 16 and 24 weeks of gestation. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2023;24(2):114-9.
104. Sommart Bumrungphuet Wirada Hansahiranwadee Reference range of cervical length measured by transvaginal ultrasound in mid-trimester pregnancy. *Journal of the Medical Association of Thailand.* 2022:340-5.
105. Yellon S. M. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol Reprod.* 2017;96(1):13-23.
106. Word R. A., Li X. H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med.* 2007;25(1):69-79.
107. House M., Socrate S. The cervix as a biomechanical structure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):745-9.
108. Romero R., Dey S. K., Fisher S. J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760-5.
109. Saccone G., Zullo F., Roman A., Ward A., Maruotti G., Martinelli P., et al. Risk of spontaneous preterm birth in IVF-conceived twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(3):369-76.
110. Meath A. J., Ramsey P. S., Mulholland T. A., Rosenquist R. G., Lesnick T., Ramin K. D. Comparative longitudinal study of cervical length and induced shortening changes among singleton, twin, and triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1410-5.

111. Mendoza Cobaleda Manel, Ribera Irene, Maiz Nerea, Goya Maria, Carreras Elena. Cervical modifications after pessary placement in singleton pregnancies with maternal short cervical length: 2D and 3D ultrasound evaluation. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2019;98(11):1442-9.
112. Khamees R. E., Khattab B. M., Elshahat A. M., Taha O. T., Aboelroose A. A. Uterocervical angle versus cervical length in the prediction of spontaneous preterm birth in singleton pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;156(2):304-8.
113. Wagner P., Schlechtendahl J., Hoopmann M., Prodan N., Abele H., Kagan K. O. Measurement of the uterocervical angle for the prediction of preterm birth in symptomatic women. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(3):663-9.
114. Seligman Neil, Lynch Tara, Szlachetka Kam. 333: Ultrasonographic change in uterocervical angle as a risk for spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017;216(1):S202.
115. Shirazi Mahboobeh, Sina Mozghan, Hantoushzadeh Sedigheh, Golshahi Fetemeh, Sahebdel Behrokh, Feizabad Elham, et al. The Role of Uterocervical Angle on Preterm Birth Incidence. *Journal of Nursing and Midwifery Sciences*. 2024;11:e151504.
116. Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm. Phân bố số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16 đến 24 tuần. *Tạp chí Y Dược Huế*. 2023;13(7):108.
117. Asnafi N., Basirat Z., Hajian-Tilaki K., Dadvar S. Assessment of cervical length by transvaginal ultrasonography to predict preterm delivery in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(14):1435-8.
118. Weiner Carl P., Carlson Susan E., Meiri Hamutal. Plasma RNA-Based Dual Screening for Early/Extreme Spontaneous Preterm Birth and Early Onset Preeclampsia to Enable Prevention. *Diagnostics*. 2026;16(5):660.
119. Cook J., Bennett P. R., Kim S. H., Teoh T. G., Sykes L., Kindinger L. M., et al. First Trimester Circulating MicroRNA Biomarkers Predictive of Subsequent Preterm Delivery and Cervical Shortening. *Sci Rep*. 2019;9(1):5861.

120. Burris H. H., Gerson K. D., Woodward A., Redhunt A. M., Ledyard R., Brennan K., et al. Cervical microRNA expression and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100783.
121. Herren H., Marcolin A. C., Barbieri M. A., Bettiol H., Cardoso V. C., Quintana S. M., et al. Cytokine quantification and association with cervical length in a prospective cohort of pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):458.
122. Venkatesh K. K., Cantonwine D. E., Ferguson K., Arjona M., Meeker J. D., Mcelrath T. F. Inflammatory and oxidative stress markers associated with decreased cervical length in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76(5):376-82.
123. Hee L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(11):1189-99.
124. Ercan Ilker, Dincgez Burcu, Uzunoglu Arda, Yenigul Nefise Nazlı. Evaluation of the predictive role of anterior uterocervical angle in preterm labor in twin gestation through meta-analysis: anterior uterocervical angle and preterm labor in twin gestation. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2022;51(6):102397.
125. Paquette A. G., Macdonald J., Bammler T., Day D. B., Loftus C. T., Buth E., et al. Placental transcriptomic signatures of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(1):73.e1-.e18.
126. Chang Y., Li W., Shen Y., Li S., Chen X. Association between interleukin-6 and preterm birth: a meta-analysis. *Ann Med*. 2023;55(2):2284384.
127. Park H., Park K. H., Kim Y. M., Kook S. Y., Jeon S. J., Yoo H. N. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):146.
128. Romero R., Miranda J., Chaemsaihong P., Chaiworapongsa T., Kusanovic J. P., Dong Z., et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(12):1394-409.

129. Menon R., Richardson L. S., Lappas M. Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition. *Placenta*. 2019;79:40-5.
130. Gomez-Lopez N., Galaz J., Miller D., Farias-Jofre M., Liu Z., Arenas-Hernandez M., et al. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction*. 2022;164(2):R11-r45.
131. Conde-Agudelo Agustin, Romero Roberto. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2014;211(6):583-95.
132. Romero Roberto, Conde-Agudelo Agustin, Da Fonseca Eduardo, O'brien John M., Cetingoz Elcin, Creasy George W., et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018;218(2):161-80.
133. Adams Waldorf K. M., Singh N., Mohan A. R., Young R. C., Ngo L., Das A., et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):830.e1-.e19.
134. To M. S., Fonseca E. B., Molina F. S., Cacho A. M., Nicolaides K. H. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1360-5.
135. Félix J., Matias A., Bartosch C. Cellular dynamics of cervical remodelling: insights from preterm and term labour. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;311(6):1553-60.
136. Khalil M. I., Alzahrani M. H., Ullah A. The use of cervical length and change in cervical length for prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):193-6.
137. Sur Bijay, Misra Sujata, Dash Sanghamitra. Evaluation of the anterior cervical angle of the uterus to predict spontaneous preterm birth. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2017;6(6):2323-7.

138. Benito Vielba M., De Bonrostro Torralba C., Álvarez Sarrado L., Tajada Duaso M., Campillos Maza J. M., Castán Mateo S. Uterocervical angle at 20 weeks: A promising predictor of spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;260:131-6.
139. Niyomyam Panisara, Charoenvidhya Dhirapatara, Uerpairojkit Boonchai. Uterocervical Angle Measurement for Prediction Spontaneous Preterm Birth in Twin Pregnancy. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2022;30(5):362-8.
140. Mazaki-Tovi S., Romero R., Vaisbuch E., Erez O., Chaiworapongsa T., Mittal P., et al. Maternal plasma visfatin in preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):693-704.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. Hành chính

Số thứ tựMã số.....
Họ và tênNăm sinh.....
Địa chỉSố điện thoại.....
Nghề nghiệp

II. Tiền sử

Chiều cao.....cm Cân nặng (trước khi có thai).....kg
PARACách thức sinh.....
Đặc điểm thai kỳ trước (nếu có).....
Sảy nạo hút..... Tuổi thai
Tiền sử nội khoa.....
Tiền sử bệnh lý phụ khoa
Tiền sử can thiệp cổ tử cung (nếu có)

III. Đặc điểm thai kỳ này

Ngày đầu kỳ kinh cuối
Dự kiến sinh 3 tháng đầu
Nhận định hình ảnh:
1. Dễ dàng 2. Khó khăn
Loại thai.....
Các bệnh lý mắc trong thời kỳ mang thai này
Các bệnh lý đang kèm theo
Điều trị (nếu có)
Hình thức kết thúc thai kỳ
Lý do kết thúc thai kỳ

Chỉ số theo dõi	14 tuần	16 tuần	18 tuần	20 tuần	22 tuần	24 tuần
Chiều dài CTC						
Góc CTC						
Hình ảnh CTC						
Bề dày cơ TC						
Dự phòng sinh non						
Chế độ vận động						
Bệnh lý phát sinh						
Nhập viện						
Cân nặng						
Bất thường kèm theo						
Bất thường lâm sàng						

PHỤ LỤC 2

PHIẾU ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Nghiên cứu đánh giá hình thái CTC trên siêu âm quý 2)

Tuyên bố của người tham gia:

Với việc ký tên dưới đây, tôi.....đồng ý siêu âm đầu dò đánh giá hình thái học CTC trên siêu âm quý II 2 tuần/lần và lấy máu xét nghiệm yếu tố IL và gen.

Tôi đã đọc hoặc đã được đọc thông tin nghiên cứu. Tôi có cơ hội để hỏi các câu hỏi và tất cả các thắc mắc của tôi đã được giải đáp thỏa đáng

Tôi hiểu được việc tham gia nghiên cứu là tự nguyện và tôi không bị ép buộc tham gia. Tôi có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào và sẽ không bị trừng phạt hay bị gây tổn hại theo bất cứ cách nào.

Tôi chấp nhận rằng nhóm nghiên cứu và bất kỳ ai tham gia trong nghiên cứu có thể tiếp cận thông tin của tôi tuân theo các điều khoản về bảo mật thông tin.

Tôi chấp nhận rằng tất cả thông tin các nhân thu thập cho nghiên cứu sẽ được ẩn danh và nhập vào cơ sở dữ liệu máy tính.

Vào cuối nghiên cứu, tôi sẽ được thông báo về kết quả tổng quát của nghiên cứu.

Tôi sẽ được giữ một bản phiếu đồng thuận đã ký.

Ký tại.....Vào ngày.....

Nghiên cứu sinh

**Chữ ký (hoặc dấu vân tay) của người
tham gia**

Bùi Văn Hiếu

PHỤ LỤC 3

CASE LÂM SÀNG SỐ 1

I. HÀNH CHÍNH

- Họ tên người bệnh: Vũ Thị H
- Địa chỉ: Gia Viên – Hải Phòng
- Nghề nghiệp: Tự do
- Ngày khám thai mốc 14 tuần: 25/12/2025

II. BỆNH SỬ

- PARA: 0000
- Thai lần này là thai IVF, 1 bánh rau 2 buồng ối. Quá trình khám thai sàng lọc dị tật quý 1 bình thường, nay thai 14 tuần 00 ngày -> khám thai theo lịch hẹn

III. TIỀN SỬ

- Bản thân: khỏe mạnh
- Gia đình: khỏe mạnh

IV. KHÁM

1. Toàn thân:

- Tỉnh, da niêm mạc hồng.
- Không phù, không xuất huyết dưới da.

2. Bộ phận:

- Tim đều, phổi thông khí rõ.
- Các cơ quan khác chưa phát hiện bất thường.

3. Khám sản:

- Tim thai: 145 chu kỳ/phút. Cơ co tử cung: âm tính.
- Âm đạo: không có máu, dịch bất thường.

Mạch: 80 lần/phút
Nhiệt độ: 36,8°C
HA: 110/70mmHg
Chiều cao: 160 cm
Cân nặng: 57,5 kg

V. SIÊU ÂM VÀ XÉT NGHIỆM

1. Siêu âm

- Siêu âm thai: 02 thai tương đương 14 tuần (theo dự kiến sinh), 14 tuần theo siêu âm, 1 bánh rau 2 buồng ối. Hiện chưa phát hiện bất thường.

- Siêu âm đường âm đạo: Chiều dài CTC: 3,61 cm, góc CTC: 96,9°



VI. THEO DÕI VÀ KẾT QUẢ THAI KỲ

Bệnh nhân được lặp lại các bước thăm khám tương tự 2 tuần/lần vào các mốc 16, 18, 20, 22 và 24 tuần.

- Tuần 16: Chiều dài CTC 35,2 mm, góc CTC 127,5 độ
- Tuần 18: Chiều dài CTC 30,3 mm, góc CTC 78 độ
- Tuần 20: Chiều dài CTC 29,5 mm, góc CTC 67,5 độ
- Tuần 22: Chiều dài CTC 31,7 mm, góc CTC 128,52 độ
- Tuần 24: Chiều dài CTC 30,9 mm, góc CTC 98 độ

Siêu âm thai ở các mốc 16, 18, 20, 22 và 24 tuần cho kết quả thai phát triển tương ứng với tuổi thai, chưa phát hiện bất thường.

Sau đó sản phụ được chỉ định sinh mổ ở tuổi thai 37 tuần 04 ngày khi có dấu hiệu chuyển dạ, sơ sinh A P= 2600gr, sơ sinh B P= 3000gr, Apgar 9-10 điểm. Trong và sau sinh không có tai biến gì xảy ra.

CASE LÂM SÀNG SỐ 2

I. HÀNH CHÍNH

- Họ tên người bệnh: Mai Thị T
- Địa chỉ: Thủy Nguyên – Hải Phòng
- Nghề nghiệp: Công nhân
- Ngày khám thai mốc 14 tuần: 21/02/2025

II. BỆNH SỬ

- PARA: 1001 (để mổ 1 lần)
- Thai lần này là thai tự nhiên, 2 bánh rau 2 buồng ối. Quá trình khám thai sàng lọc dị tật quý 1 bình thường, nay thai 14 tuần 02 ngày -> khám thai theo lịch hẹn

III. TIỀN SỬ

- Bản thân: khỏe mạnh
- Gia đình: khỏe mạnh

IV. KHÁM

1. Toàn thân:

- Tỉnh, da niêm mạc hồng.
- Không phù, không xuất huyết dưới da.

2. Bộ phận:

- Tim đều, phổi thông khí rõ.
- Các cơ quan khác chưa phát hiện bất thường.

3. Khám sản:

- Tim thai: 145 chu kỳ/phút. Cơn co tử cung: âm tính.
- Âm đạo: không có máu, dịch bất thường.

Mạch: 80 lần/phút

Nhiệt độ: 36,8°C

HA: 110/70mmHg

Chiều cao: 162 cm

Cân nặng: 54 kg

V. SIÊU ÂM VÀ XÉT NGHIỆM

1. Siêu âm: chiều dài và góc CTC:

- Tuần 14: Chiều dài CTC 29,7 mm, góc CTC 95,47°



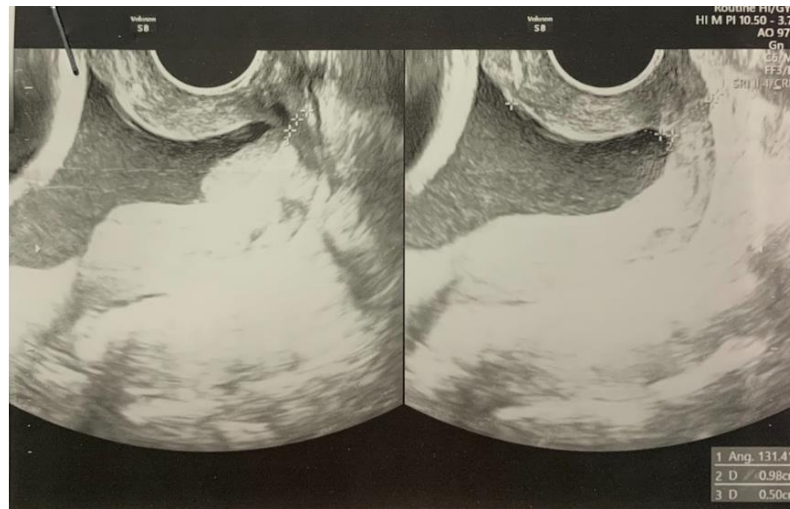
- Tuần 16: Chiều dài CTC 27,5 mm, góc CTC 86,03°



- Tuần 18: Chiều dài CTC 32,5 mm, góc CTC 125,32°



- Tuần 20: Chiều dài CTC 14,8 mm, góc CTC 131,41°



- Tuần 22: Chiều dài CTC 12,7 mm, góc CTC 120,24°



- Tuần 24: Chiều dài CTC 12,2 mm, góc CTC 131,17°



Siêu âm thai ở các mốc 16, 18, 20, 22 và 24 tuần cho kết quả thai phát triển tương ứng với tuổi thai, chưa phát hiện bất thường.

2. Xét nghiệm máu (mốc 14 tuần)

- Nồng độ các mRNA được sàng lọc: Hsa-let-7g: 0,81; NAMPT: 0,47; APOA1: 0,36; APOA4: 0; PSME2: 120,75. Nồng độ PSME2 cao hơn nhiều lần giá trị trung vị ở nhóm sinh non trước 34 tuần (11,38) và trước 37 tuần (1,00).

- Nồng độ các yếu tố tiền viêm: IL-1 β : 142,591; IL-6: 40,3017; TNF- α : 6,515

VI. THEO DÕI VÀ KẾT QUẢ THAI KỲ

Sản phụ được chỉ định sinh mổ ở tuổi thai 29 tuần 04 ngày vì chuyển dạ sinh non và ối vỡ sớm, sơ sinh A P= 1100gr, Apgar 7-8-8, sơ sinh B P= 1300gr, Apgar 7-8-9. Sau mổ 2 trẻ sơ sinh non tháng được nằm lồng ấp 2 tháng. Quá trình nằm lồng ấp không ghi nhận bệnh lý gì và hiện tại đã ổn định.

PHỤ LỤC 4
DANH SÁCH BỆNH NHÂN

Danh sách bệnh nhân				
Stt	Họ và tên	Mã bệnh án	Số điện thoại	Năm sinh
1	Nguyễn Thị Hải Y	0000967091	0349826***	1990
2	Ngô Thị H	0000967093	0988285***	1990
3	Vũ Thị T	0000913160	0973284***	1994
4	Nguyễn Thị Ngọc H	0000890379	0793298***	1996
5	Nguyễn Thị G	0000991046	0862250***	1992
6	Phan Thị Thu H	0001059886	0777389***	1990
7	Đinh Thu H	0000914712	0986372***	1989
8	Bùi Thị Thuỳ D	0001004455	0936832***	1991
9	Nguyễn Thị Hương L	0000916144	0939841***	1988
10	Hà Thu T	0000929758	0363835***	1997
11	Nguyễn Thị Minh Đ	0000920094	0326922***	1995
12	Bùi Thị Trà M	0000991136	0902816***	1988
13	Lê Kim O	0000924869	0344665***	1992
14	Chu Thị Phương T	0000900170	0977984***	1987
15	Trần Thị L	0000929700	0896110***	1994
16	Phạm Minh T	0001067661	0944232***	1994
17	Đỗ Thị Thuý H	0000994822	0369513***	1988
18	Vũ Thị Thanh T	0000928707	0906196***	1991
19	Đặng Thị Thu T	0000933157	0936807***	1990
20	Nguyễn Thị X	0001067679	0962686***	1991
21	Trần Thị Thu H	0000941903	0389509***	1996
22	Nguyễn Thị Thu T	0001067701	0982300***	1986

23	Nguyễn Hoàng A	0001067709	0942945***	1996
24	Lê Thùy N	0000893397	0906010***	1990
25	Nguyễn Yến N	0000936113	0569692***	2007
26	Nguyễn Thị Thu T	0001068480	0393677***	1992
27	Nguyễn Thị B	0000943369	0763703***	1997
28	Lê Anh P	0001045830	0888669***	1992
29	Nguyễn Thị Hoài V	0001045873	0982457***	1987
30	Phạm Minh T	0000949614	0392303***	1991
31	Nguyễn Thị D	0000989353	0815483***	1989
32	Phạm Thị H	0001068481	0936933***	1987
33	Mai Thị Thu T	0001068486	0968252***	1994
34	Nguyễn Thị H	0000959474	0374880***	1993
35	Đinh Thị L	0001068554	0395512***	1978
36	Quách Thị C	0001068555	0981727***	1996
37	Nguyễn Thị Lan C	0001068557	0795343***	2000
38	Bùi Văn A	0001068556	0912245***	1989
39	Lê Thị T	0000964041	0904148***	1989
40	Nguyễn Thị L	0001068585	0395445***	1993
41	Vũ Thị X	0000957911	0354855***	1997
42	Vũ Thị H	0000967762	0976185***	1994
43	Ngô Thị Thuỳ T	0001068586	0906024***	1996
44	Lê Thị N	0001068673	0835910***	1996
45	Nguyễn Thị Mỹ L	0001068676	0762446***	1993
46	Phạm Thị Thu T	0001071629	0971942***	1994
47	Phạm Thị Minh T	0001071630	0935565***	1989
48	Lê Thị Lan A	0001071631	0337936***	1999
49	Bùi Thị Thu T	0001071643	0974641***	1995

50	Nguyễn Thị Ngọc A	0001071644	0378757***	2000
51	Lâm Thị Thuỳ L	0001071632	0936619***	1991
52	Phạm Thị V	0001071633	0888462***	1990
53	Bùi Thúy D	0000976985	0845230***	2001
54	Vũ Thị H	0000983761	0378474***	1994
55	Nguyễn Thùy A	0001072369	0936657***	1991
56	Đỗ Thị L	0000949540	0902023***	1988
57	Nguyễn Thùy D	0001072703	0349846***	1990
58	Nguyễn Thị M	0001072705	0347731***	1997
59	Nguyễn Thị D	0001072697	0766303***	2004
60	Nguyễn Thị Thuỳ T	0001072707	0822257***	2001
61	Bùi Thị Kim A	0001072699	0941418***	1993
62	Phạm Thanh T	0000990482	0939431***	1991
63	Nguyễn Thị T	0001072709	0962790***	1997
64	Đoàn Thu T	0001072702	0981781***	1997
65	Vũ Thị Hoa P	0000950895	0359195***	1993
66	Lê Thị H	0000992935	0969987***	1991
67	Vũ Thị Lan A	0001078986	0978948***	1996
68	Lò Seo V	0001079286	0369821***	1997
69	Lê Thị A	0001026156	0967729***	1996
70	Đỗ Thị C	0001079317A	0973086***	1998
71	Trần Hà T	0001079317B	0901519***	1991
72	Nguyễn Thị H	0001079322	0354569***	1993
73	Bùi Thanh H	0001079324	0986237***	1996
74	Đỗ Thị Mai O	0001080642	0985479***	1993
75	Hà Thị Huyền N	0001104950	0919104***	1994
76	Nguyễn Hương G	0001080655	0936477***	1992

77	Phạm Thị T	0001080659	0369125***	1991
78	Nguyễn Thu T	0001026063	0934325***	1990
79	Vũ Thị N	0001025794	0973053***	1986
80	Nguyễn Thị N	0001029060	0936074***	1989
81	Phan Thị N	0001080712	0974159***	1992
82	Phạm Thị T	0001080714	0353212***	1984
83	Vũ Thị Phương U	0001080717	0399418***	1996
84	Ngô Hằng N	0001041456	0936717***	1993
85	Nguyễn Thảo V	0001080723	0868683***	2007
86	Cù Thị L	0001080728	0976299***	1995
87	Phạm Thị Ngọc L	0001080730	0388526***	1984
88	Đinh Thị T	0001080733	0985904***	1990
89	Phạm Thu H	0001080737	0846103***	1988
90	Phạm Thị V	0001080740	0984117***	1994
91	Nguyễn Thị H	0001080746	0788288***	1991
92	Mạc Thị T	0001080749	0365995***	1995
93	Mai Thị T	0001080753	0356086***	1997

Xác nhận của bệnh viện

Nghiên cứu sinh

PHỤ LỤC 5
NỒNG ĐỘ mRNA SAU HIỆU CHỈNH

Nồng độ mRNA sau hiệu chỉnh					
STT	Mã bệnh án	Mã lab	Conc. (ng/ul)	Total Volume (ul)	Total RNA (ng)
1	0000967091	ZPT010	0,46	15	6,9
2	0000967093	ZPT001	0,35	15	5,25
3	0000913160	ZPT002	0,27	15	4,05
4	0000890379	ZPT003	0,26	15	3,9
5	0000991046	ZPT006	0,26	15	3,9
6	0001059886	ZPT007	0,27	15	4,05
7	0000914712	ZPT008	0,31	15	4,65
8	0001004455	ZPT009	0,33	15	4,95
9	0000916144	ZPT011	0,29	15	4,35
10	0000929758	ZPT013	0,13	15	1,95
11	0000920094	ZPT014	0,05	15	0,75
12	0000991136	ZPT022	0,07	15	1,05
13	0000924869	ZPT016	0,15	15	2,25
14	0000900170	ZPT015	0,18	15	2,7
15	0000929700	ZPT019	0,08	15	1,2
16	0001067661	ZPT017	0,28	15	4,2
17	0000994822	ZPT021	0,11	15	1,65
18	0000928707	ZPT020	0,1	15	1,5
19	0000933157	ZPT023	0,05	15	0,75
20	0001067679	ZPT029	0,07	15	1,05
21	0000941903	ZPT027	0,06	15	0,9

22	0001067701	ZPT025	0,05	15	0,75
23	0001067709	ZPT028	0,08	15	1,2
24	0000893397	ZPT024	0,08	15	1,2
25	0000936113	ZPT030	0,13	15	1,95
26	0001068480	ZPT031	0,15	15	2,25
27	0000943369	ZPT032	0,11	15	1,65
28	0001045830	ZPT033	0,11	15	1,65
29	0001045873	ZPT034	0,15	15	2,25
30	0000949614	ZPT035	0,21	15	3,15
31	0000989353	ZPT036	0,22	15	3,3
32	0001068481	ZPT037	0,13	15	1,95
33	0001068486	ZPT038	0,21	15	3,15
34	0000959474	ZPT039	0,21	15	3,15
35	0001068554	ZPT040	0,09	15	1,35
36	0001068555	ZPT041	0,1	15	1,5
37	0001068557	ZPT042	0,05	15	0,75
38	0001068556	ZPT043	0,05	15	0,75
39	0000964041	ZPT044	0,11	15	1,65
40	0001068585	ZPT045	0,13	15	1,95
41	0000957911	ZPT046	0,07	15	1,05
42	0000967762	ZPT047	0,07	15	1,05
43	0001068586	ZPT048	0,05	15	0,75
44	0001068673	ZPT049	0,06	15	0,9
45	0001068676	ZPT050	0,05	15	0,75
46	0001071629	ZPT053	0,12	15	1,8
47	0001071630	ZPT052	0,16	15	2,4
48	0001071631	ZPT051	0,06	15	0,9

49	0001071643	ZPT056	0,05	15	0,75
50	0001071644	ZPT055	0,07	15	1,05
51	0001071632	ZPT058	0,05	15	0,75
52	0001071633	ZPT057	0,1	15	1,5
53	0000976985	ZPT060	0,04	15	0,6
54	0000983761	ZPT059	0,23	15	3,45
55	0001072369	ZPT061	0,12	15	1,8
56	0000949540	ZPT062	0,07	15	1,05
57	0001072703	ZPT065	0,05	15	0,75
58	0001072705	ZPT064	0,08	15	1,2
59	0001072697	ZPT068	0,26	15	3,9
60	0001072707	ZPT063	0,05	15	0,75
61	0001072699	ZPT066	0,08	15	1,2
62	0000990482	ZPT074	0,31	15	4,65
63	0001072709	ZPT069	0,19	15	2,85
64	0001072702	ZPT070	0,2	15	3
65	0000950895	ZPT073	0,22	15	3,3
66	0000992935	ZPT072	0,1	15	1,5
67	0001078986	ZPT071	0,08	15	1,2
68	0001079286	ZPT075	0,14	15	2,1
69	0001026156	ZPT076	0,43	15	6,45
70	0001079317A	ZPT078	0,08	15	1,2
71	0001079317B	ZPT079	0,25	15	3,75
72	0001079322	ZPT077	0,37	15	5,55
73	0001079324	ZPT080	0,17	15	2,55
74	0001080642	ZPT082	0,34	15	5,1
75	0001104950	ZPT083	0,05	15	0,75

76	0001080655	ZPT080B	0,22	15	3,3
77	0001080659	ZPT084	0,19	15	2,85
78	0001026063	ZPT081	0,05	15	0,75
79	0001025794	ZPT085	0,39	15	5,85
80	0001029060	ZPT086	0,19	15	2,85
81	0001080712	ZPT087	0,05	15	0,75
82	0001080714	ZPT088	0,11	15	1,65
83	0001080717	ZPT092	0,13	15	1,95
84	0001041456	ZPT090	0,21	15	3,15
85	0001080723	ZPT095	0,22	15	3,3
86	0001080728	ZPT094	0,22	15	3,3
87	0001080730	ZPT096	0,25	15	3,75
88	0001080733	ZPT098	0,3	15	4,5
89	0001080737	ZPT099	0,06	15	0,9
90	0001080740	ZPT102	0,19	15	2,85
91	0001080746	ZPT097	0,33	15	4,95
92	0001080749	ZPT101	0,37	15	5,55
93	0001080753	ZPT104	3,1	15	46,5

PHỤ LỤC 6

NỒNG ĐỘ mRNA

Kết quả nồng độ các mRNA						
STT	Mã bệnh án	Hsa - let 7g	NAMPT	APOA1	APOA4	PSME2
1	0000967091	0,60	0,40	0,73	0	85,00
2	0000967093	0,58	0,16	0,36	4	51,75
3	0000913160	0,23	0,05	21,09	0	18,25
4	0000890379	0,58	0	1,64	0	31,25
5	0000991046	0,96	0,14	0	0	46,25
6	0001059886	1,46	0	1,27	0	55,75
7	0000914712	1,06	0,08	0,36	0	32,00
8	0001004455	0,54	0,27	1,00	0	193,00
9	0000916144	0,67	0	0,36	0	49,50
10	0000929758	0,75	0,75	0,73	0	2,00
11	0000920094	0,46	0,05	1,00	0	2,00
12	0000991136	0,58	0,18	5,09	4	0
13	0000924869	0,63	0,06	0,73	0	1,00
14	0000900170	0,69	0,07	2,64	4	0
15	0000929700	0,67	0,48	3,55	0	1,00
16	0001067661	0,81	0,12	1,64	0	55,75
17	0000994822	1,08	0,26	1,09	0	1,00
18	0000928707	0,69	0,20	3,00	0	1,00
19	0000933157	0,23	0,12	0,36	0	1,00
20	0001067679	0,40	0,14	2,09	0	2,00
21	0000941903	0,58	0,13	0,36	0	6,25
22	0001067701	0,81	0,41	2,55	0	1,75

23	0001067709	0,52	0,33	0	0	7,25
24	0000893397	1,04	0,08	29,55	4	0
25	0000936113	1,25	0,35	3,27	0	1,00
26	0001068480	0,40	0,09	2,64	0	2,00
27	0000943369	0,60	0,28	1,36	0	4,50
28	0001045830	0,98	1,62	4,55	0	1,00
29	0001045873	1,06	0,59	2,36	0	3,75
30	0000949614	0,83	0,89	1,00	0	4,50
31	0000989353	1,83	7,04	0,36	20	78,00
32	0001068481	1,65	3,46	0,55	27	535,25
33	0001068486	1,88	4,12	0	0	19,75
34	0000959474	2,58	7,63	0,73	0	22,00
35	0001068554	1,81	0,48	1,00	0	7,25
36	0001068555	2,17	1,59	0,73	0	14,00
37	0001068557	1,00	0,71	0,36	0	9,25
38	0001068556	0,90	0,39	0,36	0	7,25
39	0000964041	0,54	0,22	1,64	0	1,00
40	0001068585	0,79	1,43	224,09	0	1,00
41	0000957911	0,88	1,21	0,64	0	0
42	0000967762	0,96	0,89	1,00	0	1,00
43	0001068586	1,13	1,03	2,64	0	0
44	0001068673	1,15	1,02	1,00	0	0
45	0001068676	1,50	1,67	2,64	0	1,00
46	0001071629	2,13	1,14	1,73	8	470,25
47	0001071630	2,21	1,43	1,00	22	539,25
48	0001071631	0,96	1,82	0,73	0	3,00
49	0001071643	2,85	0,49	1,73	59	1,00

50	0001071644	0,44	1,80	1,64	243	0
51	0001071632	0,96	4,58	2,91	36	0
52	0001071633	1,33	10,55	2,64	128	1,00
53	0000976985	1,06	4,48	1,91	7	1,00
54	0000983761	6,42	7,28	1,64	4	1,00
55	0001072369	0,58	3,49	1,64	11	1,00
56	0000949540	0,67	0,37	0,36	32	1,00
57	0001072703	1,77	1,48	2,00	11	1,00
58	0001072705	0,73	10,77	1,27	18	0
59	0001072697	0,98	4,74	1,64	4	4,50
60	0001072707	0,46	0,26	2,00	18	2,75
61	0001072699	0,52	1,52	1,64	4	0
62	0000990482	0,94	4,72	0	14	0
63	0001072709	0,96	1,49	0,64	4	1,75
64	0001072702	1,58	0,45	2,18	7	1,00
65	0000950895	0,83	1,66	0	4	0
66	0000992935	0,75	1,35	0,36	18	0
67	0001078986	0,73	1,22	0,36	7	0
68	0001079286	1,00	0,23	0,36	4	0
69	0001026156	1,40	5,71	0,73	8	1,00
70	0001079317A	1,52	2,74	1,36	0	0
71	0001079317B	2,42	0,72	3,00	4	1,00
72	0001079322	2,15	10,06	0,36	0	0
73	0001079324	1,63	17,18	0	0	0
74	0001080642	2,94	3,47	0,36	0	1,00
75	0001104950	0,94	1,14	0	0	0
76	0001080655	1,58	1,83	0	0	394,25

77	0001080659	1,33	2,56	0,73	0	1,00
78	0001026063	1,04	0,54	5,82	0	0
79	0001025794	1,73	2,46	0,36	0	1,75
80	0001029060	1,10	8,58	0,73	0	2,00
81	0001080712	1,04	0,56	1,00	0	1,00
82	0001080714	1,19	3,96	0,36	0	0
83	0001080717	2,69	1,67	0,36	0	0
84	0001041456	1,19	18,54	1,36	0	1,00
85	0001080723	1,08	0,86	2,36	0	99,25
86	0001080728	1,35	6,95	0,73	0	696,75
87	0001080730	1,02	9,01	1,09	0	876,25
88	0001080733	1,40	3,19	1,09	0	618,50
89	0001080737	1,10	0,17	0	0	26,25
90	0001080740	0,73	1,08	0	0	37,00
91	0001080746	1,23	13,61	0	0	1292,00
92	0001080749	1,90	1,69	0	0	147,50
93	0001080753	0,81	0,47	0,36	0	120,75

PHỤ LỤC 7
NỒNG ĐỘ TIỀN VIÊM

Nồng độ yếu tố tiền viêm					
STT	Mã bệnh án	Mã lab	IL-1	IL-6	TNF- α
1	0000967091	ZPT010	191,554	12,054	21,508
2	0000967093	ZPT001	166,092	36,980	17,869
3	0000913160	ZPT002	221,642	31,931	20,945
4	0000890379	ZPT003	244,657	58,988	20,383
5	0000991046	ZPT006	161,032	18,622	44,533
6	0001059886	ZPT007	147,158	12,965	18,704
7	0000914712	ZPT008	212,736	19,701	24,249
8	0001004455	ZPT009	302,335	97,874	21,414
9	0000916144	ZPT011	167,221	29,787	18,983
10	0000929758	ZPT013	210,327	17,623	28,079
11	0000920094	ZPT014	232,323	28,127	15,014
12	0000991136	ZPT022	208,526	21,714	26,540
13	0000924869	ZPT016	124,952	19,239	21,320
14	0000900170	ZPT015	210,928	16,013	25,302
15	0000929700	ZPT019	197,034	6,412	15,198
16	0001067661	ZPT017	222,661	14,105	19,263
17	0000994822	ZPT021	211,731	12,509	27,212
18	0000928707	ZPT020	185,923	28,917	35,722
19	0000933157	ZPT023	176,701	34,087	32,068
20	0001067679	ZPT029	178,995	11,146	21,696
21	0000941903	ZPT027	242,340	17,853	18,612
22	0001067701	ZPT025	169,296	17,623	20,851

23	0001067709	ZPT028	208,526	29,154	10,657
24	0000893397	ZPT024	182,643	24,360	27,886
25	0000936113	ZPT030	184,764	15,554	19,636
26	0001068480	ZPT031	209,326	29,312	32,264
27	0000943369	ZPT032	186,503	15,707	13,645
28	0001045830	ZPT033	225,934	26,318	16,945
29	0001045873	ZPT034	153,045	60,017	21,133
30	0000949614	ZPT035	268,091	69,936	14,374
31	0000989353	ZPT036	336,985	25,554	15,198
32	0001068481	ZPT037	370,284	18,853	18,240
33	0001068486	ZPT038	255,299	33,447	19,170
34	0000959474	ZPT039	368,189	11,525	28,272
35	0001068554	ZPT040	182,643	14,715	14,374
36	0001068555	ZPT041	199,593	15,631	23,869
37	0001068557	ZPT042	217,579	14,638	17,037
38	0001068556	ZPT043	122,288	13,192	2,690
39	0000964041	ZPT044	200,777	74,466	24,725
40	0001068585	ZPT045	197,427	38,678	27,79
41	0000957911	ZPT046	229,224	23,580	24,439
42	0000967762	ZPT047	318,56	29,108	22,733
43	0001068586	ZPT048	208,326	23,113	21,602
44	0001068673	ZPT049	180,529	30,342	77,315
45	0001068676	ZPT050	168,729	21,791	14,192
46	0001071629	ZPT053	155,821	32,887	13,736
47	0001071630	ZPT052	211,932	17,930	14,831
48	0001071631	ZPT051	166,656	20,320	12,826
49	0001071643	ZPT056	166,468	54,735	18,055

50	0001071644	ZPT055	148,075	15,936	13,190
51	0001071632	ZPT058	191,554	10,090	11,920
52	0001071633	ZPT057	201,964	7,984	11,378
53	0000976985	ZPT060	175,366	9,863	13,645
54	0000983761	ZPT059	251,661	23,892	21,508
55	0001072369	ZPT061	237,938	12,130	11,108
56	0000949540	ZPT062	154,71	15,554	9,490
57	0001072703	ZPT065	182,066	41,361	14,557
58	0001072705	ZPT064	175,557	55,242	10,298
59	0001072697	ZPT068	179,953	9,939	13,918
60	0001072707	ZPT063	200,777	38,111	13,463
61	0001072699	ZPT066	139,32	6,711	2,417
62	0000990482	ZPT074	202,954	11,827	12,282
63	0001072709	ZPT069	251,234	13,116	11,649
64	0001072702	ZPT070	135,882	41,606	17,037
65	0000950895	ZPT073	304,193	5,740	8,596
66	0000992935	ZPT072	199,593	8,134	10,298
67	0001078986	ZPT071	128,518	9,788	10,837
68	0001079286	ZPT075	165,904	41,606	15,656
69	0001026156	ZPT076	188,83	21,326	16,024
70	0001079317A	ZPT078	139,864	50,028	14,923
71	0001079317B	ZPT079	216,162	13,648	10,387
72	0001079322	ZPT077	213,339	10,769	13,372
73	0001079324	ZPT080	275,806	86,012	14,192
74	0001080642	ZPT082	227,577	13,116	13,918
75	0001104950	ZPT083	163,651	19,624	16,576
76	0001080655	ZPT080B	275,806	86,012	14,192

77	0001080659	ZPT084	212,736	23,424	20,851
78	0001026063	ZPT081	292,219	31,851	13,918
79	0001025794	ZPT085	322,389	9,186	12,192
80	0001029060	ZPT086	214,749	20,629	12,464
81	0001080712	ZPT087	183,606	34,167	15,106
82	0001080714	ZPT088	209,126	36,738	15,473
83	0001080717	ZPT092	243,814	15,172	12,645
84	0001041456	ZPT090	195,267	60,103	37,420
85	0001080723	ZPT095	117,163	4,771	9,490
86	0001080728	ZPT094	143,684	35,370	11,468
87	0001080730	ZPT096	87,277	34,728	15,840
88	0001080733	ZPT098	147,341	10,240	14,009
89	0001080737	ZPT099	155,080	11,071	13,008
90	0001080740	ZPT102	142,045	4,771	9,849
91	0001080746	ZPT097	96,656	28,522	11,649
92	0001080749	ZPT101	129,233	13,953	10,927
93	0001080753	ZPT104	142,591	40,302	6,515

PHỤ LỤC 8

QUY TRÌNH VẬN CHUYỂN VÀ BÀN GIAO MẪU GENOMICS

TT	Quy trình/nội dung thực hiện	Người thực hiện	Mô tả chi tiết
B1	Cung cấp dụng cụ thu mẫu, phiếu đồng thuận thực hiện xét nghiệm	GSL	GSL cung cấp dụng cụ thu mẫu (ống STRECK – RNA Complete BCT[®] 10.0ml), phiếu đồng thuận thực hiện xét nghiệm cho Bệnh viện
B2	Lấy mẫu	Bệnh viện	Bệnh viện lấy mẫu theo Quy trình lấy mẫu xét nghiệm của Bộ Y tế
B3	Thu, vận chuyển mẫu về GSL	GSL Bệnh viện	- Bệnh viện báo thu mẫu cho nhân viên của GSL - Nhân viên giao nhận thu mẫu hoặc nhân viên của GSL liên hệ hỗ trợ việc thu gom chuyển mẫu về GSL thông qua đơn vị vận chuyển phù hợp. Địa chỉ thu mẫu: Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng - Bệnh viện cung cấp kiện mẫu kèm phiếu đồng thuận thực hiện xét nghiệm và đóng gói theo hướng dẫn của nhân viên GSL.
B4	Kiểm tra, xác nhận mẫu phù hợp điều kiện	GSL Bệnh viện	- Mẫu khi nhận tại GSL sẽ được kiểm tra, xác định phù hợp với điều kiện nhận mẫu hoặc tách riêng thông báo cho nhân viên kinh doanh để xác minh, làm rõ. - Nếu mẫu không đạt chất lượng đầu vào sẽ thông tin để Bệnh viện về việc thu mẫu lại hoặc ngưng chạy/hủy mẫu.
B5	Thực hiện xét nghiệm	GSL	- Mẫu sẽ được xử lý, thực hiện xét nghiệm khảo sát - Nhân viên của GSL sẽ gửi thông báo cho Bệnh viện để xác nhận thông tin hoặc thông báo chạy lại, thu mẫu lại trong trường hợp mẫu chưa đạt chất lượng đầu ra
B6	Trả kết quả	GSL	Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng

RNA Complete BCT™



RNA Complete BCT is a direct draw blood collection tube that maintains the draw time concentration of cell-free RNA and extracellular vesicles, such as exosomes, for up to 7 days when stored at room temperature. By limiting the degradation of white and red blood cells, the specialized chemistry provides sample integrity during storage, shipping, and handling of blood samples.

Cell-free RNA

Recover draw time concentrations of cell-free RNA from stored plasma up to 7 days after blood collection. Once isolated, RNA is suitable for downstream applications such as qualitative and quantitative real-time PCR, digital PCR methods such as Droplet Digital™ PCR*, and next-generation sequencing.

Extracellular Vesicles/Exosomes

Recover draw time concentrations of extracellular vesicles, such as exosomes, from stored plasma up to 7 days after blood collection. Isolated EVs are suitable for downstream applications such as Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) or indirect analysis of EV-associated cargo.

Blood Draw Volume

10 mL

Sample Stability

up to 7 days at Room Temperature

Ordering Information

Description	Catalog #
6-Tube Pack	230460
100-Tube Pack	230461

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.