

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN THỊ HOÀNG TRANG

**NGHIÊN CỨU TRỊ SỐ CỦA GÓC CỔ TỬ CUNG TRÊN SIÊU ÂM
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU CHỈNH GÓC CỔ TỬ CUNG
TRONG DỰ PHÒNG SINH NON Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ, 2024

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN THỊ HOÀNG TRANG

NGHIÊN CỨU TRỊ SỐ CỦA GÓC CỔ TỬ CUNG TRÊN SIÊU ÂM
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU CHỈNH GÓC CỔ TỬ CUNG
TRONG DỰ PHÒNG SINH NON Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI

Ngành: SẢN PHỤ KHOA

Mã số: 9 72 01 05

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY

PGS.TS. VŨ VĂN TÂM

HUẾ, 2024

Lời Cảm Ơn

Trong quá trình học tập nghiên cứu, ngoài sự nỗ lực của bản thân, tôi đã nhận được sự giúp đỡ vô cùng quý báu của Quý Thầy Cô, Gia đình, Bạn bè và Đồng nghiệp.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

- 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 Phụ Sản Hải Phòng

- Phòng Đào tạo Sau Đại học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

đã giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập nghiên cứu và thực hiện đề tài.

Tôi xin đặc biệt bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến:

- GS.TS. Nguyễn Vũ Quốc Huy, người Thầy uyên bác luôn tận tình dạy bảo, hướng dẫn tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu. Thầy đã truyền dạy cho tôi rất nhiều kiến thức quý giá và sự say mê nghiên cứu khoa học; đồng thời tôi còn học được ở Thầy những phẩm chất tốt đẹp của Nhà khoa học, Nhà giáo, Bác sỹ, đã giúp tôi trưởng thành hơn.

- PGS.TS. Vũ Văn Tâm đã luôn tạo điều kiện thuận lợi, hướng dẫn tôi nhiều kiến thức quý báu trong thực hành lâm sàng và trong quá trình nghiên cứu để hoàn thành luận án.

- GS.TS. Cao Ngọc Thành, người Thầy đáng kính và nhân từ, luôn tận tình dạy bảo, hướng dẫn, động viên tôi trong quá trình học tập.

- Ban Chủ nhiệm và Quý Thầy Cô Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu, đồng thời đóng góp những ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thiện luận án.

- Tập thể các Nhà khoa học, Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sĩ trong Hội đồng đánh giá luận án đã đóng góp những ý kiến quý báu giúp cho luận án được hoàn thiện.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Quý đồng nghiệp tại Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược Hải Phòng, Khoa Quản lý thai nghén & Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng đã hỗ trợ tôi trong quá trình thu thập số liệu và thực hiện đề tài.

Xin gửi lời tri ân đến các Thai phụ và Gia đình đã đồng hành cùng tôi trong suốt thai kỳ.

Xin thành kính cảm ơn Cha Mẹ. Xin đặc biệt cảm ơn Chồng và hai con đã luôn yêu thương và chia sẻ. Trân trọng tình cảm yêu thương của những người Bạn yêu quý, là nguồn cổ vũ mạnh mẽ giúp tôi hoàn thành luận án.

Huế, ngày 16 tháng 09 năm 2024

Nguyễn Thị Hoàng Trang

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 PGS.TS. Vũ Văn 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 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 16 tháng 09 năm 2024

Tác giả luận án

NCS. Nguyễn Thị Hoàng Trang

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ
AUC	Area under the Receiver Operating Characteristic curve	Diện tích dưới đường cong ROC
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
BPV		Bách phân vị
95% CI	95% Confidence interval	Khoảng tin cậy 95%
CL	Cervical length	Chiều dài cổ tử cung
Cs		Cộng sự
CTC		Cổ tử cung
FMF	Fetal Medicine Foundation	Hiệp hội Y khoa Thai nhi
GTNN		Giá trị nhỏ nhất
GTLN		Giá trị lớn nhất
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	Hiệp hội Siêu âm Sản Phụ khoa Quốc tế
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	Viện Chăm sóc Sức khỏe Quốc gia và Chất lượng điều trị Vương quốc Anh
NICU	Neonatal intensive care unit	Đơn vị hồi sức sơ sinh tích cực
MD	Mean differences	Khác biệt trung bình
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure	Cắt vòng cổ tử cung bằng điện
LR	Likelihood ratio	Tỷ số khả dĩ
OR	Odd ratio	Tỷ suất chênh
PQF	Perinatal Quality Foundation	Hiệp hội Đánh giá Chất lượng Chu sinh

RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	Hiệp hội Sản Phụ khoa Vương quốc Anh
RCT	Randomized controlled clinical trials	Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên
RR	Risk ratio	Nguy cơ tương đối
SD	Standard deviation	Độ lệch chuẩn
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine	Hiệp hội Y học Mẹ-Thai nhi
sPTB	Spontaneous preterm birth	Sinh non tự nhiên
SOGC	Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada	Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada
TPS	Transperineal ultrasound	Siêu âm đường tầng sinh môn
TVS	Transvaginal ultrasound	Siêu âm đường âm đạo
UCA	Uterocervical angle	Góc cổ tử cung
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

Trang

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Định nghĩa và phân loại sinh non	3
1.2. Cơ chế sinh non	3
1.3. Vai trò của siêu âm trong dự báo sinh non	8
1.4. Các phương pháp dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn không có triệu chứng dọa sinh non	26
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu	41
2.2. Phương pháp nghiên cứu	42
2.3. Phân tích số liệu	54
2.4. Đạo đức nghiên cứu	60
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	61
3.1. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai từ 16 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶ tuần	61
3.2. Đánh giá kết quả điều chỉnh góc cổ tử cung bằng vòng nâng trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn	81
Chương 4. BÀN LUẬN	94
4.1. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai từ 16 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶ tuần	94
4.2. Đánh giá kết quả điều chỉnh góc cổ tử cung bằng vòng nâng trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn	104
4.3. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu	123
KẾT LUẬN	126
KIẾN NGHỊ	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	127
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Trang

Bảng 1.1.	Kỹ thuật đánh giá chiều dài cổ tử cung bằng siêu âm đường âm đạo	9
Bảng 2.1.	Mô tả và định nghĩa các biến số chính của nghiên cứu	55
Bảng 2.3.	Ý nghĩa của diện tích dưới đường cong ROC	59
Bảng 3.1.	Tóm tắt nghiên cứu.....	61
Bảng 3.2.	Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	62
Bảng 3.3.	Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai (độ).....	63
Bảng 3.4.	Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với góc cổ tử cung theo tuổi thai. .	63
Bảng 3.5.	Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với đường bách phân vị 3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97 theo tuổi thai (độ)	65
Bảng 3.6.	Tóm tắt nghiên cứu.....	66
Bảng 3.7.	Đặc điểm chung của nhóm sinh đủ tháng và nhóm sinh non.....	67
Bảng 3.8.	Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai ở nhóm sinh đủ tháng (độ)	68
Bảng 3.9.	Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh đủ tháng	68
Bảng 3.10.	Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với đường bách phân vị 3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97 theo tuổi thai ở nhóm sinh đủ tháng (độ)	70
Bảng 3.11.	Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai ở nhóm sinh non (độ)	71
Bảng 3.12.	Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh non	71
Bảng 3.13.	Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với khoảng tứ phân vị 25, 50, 75 theo tuổi thai ở nhóm sinh non (độ)	73
Bảng 3.14.	Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non (độ)	74
Bảng 3.15.	Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non.	74

Bảng 3.16.	Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với đường bách phân vị 3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97 theo tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non (độ)	76
Bảng 3.17.	Giá trị dự báo sinh non <37 tuần ở điểm cắt góc cổ tử cung ở bách phân vị 50 và 75 của nhóm không có nguy cơ sinh non.	77
Bảng 3.18.	Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non (độ)	77
Bảng 3.19.	Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non	78
Bảng 3.20.	Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với khoảng tứ phân vị 25, 50, 75 theo tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non (độ)	80
Bảng 3.21.	Tóm tắt kết quả nghiên cứu.....	81
Bảng 3.22.	Đặc điểm chung của người mẹ ở hai nhóm nghiên cứu	82
Bảng 3.23.	Đặc điểm cổ tử cung trên siêu âm tại thời điểm T0 ở hai nhóm nghiên cứu	82
Bảng 3.24.	Sự thay đổi số đo góc cổ tử cung ở hai nhóm nghiên cứu	83
Bảng 3.25.	Sự thay đổi chiều dài cổ tử cung ở hai nhóm nghiên cứu	83
Bảng 3.26.	Kết quả thai kỳ ở hai nhóm nghiên cứu	84
Bảng 3.27.	Kết quả thai kỳ của người mẹ ở hai nhóm nghiên cứu	85
Bảng 3.28.	Kết quả sơ sinh ở hai nhóm nghiên cứu	85
Bảng 3.29.	Tác dụng phụ về phía mẹ ở hai nhóm nghiên cứu	86
Bảng 3.30.	Kết quả thai kỳ ở nhóm thai phụ có số đo góc cổ tử cung $\geq 95^\circ$ ở hai nhóm nghiên cứu	91
Bảng 3.31.	Kết quả thai kỳ ở nhóm thai phụ có số đo góc cổ tử cung $\geq 105^\circ$ ở hai nhóm nghiên cứu	92
Bảng 3.32.	Mô hình hồi quy đa biến về mối liên quan giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung tại thời điểm T0 và sinh non <37 tuần	93
Bảng 4.1.	So sánh số đo góc CTC ở nhóm sinh đủ tháng và sinh non giữa các nghiên cứu.	98
Bảng 4.2.	Tiêu chuẩn nhận của các nghiên cứu trong và ngoài nước đánh giá hiệu quả dự phòng sinh non của progesterone kết hợp vòng nâng CTC.	107

Bảng 4.3.	Các nghiên cứu so sánh hiệu quả dự phòng sinh non bằng progesterone kết hợp vòng nâng và progesterone đơn thuần ở thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn.....	113
------------------	--	-----

DANH MỤC HÌNH

Trang

Hình 1.1.	Cơ chế sinh non do kích thích trực hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận	4
Hình 1.2.	Cơ chế sinh non do nhiễm khuẩn và phản ứng viêm .	5
Hình 1.3.	Cơ chế sinh non do xuất huyết màng rụng	7
Hình 1.4.	Hình minh hoạ cách đánh giá chiều dài cổ tử cung bằng TVS	9
Hình 1.5.	Ứng dụng QUIPP app dự báo sinh non	15
Hình 1.6.	Tiến triển cổ tử cung trên siêu âm	16
Hình 1.7.	Màu sắc mô cổ tử cung trên siêu âm đàn hồi cổ tử cung	17
Hình 1.8.	Hình ảnh cộng hưởng từ chuỗi xung T2 ở vị trí cổ tử cung	19
Hình 1.9.	Cách đo góc cổ tử cung bằng TVS	20
Hình 1.10.	Cách đo góc cổ tử cung bằng TVS trong trường hợp lỗ trong hở	20
Hình 1.11.	Phân bố số đo góc CTC theo tuổi thai ở thai phụ không có nguy cơ sinh non	21
Hình 1.12.	Giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung kết hợp chiều dài cổ tử cung: độ nhạy, độ đặc hiệu (A), tỷ suất chênh (B), đường cong ROC (C)	25
Hình 1.13.	Giá trị dự phòng sinh non của progesterone	30
Hình 1.14.	Vùng tác dụng lực từ tử cung và thai nhi xuống cổ tử cung	35
Hình 1.15.	Hình ảnh góc cổ tử cung trước (A) và sau (B) đặt vòng nâng	35
Hình 1.16.	Kỹ thuật siêu âm trong vòng nâng đo chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung ở bệnh nhân đặt vòng nâng cổ tử cung	50
Hình 1.17.	Máy siêu âm Samsung Medison WS80A.	52
Hình 1.18.	Vòng nâng cổ tử cung Arabin	52
Hình 1.19.	Monitoring sản khoa	53
Hình 1.20.	Cyclogest	53
Hình 3.1.	Biểu đồ phân phối số đo góc cổ tử cung của đối tượng nghiên cứu.	64
Hình 3.2.	Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai.	64
Hình 3.3.	Biểu đồ bách phân vị của số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai.	65
Hình 3.4.	Biểu đồ phân phối số đo góc cổ tử cung của nhóm sinh đủ tháng.	69
Hình 3.5.	Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh đủ tháng.	69

Hình 3.6.	Biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai lúc siêu âm.	70
Hình 3.7.	Biểu đồ phân phối số đo góc tử cung ở nhóm thai phụ sinh non.	72
Hình 3.8.	Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh non..	72
Hình 3.9.	Biểu đồ tứ phân vị số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh non.	73
Hình 3.10.	Biểu đồ phân phối số đo góc cổ tử cung ở nhóm nguy cơ thấp sinh non.	75
Hình 3.11.	Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non.....	75
Hình 3.12.	Biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non.....	76
Hình 3.13.	Biểu đồ phân phối số đo góc tử cung của nhóm có nguy cơ sinh non.	79
Hình 3.14.	Mối tương quan giữa góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non.	79
Hình 3.15.	Biểu đồ tứ phân vị số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non.....	80
Hình 3.16.	Mối tương quan giữa tuổi thai lúc sinh với số đo góc cổ tử cung tại thời điểm T0.....	86
Hình 3.17.	Mối tương quan giữa tuổi thai lúc sinh với số đo chiều dài cổ tử cung tại thời điểm T0.	87
Hình 3.18.	Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <37 tuần.....	87
Hình 3.19.	Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <34 tuần.....	88
Hình 3.20.	Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <37 tuần ở nhóm mẹ điều trị dự phòng progesterone đơn thuần.....	88
Hình 3.21.	Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <34 tuần ở nhóm mẹ điều trị dự phòng progesterone đơn thuần.....	89
Hình 3.22.	Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <37 tuần ở nhóm mẹ điều trị dự phòng kết hợp. ...	89

Hình 3.23. Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <34 tuần ở nhóm mẹ điều trị dự phòng kết hợp. ...90

Hình 4.1. Nguy cơ sinh non <34 tuần110

Hình 4.2. Nguy cơ tử vong chu sinh110

DANH MỤC SƠ ĐỒ

	<i>Trang</i>
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu mục tiêu 1.....	46
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu mục tiêu 2.....	51

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, sinh non được định nghĩa là cuộc chuyển dạ diễn ra ở tuần 20 đến trước tuần 37 của thai kỳ [19]. Ước tính có khoảng 13,4 triệu trẻ sinh non ra đời năm 2020 trên toàn cầu, phần lớn trong số này diễn ra ở khu vực Châu Phi và Nam Á. Cứ mười trẻ sinh ra thì có một trẻ sinh non - mỗi 40 giây lại có một trẻ tử vong, và tỉ lệ sinh non gần như không thay đổi trong thập kỷ qua, mặc dù những nỗ lực nghiên cứu về sinh non đã và đang diễn ra [166]. Tại Việt Nam, theo số liệu năm 2014, tỷ lệ sinh non là 9%, đứng hàng thứ 21 trên thế giới [118]. Sinh non tự nhiên chiếm hai phần ba tổng số các trường hợp sinh non, đến nay vẫn là một thách thức trong sản khoa. Đây là nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong chu sinh, hầu hết do phổi chưa trưởng thành, xuất huyết não, nhiễm trùng, có thể dẫn đến những di chứng thần kinh lâu dài như suy giảm trí tuệ, bại não, bệnh phổi mãn tính, giảm thị lực, thính lực [37], [22].

Để giảm các biến chứng của sinh non, nhiều chiến lược dự báo sinh non được đề xuất, nhờ đó có thể sử dụng hiệu quả các biện pháp dự phòng nhằm cải thiện kết cục thai kỳ. Hiện nay, phương pháp đo chiều dài cổ tử cung toàn bộ bằng siêu âm đường âm đạo ở quý hai thai kỳ vẫn là chiến lược sàng lọc sinh non phổ biến nhất, với khuyến cáo điều trị dự phòng bằng progesterone vi hạt trong trường hợp cổ tử cung ngắn [31], [41]. Đối với đơn thai, chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm được coi là ngưỡng gia tăng nguy cơ sinh non; tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện sinh non trước 32 tuần chỉ khoảng 55%, với tỷ lệ dương tính giả 10% [42], [155]. Trong những năm gần đây, góc cổ tử cung đã được đề xuất như một thông số siêu âm tiềm năng dự báo sinh non [76]. Góc cổ tử cung càng tù, trọng lực từ tử cung và thai nhi tác động lên lỗ trong có xu hướng dọc theo kênh cổ tử cung, có thể dẫn đến cổ tử cung ngắn dần [25], [33]. Nghiên cứu của Dziadosz và cộng sự (2016) cho thấy góc cổ tử cung $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$ dự báo sinh non trước 37 tuần và trước 34 tuần với độ nhạy là 80% và 81%, so với 62% và 63% của chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm [49]. Theo Singh và cộng sự (2022), góc cổ tử cung $\geq 95^\circ$ dự báo sinh non trước 37 tuần với độ nhạy 87%, độ đặc hiệu 93% so với 31% và 96% của chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm [144]. Movahedi và cộng sự, Zhang và cộng sự (2024) nhận thấy góc cổ tử cung kết hợp với chiều dài

cổ tử cung mang lại giá trị dự báo sinh non mạnh hơn [113], [174]. Các nghiên cứu về các thông số siêu âm dự báo sinh non đều cho thấy trước hết phải xây dựng được hằng số sinh lý của những chỉ số này ở thai phụ bình thường, vì đó là cơ sở để phát hiện những thai phụ có nguy cơ sinh non, từ đó giúp các Bác sỹ sản khoa đưa ra những can thiệp dự phòng kịp thời nhằm đạt được kết quả thai nghén tốt nhất. Tuy nhiên, trên thế giới và Việt Nam cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai không chọn lọc, trừ nghiên cứu về sự phân bố số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai không có nguy cơ sinh non [137]. Việc xây dựng hằng số sinh lý giúp thiết lập biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung của thai phụ Việt Nam là cần thiết và có ý nghĩa trong thực tế lâm sàng.

Progesterone vi hạt đã được chứng minh có hiệu quả giảm nguy cơ sinh non và cải thiện kết cục sơ sinh ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn ở ba tháng giữa thai kỳ [34]. Việc sử dụng vòng nâng cổ tử cung như một phương pháp dự phòng sinh non không xâm lấn, với giả thuyết về cơ chế dự phòng sinh non là thu hẹp góc cổ tử cung, làm phân tán lực tác động từ tử cung và thai nhi xuống cùng đồ sau, do đó không làm cho cổ tử cung ngắn lại. Các nghiên cứu so sánh hiệu quả dự phòng sinh non của phương pháp kết hợp progesterone và vòng nâng cổ tử cung so với điều trị progesterone đơn thuần cho kết quả trái chiều [67], [170]. Do sự khác biệt kết quả các nghiên cứu nói trên, với giả thuyết phương pháp điều trị cơ học (vòng nâng) kết hợp với điều trị sinh hoá (progesterone) sẽ có hiệu quả bổ sung làm giảm tỷ lệ sinh non trên nhóm thai phụ có góc cổ tử cung tù, chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu trị số của góc cổ tử cung trên siêu âm và kết quả điều chỉnh góc cổ tử cung trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai”** với hai mục tiêu:

1. *Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần.*

2. *Đánh giá kết quả điều chỉnh góc cổ tử cung bằng vòng nâng trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI SINH NON

Sinh non theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) định nghĩa, là cuộc chuyển dạ diễn ra ở tuần 20 đến trước 37 tuần của thai kỳ [19]. Tại Việt Nam, theo Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản, tuổi thai sinh non từ 22 tuần đến trước 37 tuần thai kỳ [3].

Các tài liệu đưa ra nhiều cách phân loại sinh non khác nhau. Theo WHO, có ba cách phân loại sinh non phổ biến nhất theo tuổi thai, theo cân nặng, và theo nguyên nhân.

Theo tuổi thai, sinh non được phân ra 4 loại:

- Sinh cực non (trước 28 tuần)
- Sinh rất non (từ 28 tuần đến trước 32 tuần)
- Sinh non trung bình (từ 32 tuần đến trước 34 tuần)
- Sinh non muộn (từ 34 tuần đến trước 37 tuần)

Theo cân nặng, sinh non được phân ra 3 loại:

- Cân nặng đặc biệt thấp (<1000g)
- Cân nặng rất thấp (từ 1000g đến <1500g)
- Cân nặng thấp (từ 1500g đến <2500g)

Theo nguyên nhân, sinh non bao gồm:

- Sinh non tự nhiên: chiếm 70-80%, bao gồm chuyển dạ tự nhiên (40-50%) và vỡ ối non (20-30%).

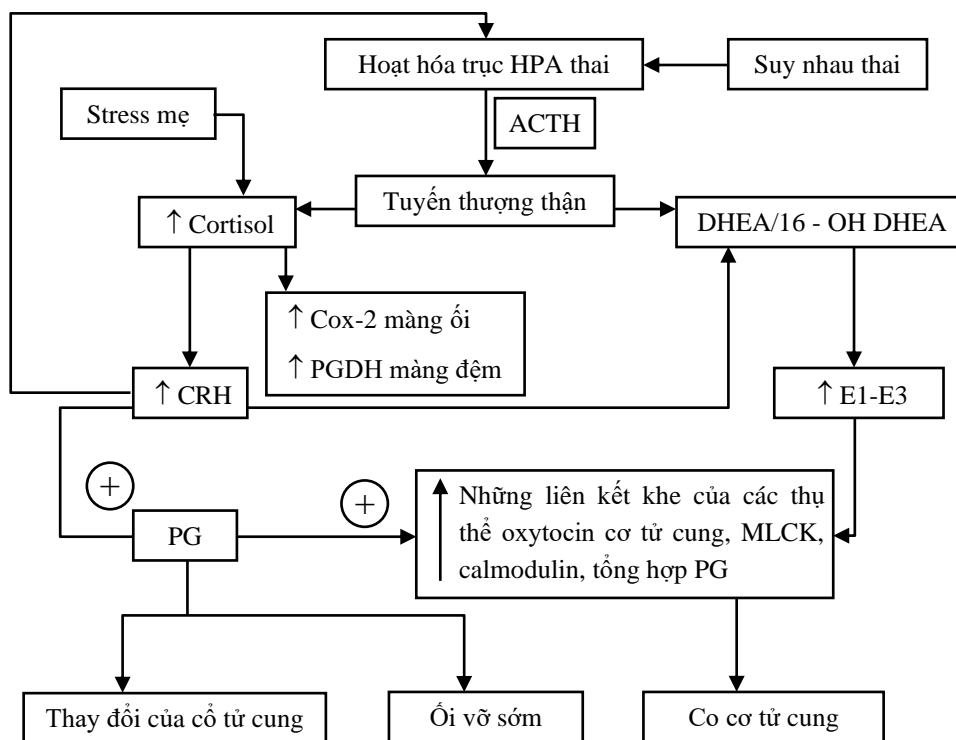
- Sinh non do chỉ định y khoa: chiếm 20-30%, có thể do nguyên nhân từ mẹ hoặc thai như tiền sản giật, rau tiền đạo, rau bong non, thai chậm phát triển trong tử cung...

1.2. CƠ CHẾ SINH NON

Cơ chế bệnh sinh của sinh non đến nay vẫn còn tranh cãi và chưa có giả thuyết nào được coi là tối ưu. Một số giả thuyết được chấp nhận rộng rãi sau đây:

1.2.1. Kích hoạt sớm trục nội tiết hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận của mẹ và thai nhi

Đây là một trong những giả thuyết lâu nhất về cơ chế bệnh sinh của sinh non cho đến nay vẫn còn được chấp nhận.



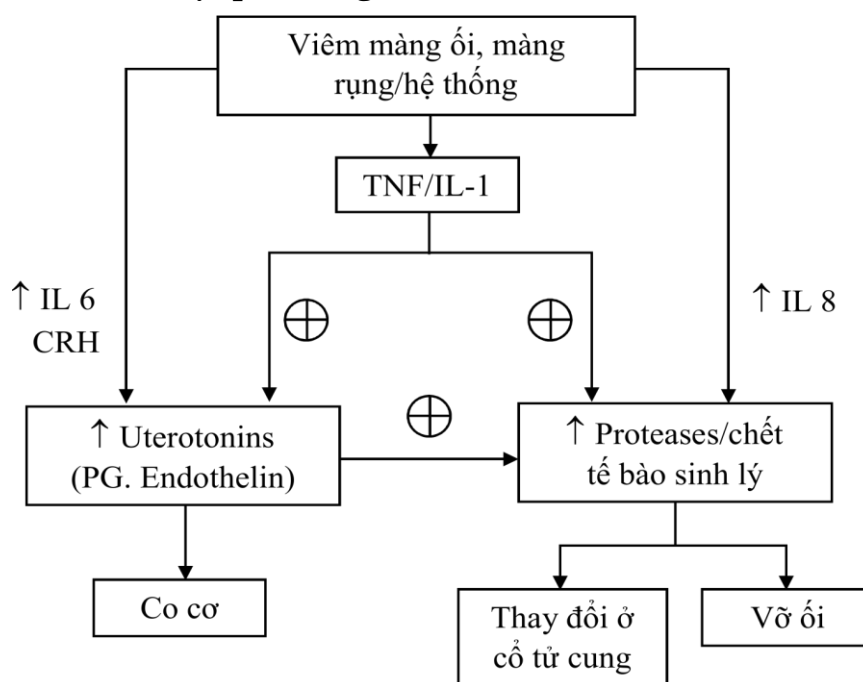
Hình 1.1. Cơ chế sinh non do kích thích trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận [100]

Chú thích: HPA (hypothalamus-pituitary-adrenal): hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận; ACTH: adrenocorticotropic hormone; DHEA: 16-hydroxy dehydroepiandrosterone; E1-E3: estrogen, estradiol, estrone; CHR: corticotrophic-releasing hormone; Cox-2: cyclooxygenase 2; MLCK (myosin light-chain kinase): myosin kinase chuỗi nhẹ; PGDH: hydroxyprostaglandin dehydrogenase; PG: prostaglandin.

Nguyên nhân gây sinh non do kích hoạt trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận trong trường hợp người mẹ bị căng thẳng, khi đó, vùng dưới đồi sẽ tiết ra nội tiết tố chống lại sự căng thẳng (CRH). Bình thường CRH do vùng dưới đồi tiết ra, nhưng trong suốt thai kỳ, một lượng lớn CRH được tiết ra bởi các tế bào màng rụng, màng ối và rau thai [99]. CRH tăng cao liên tục sẽ kích thích trục HPA. Mặt khác, CRH cũng kích thích tổng hợp prostaglandin ở màng rụng,

màng ối và nước ối, có tác dụng feedback dương tính kích thích tổng hợp CRH. Prostaglandin có tác dụng gây cơn co tử cung và tăng enzym protease ở đường sinh dục (Matrix Metalloproteinases-MMPs), làm chín muồi CTC. Những feedback dương tính này sẽ tạo thành một vòng xoắn kích thích lẫn nhau, làm cho CRH và prostaglandin được tiết ra liên tục, và cuối cùng dẫn đến chuyển dạ. Bên cạnh đó, tuyến yên của thai nhi tăng sản xuất, giải phóng ACTH, kích thích bánh rau sản xuất các hợp chất của estrogen và prostaglandin, gây cơn co tử cung và khởi phát chuyển dạ [97].

1.2.2. Nhiễm khuẩn hoặc phản ứng viêm



Hình 1.2. Cơ chế sinh non do nhiễm khuẩn và phản ứng viêm [101].

Chú thích: TNF (tumor necrosis factor): yếu tố hoại tử u; IL: interleukin.

Khi có sự xâm nhập của vi khuẩn vào đường sinh dục, các thụ thể trên bề mặt tế bào màng rụng, màng ối, CTC, bánh rau sẽ gắn với vi khuẩn và tiết cytokine nội sinh. Dưới tác dụng hóa ứng động của cytokine, các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào sẽ hoạt hóa và tập trung ở vùng có mặt vi khuẩn, tiết các chất trung gian hóa học như IL-1, IL-6, IL-8, TNF, MMPs... Nhiều bằng chứng cho thấy các cytokine đóng vai trò trung tâm trong cơ chế viêm/ nhiễm khuẩn gây sinh non. IL-1 kích thích cơn co tử cung gây chuyển dạ sinh non trên động vật, và có khả năng bị ngăn lại khi dùng chất đối vận. Nồng độ TNF-a tăng

lên ở thai phụ vỡ ối non và cao hơn khi xuất hiện chuyển dạ. Đưa TNF-a vào CTC gây ra những thay đổi ở CTC tương tự như khi CTC trong quá trình chín muồi, và TNF-a có thể kích thích chuyển dạ khi dùng đường toàn thân ở động vật [119]. Ngoài ra, IL-1 và TNF-a kích thích tổng hợp prostaglandin bằng cách tiết Cox-2 vào màng rụng và nước ối trong khi ức chế enzym chuyển hóa prostaglandin (15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase) ở màng đệm. Prostaglandin có hai tác dụng chính có thể gây chuyển dạ sinh non là gây cơn co tử cung và làm CTC mềm, dễ xóa mở trong chuyển dạ [87].

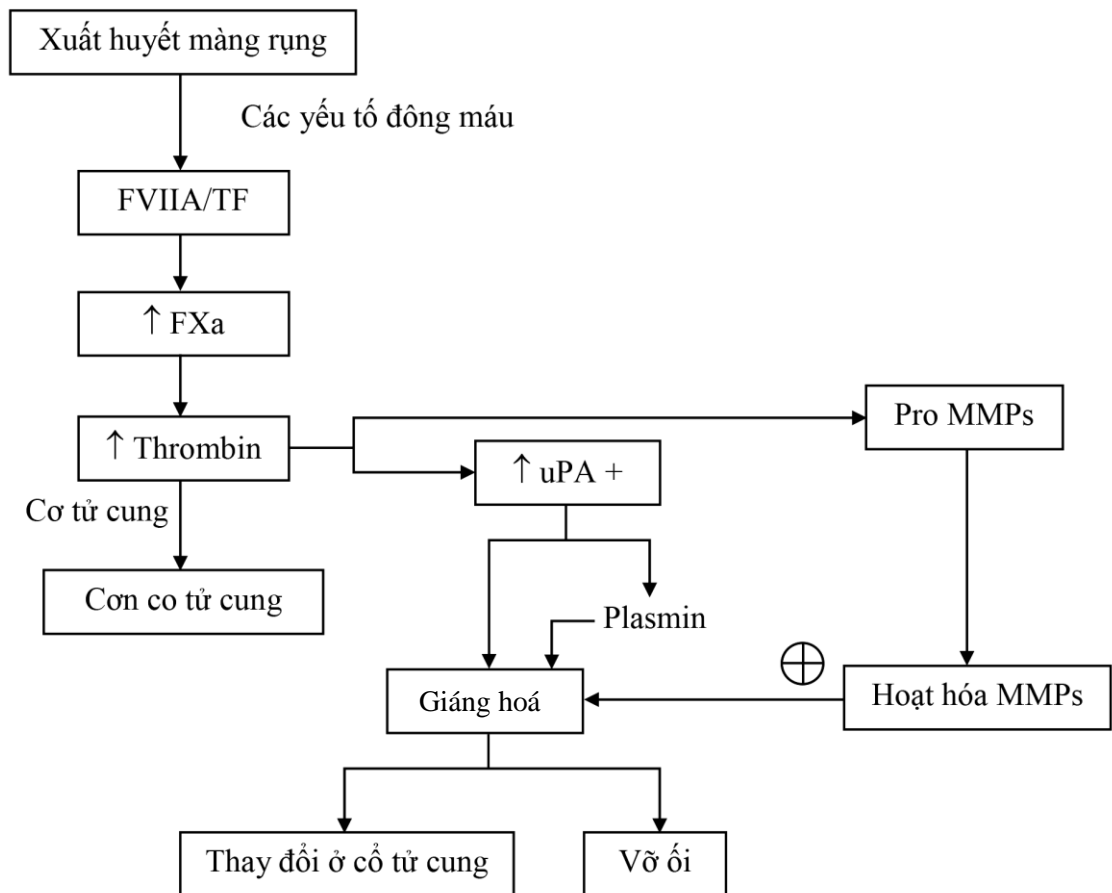
Nhiễm khuẩn ở các vị trí khác trong cơ thể cũng có thể gây sinh non. Một nghiên cứu trên 199.093 thai phụ (2009) cho kết quả 2,5% tổng số thai phụ có vi khuẩn trong nước tiểu nhưng không có triệu chứng lâm sàng. Những thai phụ này có nguy cơ sinh non cao hơn so với những thai phụ bình thường (OR = 1,9, 95% CI: 1,6-2,0) [141]. Nghiên cứu của Khader và cộng sự cho thấy viêm nha chu cũng là yếu tố nguy cơ cao sinh non (OR = 4,28, 95% CI: 2,62-6,99) [89].

Như vậy, về bản chất có thể coi chuyển dạ đủ tháng hay non tháng là một chuỗi các phản ứng viêm liên tiếp ở cơ quan sinh dục. Vi khuẩn hoặc các tác nhân khác có thể là nguyên nhân ban đầu kích hoạt phản ứng viêm này.

1.2.3. Xuất huyết màng rụng

Xuất huyết màng rụng có nguồn gốc từ tổn thương các mạch máu tại màng rụng, biểu hiện lâm sàng là ra máu âm đạo hoặc khối máu tụ sau rau. Nghiên cứu trên 219 thai phụ ra máu âm đạo từ tuần thai 14-22 cho thấy nguy cơ sinh non tăng gấp 10 lần so với những thai phụ không ra máu (OR = 10,8, 95% CI: 4,5-26,1) [121].

Tổn thương các mạch máu tại màng rụng tạo thrombin tại chỗ. Bên cạnh tính chất đông máu, thrombin còn kết hợp với thụ thể protease-activated receptors (PAR1 và PAR3) của màng rụng và điều hòa sự biểu hiện của các protease như MMPs. Hơn nữa, thrombin còn là chất cảm ứng mạnh IL-8 trong các tế bào màng rụng, dẫn đến sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính dày đặc trong màng rụng ở những trường hợp ối vỡ non cho dù không có hiện tượng nhiễm khuẩn. Tác dụng tương tác của MMPs với sự hoạt hóa của thrombin và protease có nguồn gốc từ bạch cầu thúc đẩy sự giáng hóa của màng ối và dẫn đến ối vỡ non [104].



Hình 1.3. Cơ chế sinh non do xuất huyết màng ối [145].

Chú thích: MMP: Matrix metalloproteinases; uPA (urokinase-plasminogen activator): yếu tố hoạt hoá plasminogen.

Như vậy, xuất huyết màng ối có thể gây chuyển dạ sinh non thông qua thrombin được hình thành trong quá trình đông máu. Thrombin có thể trực tiếp gây chuyển dạ bằng cách kích thích cơ co tử cung, hoặc gián tiếp thông qua kích hoạt các phản ứng viêm tại vị trí xuất huyết dẫn đến chuyển dạ.

1.2.4. Tử cung căng giãn quá mức

Trong suốt thai kỳ, các tế bào cơ tử cung sẽ tăng sinh để thích ứng một cách từ từ với sự phát triển chậm của thai nhi, bánh rau và nước ối. Tuy nhiên, khi cơ tử cung bị căng giãn quá nhanh như trong trường hợp đa thai, đa ối..., sẽ trở thành yếu tố nguy cơ gây sinh non. Khi màng ối bị căng sẽ kích thích tiết cytokine, prostaglandin và collagenase từ chính màng ối [21]. Có thể khi cơ tử cung căng giãn quá mức sẽ dẫn đến hoạt hóa quá trình viêm, và dẫn đến chuyển dạ theo cơ chế viêm.

1.3. VAI TRÒ CỦA SIÊU ÂM TRONG DỰ BÁO SINH NON

1.3.1. Vai trò của siêu âm đo chiều dài cổ tử cung trong dự báo sinh non

1.3.1.1. Đại cương

Phương pháp truyền thống sàng lọc nguy cơ sinh non dựa trên các đặc điểm của người mẹ như tuổi, chủng tộc, thói quen hút thuốc và tiền sử sản khoa. Tuy nhiên, hệ thống thang điểm đánh giá nguy cơ sinh non dựa theo các yếu tố của người mẹ cho thấy tỷ lệ phát hiện thấp và tỷ lệ dương tính giả cao [78].

Tiền sử sinh non được coi là yếu tố nguy cơ sinh non quan trọng nhất ở thai kỳ kế tiếp, nhưng chỉ hiện diện ở khoảng 10% thai phụ sinh non trước 34 tuần [20], [138]. Nhiều hệ thống chấm điểm nguy cơ sinh non chỉ sử dụng tiền sử sinh non tỏ ra hạn chế về độ chính xác và khả năng tái lập giữa các quần thể khác nhau.

Một trong những thay đổi tiềm tàng trước khi xảy ra sinh non là CTC ngắn dần, có thể được phát hiện thậm chí vài tuần trước khi bắt đầu chuyển dạ [83]. Hiện nay, đánh giá chiều dài CTC ở ba tháng giữa thai kỳ bằng siêu âm đường âm đạo (TVS) là một trong những phương pháp phổ biến nhất dự báo nguy cơ sinh non [41]. Bất kể tiền sử sản khoa, nguy cơ sinh non tỷ lệ nghịch với chiều dài CTC, trong khi thai phụ có cả tiền sử sinh non và CTC ngắn có nguy cơ sinh non cao nhất [96].

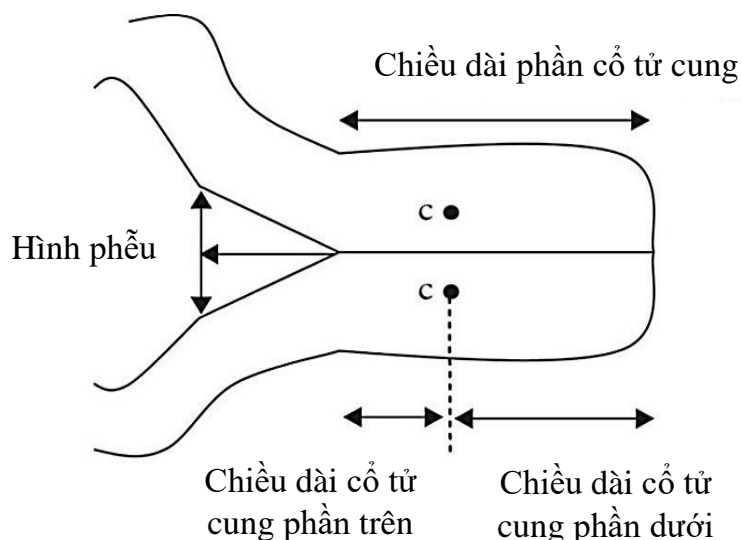
Nghiên cứu đa trung tâm mang tính bước ngoặt, thực hiện trên 2.915 thai phụ đơn thai, Iams và cộng sự (1996) [83] cho thấy nguy cơ sinh non tỷ lệ nghịch với chiều dài CTC ở tuần 24-28 thai kỳ. Trong nghiên cứu này, sự thay đổi chiều dài CTC ở tuần thai 24-28 có liên quan với tăng nguy cơ sinh non, và độc lập với giá trị chiều dài CTC ban đầu. Đối với thai phụ có chiều dài CTC giảm, tỷ lệ sinh non là 4,2% so với 2,1% ở những thai phụ có chiều dài CTC tương đối ổn định. Mức độ giảm liên quan đến khả năng xảy ra sinh non ở thai phụ có chiều dài CTC giảm ≥ 6 mm so với những thai phụ có chiều dài CTC giảm < 6 mm (RR = 2,80, 95% CI: 1,87-4,20).

1.3.1.2. Phương pháp đo chiều dài cổ tử cung

Đo chiều dài CTC dự báo sinh non nên được thực hiện bằng TVS (mức độ khuyến cáo B). Đo chiều dài CTC bằng TVS mang tính khách quan, chính xác hơn siêu âm đường bụng và không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như mẹ béo phì, vị trí CTC, bóng thai nhi. Hơn nữa, TVS được đánh giá an toàn và không làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn ngược dòng ở thai phụ có vỡ ối non. Phương pháp này có độ sai lệch từ 5-10%.

Số đo ngắn nhất đúng kỹ thuật sau khi đo chiều dài CTC ít nhất ba lần nên được sử dụng để thông báo và xử trí lâm sàng (điểm thực hành tốt).

Đo chiều dài CTC bằng TVS nên được thực hiện theo một quy trình tiêu chuẩn hóa, tốt nhất bởi những người thực hiện được chứng nhận bởi các tổ chức khoa học như Tổ chức Y học Thai nhi (FMF) hoặc Hiệp hội Đánh giá chất lượng Chu sinh (PQF) (điểm thực hành tốt).



Hình 1.4. Hình minh họa cách đánh giá chiều dài cổ tử cung bằng TVS [41].

Bảng 1.1. Kỹ thuật đánh giá chiều dài cổ tử cung bằng siêu âm đường âm đạo [41].

Giai đoạn đánh giá	Khuyến cáo
Trước khi đánh giá	Bàn quang mẹ rộng.
Tư thế người mẹ	Tư thế sản phụ khoa.
Lựa chọn đầu dò	Đầu dò âm đạo tần số cao.
Vị trí đầu dò	Đặt đầu dò vào cùng đồ trước với định hướng theo trục dọc để thu được mặt cắt dọc. Có thể cần ấn nhẹ để xác định các cấu trúc rõ hơn.
Các cấu trúc phải quan sát thấy	Bờ dưới bàn quang, lỗ ngoài CTC, kênh và niêm mạc CTC, lỗ trong CTC (giới hạn bởi niêm mạc).
Phóng to	CTC chiếm 50-75% màn hình.
Đo đạc	Đặt con trở giữa lỗ trong và lỗ ngoài, đo đường thẳng nối giữa chúng.

Giai đoạn đánh giá	Khuyến cáo
Lặp lại	Đo ba lần khác nhau và chọn số đo ngắn nhất đúng kỹ thuật.
Khoảng thời gian	Cho phép đủ thời gian để thu được ba số đo đúng kỹ thuật, nhằm quan sát được những thay đổi động theo thời gian.
Mô tả các dấu hiệu bổ sung	Hình phễu, cận ối, bóc tách màng ối, mạch máu tiền đạo, nhau tiền đạo, nhau cài răng lược.
Những lỗi cần tránh	Bàn quang đầy hoặc ấn đầu dò quá mạnh có thể làm chiều dài CTC dài giả. Đoạn dưới CTC dây hoặc CCTC có thể tạo thành hình phễu giả: xác định đúng niêm mạc tử cung. Tránh nhầm lẫn dịch nhầy kênh CTC với hình phễu bằng cách xác định đường đi của màng ối ngang lỗ trong CTC.

1.3.1.3. Tuổi thai tối ưu đo chiều dài cổ tử cung sàng lọc sinh non

Sàng lọc nguy cơ sinh non bằng đo chiều dài CTC từ tuần thai 16-24 đối với những thai phụ không triệu chứng và không có tiền sử sinh non, có giá trị dự báo thai kì có nguy cơ cao sinh non [107].

Đo chiều dài CTC trước 16 tuần tuổi thai có xu hướng đánh giá quá cao chiều dài CTC do đoạn dưới tử cung chưa phát triển, dẫn đến khó xác định lỗ trong CTC [24], [30], [71], [109]. Mốc tuổi thai 24 tuần thường là giới hạn trên của các can thiệp điều trị dự phòng, và là thời điểm khởi đầu thực hiện các can thiệp điều trị dọa sinh non [70], [74].

1.3.1.4. Ngưỡng xác định chiều dài cổ tử cung ngắn

Độ chính xác dự báo sinh non của chiều dài CTC ngắn chủ yếu liên quan đến ngưỡng chiều dài CTC được sử dụng. Ở thai phụ đơn thai, với ngưỡng chiều dài CTC ≤ 25 mm, độ nhạy dự báo sinh non thay đổi từ 6-76% [56]. Một phân tích tổng hợp cho thấy ngưỡng chiều dài CTC 20mm có độ nhạy 22% và tỷ lệ sàng lọc dương tính là 1,8% trong dự báo nguy cơ sinh non <35 tuần; với ngưỡng chiều dài CTC 25 mm, độ nhạy và tỷ lệ sàng lọc dương tính đều tăng lên lần lượt là 33%, và 4,1% [83]. Các nghiên cứu đều cho thấy đối với đơn thai, chiều dài CTC ≤ 25 mm trước 24 tuần là

ngưỡng của sự gia tăng nguy cơ sinh non. Hiện nay, hầu hết khuyến cáo của các Hiệp hội Sản Phụ khoa thế giới đều chọn ngưỡng chiều dài CTC ≤ 25 mm là yếu tố nguy cơ sinh non và cần nhắc tiến hành các biện pháp dự phòng [41].

1.3.1.5. Sàng lọc nguy cơ sinh non bằng đo chiều dài cổ tử cung toàn bộ hay chọn lọc

Sàng lọc nguy cơ sinh non bằng đo chiều dài CTC toàn bộ hay chọn lọc còn tranh luận. Mặc dù ước tính có thể tốn thêm khoảng 175 triệu đô la mỗi năm cho chi phí sàng lọc toàn bộ ở Mỹ [32]; tuy nhiên, các nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của chiến lược này, lý do là sau khi xác định chiều dài CTC ngắn ở những thai phụ không có triệu chứng, điều trị dự phòng kịp thời đã dẫn đến giảm đáng kể tỷ lệ sinh non, và giảm chi phí y tế [43], [50], [165], [167]. Hơn nữa, sàng lọc chọn lọc, chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có ít nhất một yếu tố nguy cơ sinh non, có nguy cơ bỏ sót khoảng 40% thai phụ có chiều dài CTC ngắn có nguy cơ sinh non cao [112].

Một nghiên cứu khác xuất bản tháng 2/2023 [60], bao gồm 2 phần:

- Nghiên cứu đa trung tâm “Before” and “After”, với mục tiêu so sánh tỷ lệ sinh non trước và sau sàng lọc sinh non bằng đo chiều dài CTC toàn bộ ở quý hai thai kỳ trên 336.603 thai phụ đơn thai ở miền Đông Nam nước Pháp cho thấy tỷ lệ sinh non giảm đáng kể giữa hai giai đoạn A và B (5,8% so với 5,6%, OR = 0,92, 95% CI: 0,89-0,95).

- Và nghiên cứu Echocol (“echo” = “siêu âm” và “col” = “cổ tử cung”), thực hiện tại 17 Bệnh viện Phụ Sản miền Đông Nam nước Pháp trên thai phụ đơn thai từ 16-26 tuần. Kết quả cho thấy sàng lọc toàn bộ liên quan đến giảm tỷ lệ sinh non <37 tuần (5,8% so với 5,5%, OR = 0,72, 95% CI: 0,51-1,03).

Cho rằng vùng Địa Trung Hải bao gồm các Bệnh viện Phụ Sản lớn nhất ở Pháp, nên có thể coi đối tượng nghiên cứu trong đoàn hệ này đại diện cho dân số Pháp. Trên cơ sở đó, nghiên cứu đã đánh giá tác động triển vọng của chương trình sàng lọc toàn bộ, từ đó tiến hành điều trị dự phòng sinh non trong trường hợp thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn không có triệu chứng, và lợi ích y tế mang lại. Hơn nữa, trong số những bệnh nhân sinh non, chiều dài CTC thường gặp ≤ 15 mm (54,5% so với 22,2%, OR = 4,2, 95% CI: 0,94-18,70). Những dữ liệu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Rozenberg, Miller và cộng sự: tiêu chí “chiều dài CTC ngắn không có triệu chứng”

đường như là một yếu tố dự báo sinh non độc lập, đặc biệt trong trường hợp chiều dài CTC ≤ 15 mm [112], [130]. Kết quả nghiên cứu trên gợi ý tập trung vào tác động của chiều dài CTC ngắn ≤ 15 mm với nguy cơ sinh non trong các nghiên cứu tiếp theo.

Cho đến nay, chưa có RCT nào so sánh giá trị dự báo sinh non của phương pháp sàng lọc toàn bộ hay chọn lọc. Đồng thời, độ chính xác, hiệu quả và chi phí thực hiện sàng lọc toàn bộ có thể bị ảnh hưởng bởi đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ sinh non tại địa phương, định nghĩa chiều dài CTC ngắn, tuổi thai sàng lọc, phương pháp dự phòng sãn cớ, và sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Sàng lọc dương tính cũng có thể làm tăng những lo lắng tiềm ẩn của thai phụ, dẫn đến việc có thể sử dụng các phương pháp điều trị không được khuyến cáo.

Mặc dù sàng lọc sinh non toàn bộ bằng đo chiều dài CTC (TVS) ở ba tháng giữa thai kỳ không được khuyến cáo rõ ràng bởi một số Hiệp hội quốc tế, nhưng hiện nay việc sàng lọc như vậy được coi là hợp lý [17], [98]. ACOG và SMFM công nhận chiến lược sàng lọc như vậy có thể được xem xét [38], [147]. FIGO ủng hộ sàng lọc toàn bộ, và điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone vi hạt trong trường hợp thai phụ có chiều dài CTC ngắn [61]. Theo Hướng dẫn thực hành ISUOG (2022), khuyến cáo sàng lọc sinh non bằng đo chiều dài CTC toàn bộ đối với các thai phụ đơn thai không triệu chứng từ 18-24 tuần ở những nơi có đủ kinh phí, phương tiện, chuyên môn, và tiến hành điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone vi hạt sau khi đã xác định chiều dài CTC ≤ 25 mm. Lợi ích/ rủi ro ủng hộ ngưỡng chiều dài CTC ≤ 25 mm hơn ngưỡng ≤ 20 mm hoặc ≤ 15 mm, do bỏ lỡ cơ hội điều trị dự phòng có nguy cơ dẫn đến kết quả bất lợi cao hơn so với điều trị progesterone tự nhiên quá mức, với nguy cơ tối thiểu [134].

Tổng quan hệ thống và phân tích gộp mới xuất bản (2024) đánh giá hiệu quả sàng lọc sinh non bằng đo chiều dài CTC (TVS) ở ba tháng giữa thai kỳ (213.064 thai phụ) so với không thực hiện sàng lọc (234.800 thai phụ) cho thấy: sàng lọc sinh non trước 24 tuần ở thai phụ đơn thai không có tiền sử sinh non trước đó, có liên quan đến giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ sinh non trước 37 tuần so với không sàng lọc (OR = 0,88, 95% CI: 0,79-0,97) [75].

Tương tự, nghiên cứu gần đây của Souka và cộng sự cũng cho thấy sàng lọc sinh non bằng đo chiều dài CTC (TVS) ở tuần thai 20-24 có liên quan đến giảm có ý nghĩa

thống kê tỷ lệ sinh non trước 32 tuần ở thai phụ đơn thai không có nguy cơ sinh non so với không thực hiện sàng lọc (HR = 0,39, 95% CI: 0,19-0,82) [148].

Chiều dài CTC ngắn đo bằng TVS ở quý hai thai kỳ đã được công nhận là dấu hiệu chỉ báo tăng nguy cơ sinh non trong hơn 30 năm qua. Mặc dù có vô số các nghiên cứu về tiên lượng, khả năng dự báo sinh non của chiều dài CTC vẫn còn chưa rõ ràng, do khác biệt kết quả và định nghĩa chiều dài CTC ngắn giữa các nghiên cứu. Người ta biết rằng nguy cơ sinh non tăng lên khi CTC ngắn đi, dù vậy thì, phần lớn các thai phụ có CTC ngắn sẽ sinh đủ tháng. Hughes và cộng sự (2023) thực hiện tóm tắt tổng quan (umbrella review) đánh giá 14 tổng quan hệ thống, khảo sát giá trị chiều dài CTC dự báo sinh non ở thai phụ đơn thai hoặc đa thai không triệu chứng ở quý hai thai kỳ [80]. Kết quả cho thấy chiều dài CTC có liên quan chặt chẽ với sinh non, nhưng tỷ số khả dĩ dương (LR+) trong khoảng từ 1,70-142 tùy thuộc vào ngưỡng chiều dài CTC sử dụng. Do vậy, mặc dù đã có số lượng lớn nghiên cứu được tiến hành trong lĩnh vực này, câu hỏi đặt ra là phương pháp đo chiều dài CTC ở quý hai dự báo sinh non tốt đến đâu vẫn chưa được giải đáp hoàn toàn. Tổng quan này cho thấy xu hướng chung khuyến nghị đo chiều dài CTC dự báo sinh non ở thai phụ đơn thai hoặc song thai không triệu chứng ở quý hai, nhưng hầu hết thừa nhận chiều dài CTC có hạn chế về khả năng xác định những thai phụ sẽ tiếp tục chuyển dạ sinh non. Tương tự như vậy, hầu hết thai phụ có chiều dài CTC ngắn cuối cùng sẽ sinh đủ tháng [81]. Hiện tại, nhiều khả năng chiều dài CTC sẽ tiếp tục được sử dụng để hướng dẫn quyết định điều trị dự phòng sinh non, cho đến khi có thể được thay thế bằng yếu tố hoặc mô hình dự báo chính xác hơn. Phân tích tổng hợp dữ liệu theo từng cá thể có tiềm năng tuyệt vời vượt qua những hạn chế đã nêu trong các tài liệu hiện có, và các tác giả đề xuất đây là bước tiếp theo, sử dụng phương pháp nghiên cứu yếu tố tiên lượng và phân tích liên tục các biến.

1.3.1.6. Chiều dài cổ tử cung và định lượng fetal Fibronectin trong dự báo sinh non

Trong thời đại tiên bộ công nghệ, các thuật toán đã được phát triển và xác thực để đảm bảo cá thể hóa chăm sóc và điều trị. Có thể tìm thấy thuật toán dự báo sinh non dựa trên các yếu tố nguy cơ của người mẹ và chiều dài CTC trong khoảng tuổi thai từ 20⁺⁰ - 24⁺⁶ trên trang web của FMF [154]. Với tỷ lệ sàng lọc dương tính là

10%, mô hình này có độ nhạy dự báo sinh non <28 tuần, 28-30 tuần, 31-33 tuần, 34-36 tuần lần lượt là 80,6%, 58,5%, 53,0% và 28,6% [36]. Cho đến nay, mô hình sàng lọc sinh non kết hợp giữa chiều dài CTC, định lượng fetal Fibronectin (fFN), và các thông số lâm sàng bằng cách sử dụng thuật toán mới trong dự báo sinh non, tích hợp vào ứng dụng QUIPP app (www.quipp.geneticdigital.co.uk) đã được chứng minh là hữu ích để lên kế hoạch quản lý, đặc biệt đối với các trường hợp thai phụ có triệu chứng dọa sinh non [125]. Các thuật toán được tích hợp trên QUIPP™ v.2 app dành cho thai phụ nguy cơ cao không triệu chứng đưa ra nguy cơ sinh non được cá thể hóa dựa trên chiều dài CTC, định lượng fFN hoặc kết hợp cả hai xét nghiệm, đồng thời xem xét các yếu tố nguy cơ của người mẹ. Một nghiên cứu đã chứng minh độ chính xác cao của mô hình trong dự báo sinh non <30, <34 và <37 tuần tuổi thai và trong vòng 1, 2 và 4 tuần kể từ khi xét nghiệm, với AUC từ 0,68-0,90 [163]. Tương tự, ứng dụng QUIPP v.2 được phát triển và xác thực dự báo sinh non ở thai phụ có triệu chứng dọa sinh non đã thể hiện độ chính xác cao, với AUC lần lượt là 0,96, 0,85 và 0,77 trong dự báo sinh non <30 tuần, <34 tuần, <37 tuần, và 0,91, 0,92 đối với sinh non <1 tuần và <2 tuần kể từ khi xét nghiệm [35]. Đáng chú ý, một số thảo luận về ngưỡng nguy cơ sinh non được sử dụng để đánh giá nguy cơ theo cá thể/ ra quyết định chung ở thai phụ có tiền sử sinh non và khả năng áp dụng QUIPP app cho các mẫu nghiên cứu nhỏ từ các trung tâm sản khoa cấp ba, điều này sẽ khuyến khích các nghiên cứu tiếp theo đánh giá hiệu quả của mô hình này [68], [162]. RCT đa trung tâm (EQUIPTT) nghiên cứu việc sử dụng QUIPP app để phân loại thai phụ có triệu chứng dọa sinh non so với cách quản lý thông thường của đơn vị. Kết quả cho thấy, đối với ngưỡng nguy cơ chuyển dạ >5% trong vòng 7 ngày, mặc dù AUC là 0,9 (95% CI: 0,85-0,95), đã không giảm tỷ lệ nhập viện và chuyển viện không cần thiết. Điều này có thể liên quan đến việc nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đã không tuân thủ Hướng dẫn quốc gia về quản lý dọa sinh non cũng như sử dụng ứng dụng [161].

The image shows two screenshots of the QUIPP app interface. The left screenshot is titled 'Symptomatic' and the right is 'Asymptomatic'. Both screens have a top navigation bar with 'Symptomatic', 'Asymptomatic', and 'Information' tabs. The 'Symptomatic' screen contains the following questions and input fields:

1. SYMPTOMS SUGGESTIVE OF ABNORMAL OR PREMATURE UTERINE ACTIVITY? (Yes/No buttons)
2. PREVIOUS CERVICAL SURGERY? (Yes/No buttons)
3. PREVIOUS SPONTANEOUS PRETERM BIRTH $\leq 36^{+6}$? (Yes/No buttons)
4. PREVIOUS PPROM? (Yes/No buttons)
5. NUMBER OF FETUSES (Please select 1)
6. GESTATION OF TEST (Weeks: 23, Days: 0)
7. SHORTEST CERVICAL LENGTH (MM) (Numbers only)
8. fFN RESULT (NG/ML) (for a reading of '>500' enter 500) (Numbers 0-500 only)

The 'Asymptomatic' screen contains the following questions and input fields:

1. PREVIOUS CERVICAL SURGERY? (Yes/No buttons)
2. PREVIOUS SPONTANEOUS PRETERM BIRTH $\leq 36^{+6}$? (Yes/No buttons)
3. PREVIOUS PPROM? (Yes/No buttons)
4. PREVIOUS LATE MISCARRIAGE 16^{+0} to 23^{+6} ? (Yes/No buttons)
5. NUMBER OF FETUSES (Please select 1)
6. GESTATION OF TEST (Weeks: 18, Days: 0)
7. SHORTEST CERVICAL LENGTH (MM) (Numbers only)
8. fFN RESULT (NG/ML) (for a reading of '>500' enter 500) (Numbers 0-500 only)

Both screens have 'Calculate' and 'Reset' buttons at the bottom.

Hình 1.5. Ứng dụng QUIPP app dự báo sinh non [125], [163].

Gudicha và cộng sự đã phát triển một tiêu chuẩn chiều dài CTC tùy chỉnh và phần mềm tính toán bách phân vị chiều dài CTC theo cá thể, điều chỉnh theo tuổi thai và số lần sinh, cân nặng và chiều cao của người mẹ [73]. Điều này giúp cải thiện khả năng dự báo nguy cơ sinh non ở thai phụ không triệu chứng, cũng như thai phụ có triệu chứng dọa sinh non.

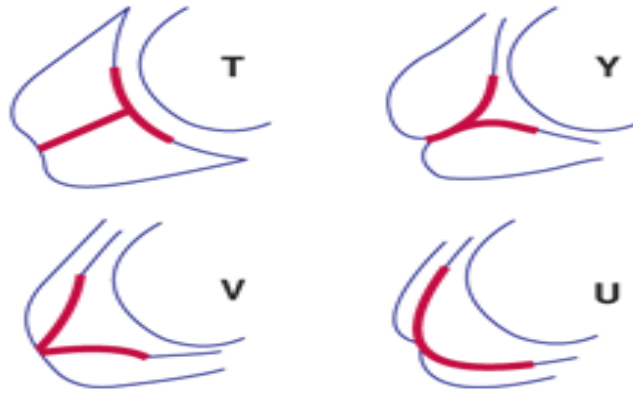
1.3.2. Các dấu hiệu siêu âm khác dự báo sinh non

Mặc dù đã có những bước đột phá lớn trong thập kỷ qua, vẫn còn nhiều câu hỏi chưa được giải đáp về sự biến đổi ở CTC và vai trò của sự biến đổi này trong dự báo sinh non. Ngày càng có nhiều quan tâm đến việc phát triển các thông số mới đánh giá những thay đổi ở CTC, có khả năng giúp cải thiện dự báo sinh non ở những thai phụ không triệu chứng có nguy cơ sinh non.

1.3.2.1. Cổ tử cung hở

Quá trình xóa mở CTC bắt đầu tại lỗ trong làm cho CTC hở và ngắn dần. Jay Iams đã mô tả tiến triển CTC trên TVS theo thời gian, lần lượt giống các chữ T, Y, V và U [95]. Đa số các trường hợp CTC ngắn thường thứ phát sau viêm, xuất huyết, hoặc do có cơn co tử cung.

Trên thực tế, mặc dù CTC hở thường đi kèm CTC ngắn, nhưng tiêu chí này không được coi là một chỉ báo sinh non độc lập [28], [128].



Hình 1.6. Tiến triển cổ tử cung trên siêu âm [95].

1.3.2.2. Cặn ối

Cặn ối là những vật chất tăng âm tập trung gần lỗ trong CTC hoặc phân tán trong khoang ối, thành phần có thể chứa mủ, vi khuẩn và/ hoặc các phân tử khác như máu đông, chất gây hoặc phân su. Sự hiện diện của cặn ối có liên quan đến chiều dài CTC ngắn, vỡ ối sớm và sinh non, đặc biệt trong trường hợp thai phụ có CTC ngắn và tiền sử sinh non trước đó [94], [158]. Ngoài ra, sự kết hợp giữa chiều dài CTC ≤ 25 mm và cặn ối làm tăng nguy cơ sinh non < 28 tuần và < 32 tuần với OR lần lượt là 14,8 và 9,9 [94]. Nghiên cứu gần đây cho thấy cặn ối là một yếu tố nguy cơ độc lập với sinh non < 34 tuần ở những thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25 mm [157]. Tuy nhiên, hiện nay không có đồng thuận về sự cần thiết thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán hoặc điều trị bổ sung trong trường hợp có sự hiện diện của cặn ối.

1.3.2.3. Sự bóc tách màng ối

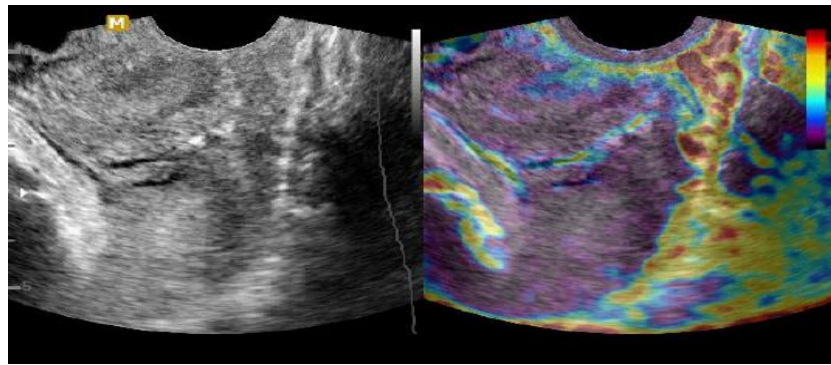
Mặc dù sự bóc tách màng ối khỏi màng rụng có liên quan đến tăng tỷ lệ sinh non, nhưng không có ý nghĩa thống kê sau khi kiểm soát chiều dài CTC [173].

1.3.2.4. Siêu âm đàn hồi cổ tử cung

Từ năm 2007, báo cáo đầu tiên về hình ảnh đàn hồi mô CTC trong thai kỳ được công bố. Đàn hồi mô CTC thể hiện khả năng của một mô biến dạng dưới áp lực, các mô càng mềm càng dễ thay đổi hình dạng. Siêu âm đàn hồi (SÂĐH) CTC cung cấp thông tin về độ mềm, chắc của lỗ trong CTC - thông số không thể đánh giá được bằng tay, đã được chứng minh là yếu tố dự báo mạnh sinh non hoặc khởi phát chuyển dạ thành công. Đánh giá đàn hồi mô CTC dường như đã bổ sung thêm thông tin, kết hợp với các thông tin thu được bằng các phương pháp thông thường

khác để đánh giá nguy cơ sinh non [160]. SÂĐH cung cấp hình ảnh mô tả mức độ biến dạng mô trong một khoảng thời gian rất ngắn dưới áp lực xung bên ngoài, được tạo ra bằng cách nén thủ công thông qua sử dụng đầu dò siêu âm, hô hấp của bệnh nhân hoặc xung của động mạch. Một sự dịch chuyển lớn là đặc trưng của mô mềm, và dịch chuyển nhỏ đặc trưng cho mô cứng. Kết quả được phân tích và biểu thị dưới dạng màu sắc trên màn hình siêu âm.

Nghiên cứu của Wozniak và cộng sự (2014) trên 333 thai phụ không triệu chứng từ 18-22 tuần, đánh giá đàn hồi mô lỗ trong CTC bằng sử dụng bản đồ màu: đỏ (mềm), vàng (mềm trung bình), xanh (cứng trung bình) và tím (cứng). Kết quả cho thấy tỷ lệ sinh non <37 tuần lớn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm đỏ và vàng, so với nhóm xanh và tím: độ nhạy, độ đặc hiệu, NPV và PPV cho màu đỏ và vàng trong dự báo sinh non lần lượt là 85,7%, 97,6%, 98,3% và 81,1% [169].



Hình 1.7. Màu sắc mô cổ tử cung trên siêu âm đàn hồi mô cổ tử cung [169].

Huyn Soo Park và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 130 thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25 mm ở tuổi thai từ 16-32 tuần cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả SÂĐH CTC giữa nhóm sinh non và sinh đủ tháng, SÂĐH CTC có thể tăng khả năng dự báo sinh non ở những thai phụ có chiều dài CTC ngắn từ 15-25 mm [123].

Hạn chế của SÂĐH CTC là không có sự khác biệt giữa mô tham chiếu và mô đích ở CTC, do đó không xác định được tỷ số biến dạng giữa mô bình thường và mô đích. Mặt khác, CTC bị tác động bởi nhiều yếu tố khác như: nhịp thở của sản phụ, mạch đập, cử động thai, sự di chuyển đầu dò của Bác sỹ. Do đó rất khó xác định chính xác hình ảnh thể hiện độ chắc của CTC. Tuy nhiên, SÂĐH CTC có thể trở thành công cụ hữu ích chẩn đoán bệnh lý CTC, cũng như dự báo nguy cơ sinh non, và tiên lượng khả năng khởi phát chuyển dạ thành công.

1.3.3. Vai trò của siêu âm đo góc cổ tử cung dự báo sinh non

1.3.3.1. Đại cương

Góc CTC được định nghĩa là góc giữa kênh CTC và đoạn dưới tử cung. Sự thay đổi góc CTC liên quan đến việc đặt vòng nâng dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai và song thai. Nhiều nghiên cứu trong những năm gần đây cho thấy góc CTC là một thông số siêu âm mới, tiềm năng dự báo nguy cơ sinh non [66], [76].

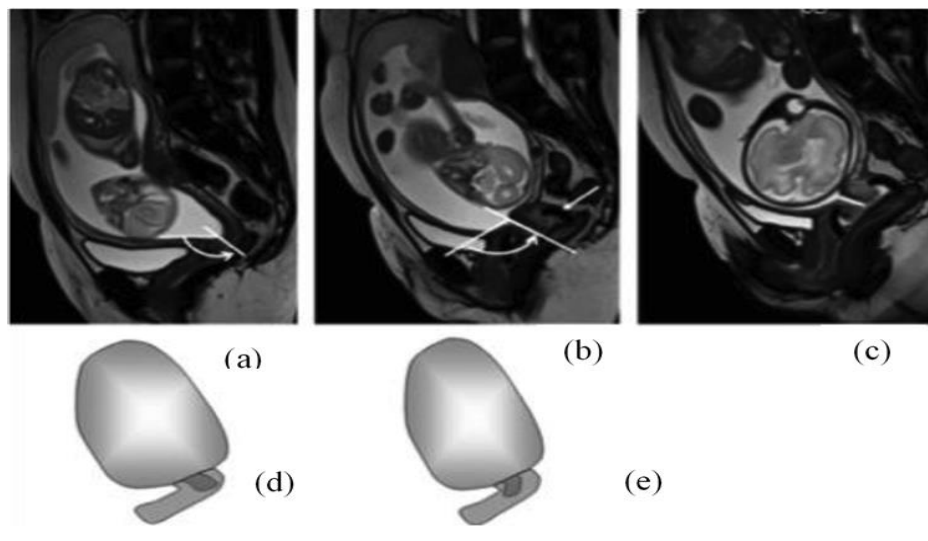
Góc CTC được xác định lần đầu tiên bằng chụp cộng hưởng từ (MRI) theo nghiên cứu của Cannie và cộng sự (2013) [33]. Nghiên cứu này cho thấy ở những thai phụ đơn thai có nguy cơ sinh non, góc CTC lớn hơn và chiều dài CTC ngắn hơn so với những thai phụ không có nguy cơ sinh non. Việc đặt vòng nâng Arabin thành công có thể được theo dõi, đánh giá bằng MRI. Sau đặt vòng nâng thành công, góc CTC thay đổi đáng kể (nhỏ hơn) làm tăng tỷ lệ sinh sau 34 tuần.

Hai RCT đánh giá tác động của vòng nâng Arabin với kết cục sinh non <34 tuần ở thai phụ đơn thai không có triệu chứng và chiều dài CTC ngắn ở quý hai thai kì, tuy vậy, kết quả báo cáo có nhiều mâu thuẫn. Trong khi nghiên cứu của Goya và cộng sự [70] cho thấy tỷ lệ sinh non giảm khoảng 4 lần sau đặt vòng nâng, thì nghiên cứu của Hui và cộng sự [82] cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng. Trái ngược với hai RCT nói trên, trong nghiên cứu của Cannie và cộng sự, các tác giả không loại trừ những bệnh nhân có tiền sử khoét chóp CTC hoặc bệnh nhân có ối thông. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ tuột vòng cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử khoét chóp CTC. Hơn nữa, trong cả hai RCT thì chiều dài CTC thấp nhất là 4 mm ở nhóm đặt vòng nâng, còn trong nghiên cứu của Cannie và cộng sự, 16% bệnh nhân có CTC ngắn hơn 4 mm, hầu hết trong số đó là 0 mm. Điều này có thể giải thích sự tương quan giữa tỷ lệ sinh non cao trong nghiên cứu này so với báo cáo của Goya và cộng sự.

Trong nghiên cứu của Cannie và cộng sự, các tác giả sử dụng MRI thay vì siêu âm để theo dõi, đánh giá CTC sau đặt vòng nâng. Trên thực tế, MRI có thể cung cấp trường quan sát rộng hơn và hạn chế bóng cản của vòng nâng. Hơn nữa, việc theo dõi khách quan khoảng cách từ lỗ trong CTC đến cột sống, và

màng ối thông khó xác định bằng thăm khám lâm sàng hay siêu âm. Mặt khác, TVS có thể làm thay đổi giải phẫu CTC, dẫn tới thay đổi giá trị góc CTC trong quá trình khám. Tuy vậy, MRI không được khuyến cáo trong thực hành lâm sàng thường quy. Cần thêm nghiên cứu so sánh độ chính xác của khám lâm sàng và/hoặc siêu âm với MRI trong quá trình theo dõi sự thành bại của đặt vòng nâng CTC [33].

Trong nghiên cứu này, Cannie và cộng sự cho thấy CTC thay đổi theo hướng ngược lại, dẫn tới thu hẹp góc CTC [33]. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng về cơ chế hoạt động của vòng nâng Arabin có một phần là tác dụng cơ học. Hơn nữa, vòng nâng có thể có tác dụng làm thay đổi hướng CTC về phía cột sống, phân tán trọng lực tác động lên lỗ trong CTC. Điều này thậm chí có thể giải thích vì sao có sự hồi phục theo thời gian ở một số bệnh nhân trước đó có hở eo tử cung, theo cách làm cho CTC đóng lại và thậm chí còn dài hơn trước.



Hình 1.8. Hình ảnh cộng hưởng từ chuỗi xung T2 ở vị trí cổ tử cung [33].

(a) trước khi đặt vòng nâng ở tuần 23 thai kỳ.

(b) ngay sau khi đặt vòng nâng thành công (mũi tên thẳng), cho thấy sự thay đổi góc CTC (mũi tên cong).

(c) Cùng một thai kỳ sau khi đặt vòng nâng cho thấy số đo chiều dài CTC ở tuổi thai 30^{+2} tuần (đường kẻ trắng).

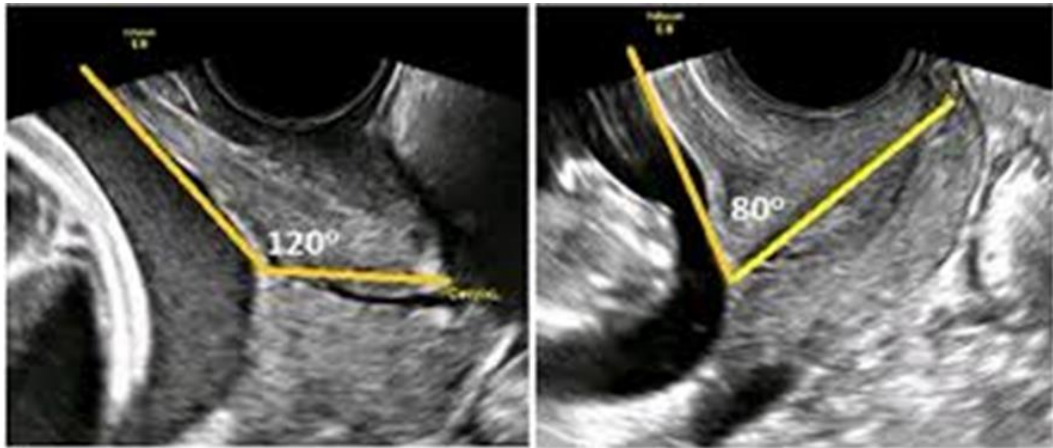
Sự thay đổi góc CTC trước (d) và sau đặt vòng nâng (e).

1.3.3.2. Cách đo góc cổ tử cung

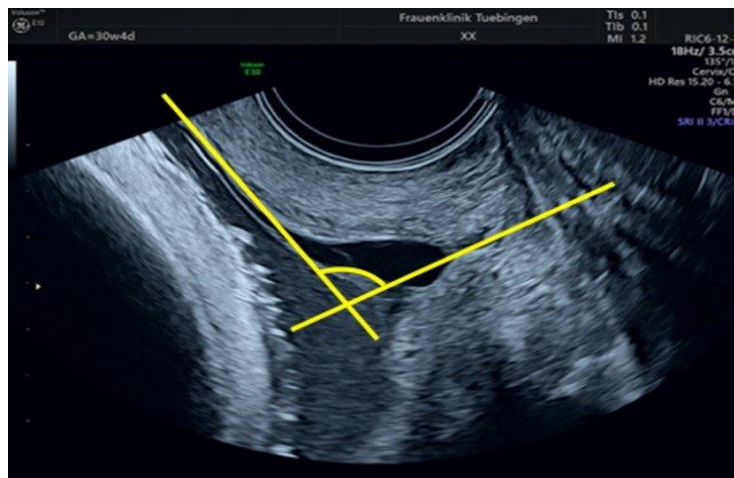
Phương pháp đo góc CTC bằng TVS được mô tả đầu tiên bởi Dziadosz và cộng sự (2016). Góc CTC là góc tạo bởi hai đường thẳng, đường thứ nhất nối từ lỗ ngoài đến lỗ trong CTC, đường thứ hai nối từ lỗ trong tiếp tuyến với thành trước đoạn dưới, đạt ít nhất 3 cm để thiết lập phép đo góc CTC phù hợp (Hình 1.9) [49].

Trong 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 dài lên phía trên tiếp tuyến với thành trước đoạn dưới (Hình 1.10).

Mặt cắt đo góc CTC cũng chính là mặt cắt đo chiều dài CTC. Đo góc CTC bằng TVS, trên mặt cắt đứng dọc qua CTC, với bàng quang rỗng. Thực hiện đo góc CTC ba lần, lấy kết quả số đo lớn nhất đo được trong ba số đo trên. Cũng có tác giả xác định giá trị góc CTC bằng số đo trung bình cộng của ba lần đo [90].



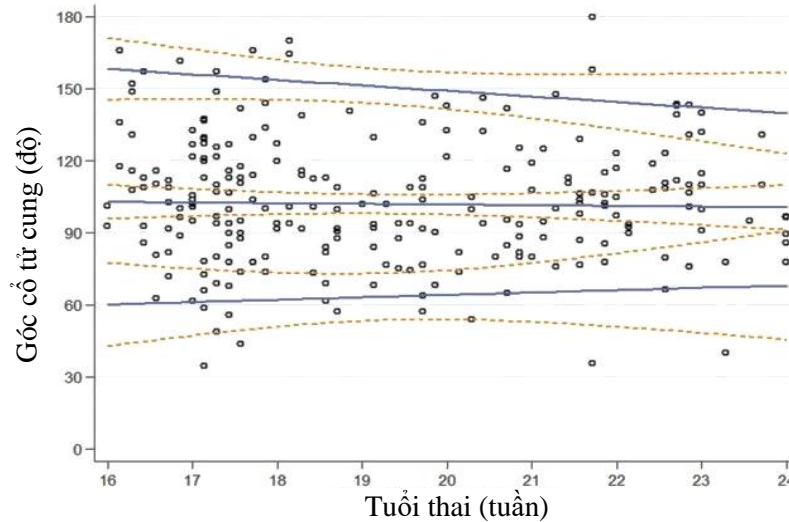
Hình 1.9. Cách đo góc cổ tử cung bằng TVS [49].



Hình 1.10. Cách đo góc cổ tử cung bằng TVS trong trường hợp lỗ trong hở [49].

1.3.3.3. Sự phân bố số đo góc cổ tử cung

Sawaddisana và cộng sự (2021) nghiên cứu trên 372 thai phụ đơn thai không có nguy cơ sinh non từ 16-24 tuần cho thấy có sự thay đổi về số đo góc CTC theo tuổi thai, nhưng sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê (tăng $0,3^\circ$ / tuần, 95% CI: -2,1-1,5, $p = 0,757$) [137].



Hình 1.11. Phân bố số đo góc CTC theo tuổi thai ở thai phụ không có nguy cơ sinh non [137].

Makled và cộng sự (2021) nghiên cứu trên 197 thai phụ đơn thai cho thấy số đo góc CTC tăng có ý nghĩa thống kê từ quý một đến quý hai thai kỳ [105].

Sochacki và cộng sự (2015) nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê số đo góc CTC trung bình giữa nhóm sinh non và sinh đủ tháng ở quý một ($115,5^\circ$ so với 85° , $p = 0,0002$), và quý hai thai kỳ (126° so với $91,5^\circ$, $p < 0,0001$) [146].

Nghiên cứu của Farràs Llobet và cộng sự (2018) với mục đích tìm hiểu mối liên quan của góc CTC với sinh non cũng nhận thấy góc CTC ở quý hai thai kỳ ở thai phụ sinh non lớn hơn so với thai phụ sinh đủ tháng ($105,2^\circ$ so với $94,5^\circ$, RR = 0,82, 95% CI: 0,74-0,97) [58].

1.3.3.4. Y học bằng chứng về vai trò của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non

Các nghiên cứu trong những năm gần đây đã ghi nhận góc CTC đo ở quý hai thai kỳ như một thông số siêu âm tiềm năng dự báo sinh non [45]. Mặc dù có nhiều cơ chế phức tạp dẫn đến sinh non, sự thay đổi về mô học và giải phẫu CTC đóng vai trò then chốt trong sinh bệnh học của chuyển dạ [159]. Sự kết hợp áp lực từ các cơ quan lân cận, và quan trọng hơn là từ tử cung có thai lớn dần, có thể tác động lên

lỗ trong và làm thay đổi chức năng CTC [79]. Sự toàn vẹn về giải phẫu CTC có thể được thể hiện qua đo chiều dài CTC và góc CTC. Về vấn đề này, có thể nói rằng góc CTC từ liên quan đến lực tác động thẳng và trực tiếp từ tử cung có thai, trong khi giả thuyết góc CTC nhọn liên quan tới tác động lực ít trực tiếp hơn, có vai trò hỗ trợ duy trì sự toàn vẹn của lỗ trong và ngăn chuyển dạ tiến triển [25], [164] [88].

Nghiên cứu đầu tiên của Cannie và cộng sự (2013) chứng minh hiệu quả dự phòng sinh non của vòng nâng Arabin là do góc CTC được thu hẹp đáng kể sau đặt vòng nâng. Các tác giả theo dõi chiều dài CTC và góc CTC trên hai nhóm thai phụ: 198 trường hợp không có nguy cơ sinh non và 73 trường hợp có nguy cơ sinh non ($CTC \leq 25$ mm, tiền sử khoét chóp CTC, hoặc tiền sử sinh non) được đặt vòng nâng Arabin ở tuần thai 14-33. Các tác giả thực hiện chụp MRI CTC trước, sau đặt vòng và theo dõi hàng tháng đến khi tháo vòng nâng. Kết quả cho thấy ở nhóm thai phụ không có nguy cơ sinh non, số đo góc CTC không thay đổi, nhưng chiều dài CTC giảm có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai ($r = -0,15$, $p < 0,05$). Ở nhóm thai phụ có nguy cơ sinh non, số đo góc CTC trung bình giảm có ý nghĩa thống kê so với trước khi đặt vòng nâng ở 63 trường hợp chuyển dạ sau 34 tuần (132° so với 146° , $p < 0,001$), nhưng không thay đổi ở 08 thai phụ sinh non trước 34 tuần (143° so với 152° , $p > 0,05$) [33]. Tương tự, kết quả nghiên cứu của Lynch & Cs cho thấy góc CTC $\geq 105^\circ$ đo trước 25 tuần liên quan đến tăng nguy cơ sinh non <34 tuần ở những thai phụ có chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm ($24,2$ so với $6,8\%$, $p = 0,01$) [103].

Dziadosz và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 972 thai phụ đơn thai từ 16-24 tuần, cho thấy góc CTC $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$ dự báo sinh non <37 tuần và <34 tuần với độ nhạy lần lượt là 80% và 81% so với 62% và 63% của chiều dài CTC ≤ 25 mm. Các tác giả kết luận góc CTC có thể được sử dụng như một thông số siêu âm mới dự báo nguy cơ sinh non tự nhiên [49].

Theo Ibrahim và cộng sự (2022), giá trị dự báo sinh non <37 tuần của góc CTC $\geq 95^\circ$ với độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV lần lượt là 70%, 76%, 74,5% và 71,7%, độ chính xác của sàng lọc đạt 74,6%. Chiều dài CTC ≤ 27 mm dự báo sinh non với độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV lần lượt là 74%, 62%, 66,1% và 70,5%, độ chính xác của sàng lọc đạt 66%. Các tác giả kết luận siêu âm đo góc

CTC ở quý hai thai kỳ có thể hữu ích và có giá trị dự báo sinh non tốt hơn so với chiều dài CTC đơn lẻ. Mô hình đa biến kết hợp góc CTC và chiều dài CTC có giá trị tốt dự báo nguy cơ sinh cực non [85].

Tương tự, nghiên cứu của Singh và cộng sự (2022) cho thấy góc CTC $\geq 95^\circ$ dự báo sinh non < 37 tuần với độ nhạy 87%, độ đặc hiệu 93% ($p < 0,001$). Chiều dài CTC ≤ 25 mm dự báo sinh non < 37 tuần với độ nhạy là 31%, độ đặc hiệu là 96% ($p < 0,001$). Góc CTC được chứng minh là yếu tố dự báo sinh non tốt hơn, với hệ số biến thiên cao hơn khi so sánh với chiều dài CTC (56% so với 17%). Các tác giả kết luận góc CTC là một thông số siêu âm mới tiềm năng, có thể đóng vai trò dự báo sinh non tốt hơn so với chiều dài CTC [144].

Knight và cộng sự (2018) nhận thấy ngưỡng góc CTC tối ưu dự báo sinh non < 32 tuần là 110° (độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 82%, OR = 15,7, 95% CI: 7,2-34,4); ở ngưỡng cắt này, góc CTC có giá trị dự báo sinh non tốt hơn so với chiều dài CTC < 20 mm (độ nhạy 53%, độ đặc hiệu 85%, OR = 6,4, 95% CI: 2,3-17,8, $p < 0,001$). Các tác giả đề xuất sử dụng kết hợp góc CTC với các thông số như chiều dài CTC, tiền sử sản khoa của người mẹ để cải thiện tỷ lệ phát hiện sinh non, nhằm tiến hành điều trị dự phòng kịp thời, giúp quản lý tối ưu và cải thiện kết cục sơ sinh [91].

Tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp đầu tiên của Hessami và cộng sự (2021) [76] gồm 11 nghiên cứu trên tổng số 5.061 thai phụ, với mục tiêu tìm hiểu mối liên quan giữa góc CTC và sinh non cho thấy giá trị góc CTC ở những thai kỳ sinh non lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với những thai kỳ chuyển dạ đủ tháng (MD = 15,3, 95% CI: 11,8-18,7, $p < 0,001$), với những kết quả đáng chú ý được ghi nhận ở nhóm đơn thai (MD = 14,4, 95% CI: 8,8-20,1, $p < 0,001$) và song thai (MD = 15,1, 95% CI: 13,4-16,9, $p < 0,001$). Từ đó, các tác giả kết luận góc CTC là một thông số siêu âm hữu ích dự báo nguy cơ sinh non. Tuy nhiên, do sự không đồng nhất về đối tượng nghiên cứu và kết quả giữa các nghiên cứu (ngưỡng góc CTC, tuổi thai sinh non), đã ảnh hưởng đến độ chính xác của phân tích tổng hợp. Hơn nữa, thực tế hầu hết các báo cáo đều được thiết kế hồi cứu và không ngẫu nhiên, có thể dẫn tới sai lệch lựa chọn. Các tác giả đề xuất các nghiên cứu với thiết kế tốt trong tương lai nên tập trung xác định ngưỡng góc CTC tối ưu dự báo nguy cơ sinh non, đồng thời hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu tiềm tàng. Thêm vào đó, các

ngiên cứu nên điều chỉnh các phát hiện dựa theo chiều dài CTC, do vẫn chưa rõ có hay không sự chồng lấp giữa chiều dài CTC và góc CTC có thể ảnh hưởng đến độ nhạy của góc CTC trong dự báo sinh non.

Tiếp theo, tổng quan mới xuất bản của Golstein và cộng sự (tháng 8/2023) gồm 22 nghiên cứu trên 6.895 thai phụ [66], với mục tiêu so sánh kết quả dự báo sinh non của góc CTC và chiều dài CTC đơn thuần hay kết hợp. Kết quả cho thấy góc CTC ở nhóm sinh non lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh đủ tháng (MD = 13,8, 95% CI: 10,6-16,9). Có sự không đồng nhất lớn về tuổi thai lúc sinh, tuổi thai ở thời điểm siêu âm, số lần mang thai, và triệu chứng dọa sinh non.

Đối với thai kỳ đơn thai:

16 nghiên cứu trên 5.749 thai phụ đơn thai cho thấy số đo góc CTC ở nhóm sinh non lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh đủ tháng (MD = 12,9, 95% CI: 8,8-16,9).

Đối với thai kỳ song thai:

05 nghiên cứu trên 1.037 thai phụ song thai cho thấy góc CTC ở nhóm sinh non lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh đủ tháng (MD = 18,2, 95% CI: 13,6-22,8).

Đối với thai kỳ có triệu chứng dọa sinh non:

06 nghiên cứu trên 970 thai phụ có triệu chứng dọa sinh non cho thấy góc CTC ở nhóm sinh non lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh đủ tháng (MD = 7,6, 95% CI: 1,28-13,9). Sự khác biệt này không còn khi loại trừ 03 nghiên cứu so sánh khả năng sinh non trong 7-10 ngày đến (MD = 2,3, 95% CI: 3,7-8,2).

Góc cổ tử cung so với chiều dài cổ tử cung:

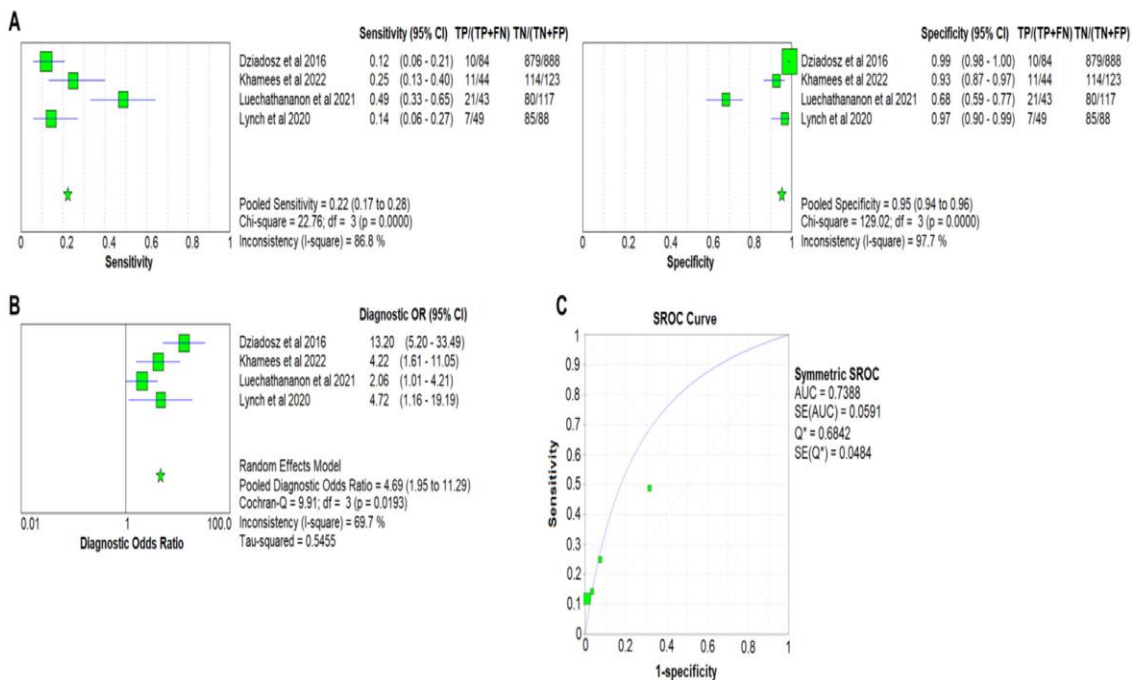
15 nghiên cứu so sánh giá trị của góc CTC và chiều dài CTC đơn thuần trong dự báo sinh non cho thấy độ nhạy của góc CTC và chiều dài CTC lần lượt là 0,70 và 0,46, độ đặc hiệu là 0,67 và 0,90, OR là 6,21 và 9,56, diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,77 và 0,82.

Góc cổ tử cung phối hợp chiều dài cổ tử cung

Đáng chú ý, chỉ có 04 nghiên cứu bao gồm trong tổng quan so sánh giá trị dự báo sinh non của góc CTC kết hợp chiều dài CTC, kết quả cho thấy độ nhạy là 0,22, độ đặc hiệu là 0,95, OR = 4,69, và AUC = 0,74.

Sự khác biệt trung bình (MD) nói trên cho thấy góc CTC lớn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm sinh non so với nhóm sinh đủ tháng ở tất cả các thai kỳ được đánh giá, gợi ý góc CTC có thể được coi như một thông số siêu âm hữu ích dự báo nguy cơ sinh non.

Tuy nhiên, khi so sánh giá trị dự báo sinh non giữa góc CTC và chiều dài CTC đơn lẻ cho thấy góc CTC có độ nhạy cao hơn, nhưng độ đặc hiệu, OR và AUC thấp hơn so với chiều dài CTC. Đặc biệt, chỉ có 04 nghiên cứu bao gồm trong tổng quan so sánh giá trị dự báo sinh non của góc CTC kết hợp chiều dài CTC kết luận giá trị dự báo sinh non không cải thiện so với chiều dài CTC đơn thuần. Điều này có thể được giải thích là do có rất ít nghiên cứu đánh giá giá trị dự báo sinh non của góc CTC kết hợp chiều dài CTC. Mặt khác, do sự không đồng nhất lớn giữa 04 nghiên cứu nói trên về đối tượng nghiên cứu và thiết kế nghiên cứu, có thể dẫn đến việc đánh giá kết quả sai lệch và khó có thể đưa ra kết luận chính xác. Cần thực hiện thêm các nghiên cứu tiến cứu trong tương lai đánh giá hiệu quả dự báo sinh non khi kết hợp góc CTC và chiều dài CTC.



Hình 1.12. Giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung kết hợp chiều dài cổ tử cung: độ nhạy, độ đặc hiệu (A), tỷ suất chệnh (B), đường cong ROC (C) [66].

Mối liên quan giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung, và đàn hồi mô cổ tử cung với sinh non:

Nghiên cứu của Natarajan và cộng sự (2023) với mục tiêu tìm hiểu mối liên quan giữa chiều dài CTC, góc CTC và SÂĐH CTC với sinh non cho thấy chiều

dài CTC trung bình ngắn hơn (32 mm so với 36 mm, $p < 0,001$), ngược lại, góc CTC trung bình lớn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm sinh non so với nhóm sinh đủ tháng ($112,3^\circ$ so với $82,2^\circ$, $p < 0,001$). Nghiên cứu cũng cho thấy có mối liên quan giữa độ chắc của CTC được đo theo bảng mã màu và kết cục thai kỳ, mặc dù không có ý nghĩa thống kê. CTC chắc gặp phổ biến ở nhóm sinh đủ tháng và CTC mềm gặp ở nhóm sinh non [114]. Ngược lại, Park và cộng sự cho thấy không có sự khác biệt giữa chiều dài CTC và chỉ số đàn hồi CTC giữa hai nhóm sinh non và sinh đủ tháng; tuy vậy, kết quả lại có ý nghĩa ở dưới nhóm thai phụ có chiều dài CTC ngắn trung bình (15-25 mm) [123]. Khi phân tích mối tương quan giữa ba chỉ số trên cho thấy có mối tương quan thuận giữa góc CTC và giá trị biến dạng đàn hồi, mối liên quan nghịch giữa chiều dài CTC và góc CTC, thai phụ có góc CTC lớn dễ có CTC mềm, thai phụ có chiều dài CTC ngắn dễ có góc CTC lớn, tương tự các nghiên cứu trước.

Do đó, từ nghiên cứu hiện tại có thể kết luận có mối liên quan đáng kể giữa chiều dài CTC với góc CTC và giữa góc CTC với giá trị biến dạng trung bình, trong khi mối liên quan giữa chiều dài CTC và giá trị biến dạng trung bình là không đáng kể. Góc CTC được chứng minh có vai trò nhất định trong dự báo sinh non, và có thể kết hợp với đo chiều dài CTC thường quy ở quý hai thai kỳ nhằm xác định những thai phụ có chiều dài CTC bình thường nhưng có nguy cơ sinh non. Đàn hồi mô CTC đánh giá độ chắc của CTC và cũng có tiềm năng dự báo nguy cơ sinh non. Tuy nhiên, cần có các thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu lớn để chuẩn hóa kỹ thuật và xác thực giá trị dự báo sinh non của thông số này.

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP DỰ PHÒNG SINH NON Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI CÓ CHIỀU DÀI CỔ TỬ CUNG NGẮN KHÔNG CÓ TRIỆU CHỨNG ĐOẠ SINH NON

Phương pháp đo chiều dài CTC toàn bộ bằng TVS ở quý hai thai kỳ với mục đích sàng lọc những thai phụ có chiều dài CTC ngắn có nguy cơ sinh non, nhằm tiến hành can thiệp dự phòng kịp thời. Các phương pháp dự phòng khác nhau trên thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn và không có triệu chứng dọa sinh non được đề xuất, bao gồm:

1.4.1. Phương pháp truyền thống

Mặc dù thường được coi là an toàn, tuy nhiên việc nhập viện kéo dài và nghỉ ngơi tại giường có liên quan đến gia tăng nguy cơ huyết khối, các tác động tâm lý tiêu cực [40], thậm chí có thể dẫn đến tăng tỷ lệ sinh non [72]. Trên thực tế, ở những thai phụ đơn thai không triệu chứng và chiều dài CTC ngắn, tập thể dục ≥ 2 ngày mỗi tuần với ≥ 20 phút mỗi ngày có liên quan đến giảm 32% tỷ lệ sinh < 37 tuần [131]. Do đó, bệnh nhân nên được tư vấn duy trì hoạt động thể chất cơ bản.

Khuyến nghị:

Hạn chế hoạt động thể chất cơ bản không được khuyến cáo ở những thai phụ không triệu chứng có nguy cơ sinh non (mức độ khuyến cáo C).

1.4.2. Sử dụng progesterone

1.4.2.1. Cơ sở lý luận của việc sử dụng progesterone ở thai phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn

Progesterone có tác dụng sinh học trên cơ tử cung, màng ối và CTC [52], [57]. Giảm nồng độ progesterone hoặc giảm hoạt động của progesterone được xem như chìa khoá trong cơ chế kiểm soát sự chín muồi CTC [13], [5].

Nhiều báo cáo thể hiện sự đồng thuận về vai trò của progesterone trong quá trình làm chín muồi CTC [57], [168], [171]. Các tác nhân đối kháng progestin ở ba tháng giữa thai kỳ và thai đủ tháng gây chín muồi CTC mà không nhất thiết đi kèm với những thay đổi hoạt động của cơ tử cung, và khả năng đáp ứng với chúng tăng lên khi tuổi thai tăng lên [168]. Tuy nhiên, cơ chế làm ngừng hoạt động của progesterone gây ra những thay đổi ở CTC rất phức tạp và chưa được hiểu rõ. Sự suy giảm hoạt động của progesterone có thể gây ra những thay đổi ở CTC bằng cách tạo ra các chất trung gian gây viêm [171].

Một vấn đề khác chưa được hiểu rõ là tại sao việc bổ sung progesterone cho thai phụ đã có nồng độ progesterone máu cao, có thể có hiệu quả trong điều trị. Trên thực tế, đã có tranh luận rằng nồng độ progesterone trong máu ở phụ nữ mang thai vượt quá mức cần thiết để bảo vệ các thụ thể progesterone [168]. Tuy nhiên, những nghiên cứu về mặt sinh hoá này đã được phát triển trước khi nhận ra rằng progesterone có cơ chế tác dụng độc lập với các thụ thể nhận [140]. Cũng có thể do sự thay đổi nồng độ progesterone tại thời điểm chuyển dạ tự nhiên khởi phát tại chỗ mà không phải do nồng độ lưu hành trong máu [127].

Từ năm 2003 đến năm 2020, một số RCT đánh giá hiệu quả dự phòng sinh non của progestogen (progesterone đặt âm đạo và 17 alpha hydroxy progesterone caproate, 17-OHPC) được công bố [57], [62], [74]. Thuốc có thể được sử dụng bằng các đường dùng khác nhau (uống, đặt âm đạo và tiêm bắp) [47]. Tuy nhiên, lựa chọn tốt nhất là đường âm đạo do khả dụng sinh học trên tử cung cao, vì tác dụng trên tử cung trước khi chuyển hóa lần đầu ở gan. Tuy vậy, progesterone đặt âm đạo cũng có thể gây kích ứng tại chỗ gây khó chịu, nhưng tác dụng phụ toàn thân ít hơn so với đường uống và tiêm bắp. Progesterone đặt âm đạo có nhiều dạng: dạng gel, dạng viên nang hay viên đạn đặt đường âm đạo/ hậu môn, và do thời gian bán hủy khoảng 13 giờ nên thường được đặt mỗi ngày, với liều dùng từ 90 - 400 mg.

1.4.2.2. Y học bằng chứng về vai trò của progesterone trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn không có triệu chứng dọa sinh non

Bằng chứng liên quan đến sử dụng progestogen dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn ở ba tháng giữa thai kỳ không có triệu chứng dọa sinh non cho thấy: progestogen tổng hợp không có hiệu quả, ngược lại progesterone tự nhiên đường âm đạo, có liên quan đến giảm khoảng một nửa tỷ lệ sinh non tự nhiên [46], [135], và hiện được coi là điều trị nền tảng dự phòng sinh non ở những thai phụ đơn thai không triệu chứng có chiều dài CTC ngắn [55], [134], [142].

RCT đầu tiên sử dụng progesterone đặt âm đạo (200 mg/ ngày) trên thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ≤ 15 mm cho thấy progesterone âm đạo giảm đáng kể tỷ lệ sinh non <34 tuần (19,2% so với 34,4%, RR = 0,56, 95% CI: 0,36-0,86), nhưng không làm giảm tỷ lệ mắc bệnh sơ sinh (8,1% so với 13,8%, RR = 0,59, 95% CI: 0,26-1,25) [62]. RCT này được cho là mang một ý nghĩa lịch sử, mở đường cho việc sàng lọc sinh non bằng đo chiều dài CTC toàn bộ ở ba tháng giữa thai kỳ.

RCT tiếp theo sử dụng progesterone âm đạo (90 mg gel/ ngày) trên nhóm thai phụ đơn thai có chiều dài CTC từ 10-20 mm, được báo cáo bởi Hassan và cộng sự (2011), cho kết quả thậm chí hứa hẹn hơn, ngoài việc giảm tỷ lệ sinh non, đây là RCT đầu tiên cho thấy sự cải thiện đáng kể kết cục sơ sinh: giảm 45% tỷ lệ sinh non <33 tuần (RR = 0,55, 95% CI: 0,33-0,92), giảm 50% tỷ lệ sinh non <28 tuần (RR = 0,50, 95% CI: 0,25-0,97) và giảm 38% tỷ lệ sinh non <35 tuần (RR = 0,62, 95% CI:

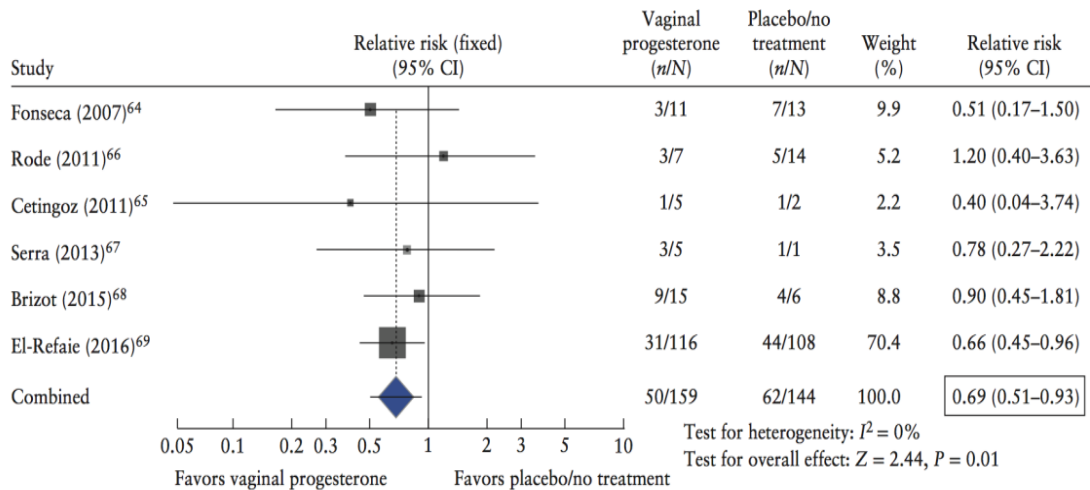
0,42-0,92) ở nhóm điều trị progesterone âm đạo so với nhóm giả dược. Trong nhóm điều trị progesterone âm đạo, có sự cải thiện đáng kể kết quả sơ sinh bao gồm giảm tỷ lệ suy hô hấp (RR = 0,39, 95% CI: 0,17-0,92), bệnh tật hoặc tử vong sơ sinh (RR = 0,57, 95% CI: 0,33-0,99), và trọng lượng sơ sinh <1500 gram (RR = 0,47, 95% CI: 0,26-0,85) [74].

Hiệu quả dự phòng sinh non của progesterone được cho là có liên quan đến sự ổn định của niêm mạc tử cung và ức chế sự chín muồi CTC, bằng cách điều hòa giảm sản xuất các cytokine và tác dụng chống nhiễm trùng trên màng ối [1], [93]. Năm 2012, tổng quan hệ thống và phân tích dữ liệu cá nhân (IPD) so sánh progesterone âm đạo với giả dược ở thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn ≤ 25 mm ở quý hai báo cáo progesterone âm đạo liên quan đến giảm đáng kể nguy cơ sinh non <28 tuần và <35 tuần. Ngoài ra, sử dụng progesterone âm đạo liên quan đến giảm nguy cơ hội chứng suy hô hấp, nhập NICU, sơ sinh có trọng lượng thấp <1500 gr, cũng như bệnh tật và tử vong sơ sinh [129]. Kể từ khi tổng quan này được xuất bản, progesterone tự nhiên đường đặt âm đạo đã được khuyến cáo sử dụng trong trường hợp thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn bởi các Hiệp hội Sản Phụ khoa Thế giới như SMFM, ACOG, FIGO, và NICE [61], [38], [115].

Năm 2016, kết quả nghiên cứu OPPTIMUM được báo cáo. Đây là RCT so sánh progesterone đặt âm đạo với giả dược ở nhóm thai phụ có nguy cơ sinh non bao gồm tiền sử sinh non, chiều dài CTC ngắn ≤ 25 mm, hoặc xét nghiệm fibronectin dương tính [117]. Kết quả cho thấy progesterone âm đạo không làm giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ sinh non hoặc bệnh tật và tử vong chu sinh ở toàn bộ quần thể nghiên cứu, cũng như trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC ngắn ≤ 25 mm. Báo cáo này gây ra sự nhầm lẫn cho các Bác sĩ lâm sàng về hiệu quả dự phòng sinh non và cải thiện kết cục chu sinh bất lợi của progesterone âm đạo trong trường hợp thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn [125].

Kết quả IPD-MA của Romero và cộng sự năm 2018 (5 RCT, n = 974) đánh giá hiệu quả của progesterone đặt âm đạo cho thấy: sử dụng 90-200 mg progesterone/ngày làm giảm tỷ lệ sinh non <33 tuần (kết cục chính) từ 22% xuống 14% (RR = 0,62, 95% CI: 0,47-0,81). Các kết cục phụ khác, bao gồm sinh non <34 tuần, <28

tuần và các kết cục sơ sinh đều được cải thiện có ý nghĩa thống kê. Phân tích dưới nhóm cho thấy tiền sử sinh non và liều progesterone sử dụng không ảnh hưởng đến hiệu quả của progesterone trên nhóm thai phụ này. Tuy nhiên, điều đáng lưu ý là ở dưới nhóm thai phụ có chiều dài CTC cực ngắn <10 mm, progesterone dường như không có hiệu quả (RR = 0,97, 95% CI: 0,59-1,59, n = 105) [126].



Hình 1.13. Giá trị dự phòng sinh non của progesterone [126].

Bằng chứng từ một RCT theo dõi trẻ đến năm 2 tuổi cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về nhận thức hoặc tỷ lệ bệnh tật giữa nhóm trẻ phơi nhiễm với progesterone âm đạo so với giả dược. Thêm vào đó, không có sự khác biệt đáng kể về tần suất các tác dụng phụ của mẹ và bất thường bẩm sinh thai nhi giữa nhóm progesterone âm đạo so với giả dược [117].

Phân tích tổng hợp IPD cập nhật được công bố bao gồm dữ liệu từ thử nghiệm OPPTIMUM, khẳng định lại hiệu quả giảm nguy cơ sinh non <28 tuần tới <36 tuần (RR = 0,62, 95% CI: 0,47-0,81), cũng như giảm tỷ lệ bệnh tật và tử vong sơ sinh ở thai kỳ đơn thai có chiều dài CTC ngắn được điều trị bằng progesterone mà không có bất kỳ tác hại nào đối với sự phát triển thần kinh của trẻ [126].

Năm 2021, nhóm Hợp tác quốc tế đánh giá Progestogen dự phòng sinh non (EPPPIC) đã công bố một phân tích tổng hợp IPD gồm 11.644 thai phụ có nguy cơ sinh non (tiền sử sinh non hoặc chiều dài CTC ngắn). Kết quả lần nữa khẳng định progesterone đặt âm đạo làm giảm nguy cơ sinh non <34 tuần ở các thai kỳ đơn thai (RR = 0,78, 95% CI: 0,68-0,90), và giảm kết cục bất lợi ở trẻ sơ sinh, bao gồm

trọng lượng sơ sinh thấp hoặc rất thấp, nhập NICU, suy hô hấp và cần hỗ trợ hô hấp. Nhóm EPPPIC cũng kết luận không có đủ dữ liệu để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của progesterone đường uống [54].

Năm 2022, một phân tích tổng hợp khác báo cáo, trong số nhiều biện pháp can thiệp, progesterone đặt âm đạo nên được coi là lựa chọn tốt nhất ở thai phụ đơn thai không triệu chứng có chiều dài CTC ngắn hoặc có tiền sử sinh non. Khi so sánh với giả dược hoặc không điều trị, có bằng chứng rất chắc chắn giảm tỷ lệ sinh non <34 tuần (OR = 0,50, 95% CI: 0,34-0,70), và bằng chứng mức độ trung bình giảm tử vong chu sinh (OR = 0,66, 95% CI: 0,44-0,97) [34].

Khuyến nghị:

Đối với thai phụ đơn thai không triệu chứng, không có tiền sử sinh non tự nhiên với chiều dài CTC ≤ 25 mm trước 24 tuần, khuyến cáo sử dụng progesterone vi hạt âm đạo (200 mg mỗi tối) từ khi phát hiện chiều dài CTC ngắn đến 36 tuần (mức khuyến cáo A).

1.4.3. Khâu vòng cổ tử cung

Khâu vòng CTC là phương pháp điều trị dự phòng sinh non thường được sử dụng nhất ở những thai phụ có CTC bất toàn trong ba tháng giữa thai kỳ. Khâu CTC được đề xuất lần đầu tiên bởi Vitha Shirodkar năm 1955 ở Ấn Độ, và sau đó, ở Úc, năm 1957 bởi Ian McDonald. Dần dần, khâu vòng CTC trở nên phổ biến và trở thành một trong những phương pháp dự phòng sinh non thường được thực hành nhất trên lâm sàng. Hiện nay có nhiều phương pháp khâu vòng CTC (đường âm đạo hay đường bụng, dự phòng hay cấp cứu), thường gặp nhất trên lâm sàng vẫn là khâu vòng CTC theo phương pháp McDonald.

1.4.3.1. Cơ chế khâu vòng cổ tử cung

- Bảo vệ chất nhầy CTC, bảo vệ khỏi nhiễm trùng ngược dòng từ âm đạo lên tử cung, do đó tăng khả năng phòng thủ của kênh CTC.

- Tác dụng cơ học ngăn ngừa lỗ trong CTC mở và lỗ ngoài CTC cũng được khép kín hoàn toàn bằng sợi chỉ khâu. Cơ chế này giải thích được khả năng làm giảm xoá mở CTC ở các trường hợp sinh non.

- Tái tạo hay sửa chữa CTC bằng cách hỗ trợ CTC hoặc làm thay đổi các đặc tính sinh học hay cơ học của CTC.

1.4.3.2. Chỉ định

Khâu vòng CTC trên thai phụ đơn thai được Hội Sản phụ khoa Hoa kỳ khuyến cáo trong các trường hợp [19]:

- Tiền sử sinh non ≥ 2 lần (chỉ định dựa vào tiền sử)
- Chiều dài CTC ngắn ở tuổi thai 16 - 24 tuần trên thai phụ có tiền sử sinh non trước 34 tuần (chỉ định dựa trên siêu âm)
- CTC mở từ 2 cm trở lên trên thai phụ không có cơn co tử cung (chỉ định dựa trên lâm sàng).

1.4.3.3. Y học bằng chứng về hiệu quả của phương pháp khâu vòng cổ tử cung trong dự phòng sinh non

RCT đa trung tâm, Owen và cộng sự (2009) báo cáo kết quả của phương pháp khâu vòng CTC dự phòng sinh non trên thai phụ có tiền sử sinh non và CTC ngắn ≤ 25 mm cho thấy: khâu vòng CTC không làm giảm tỷ lệ sinh non < 35 tuần, nhưng có liên quan đến giảm tỷ lệ sinh non trên nhóm thai phụ có chiều dài CTC < 15 mm [120]. Các kết cục khác sau khâu vòng CTC đều cho kết quả tiêu cực. Do đó, các tác giả khuyến cáo khâu vòng CTC không nên áp dụng trên đối tượng thai phụ có tiền sử sinh non trước đó và chiều dài CTC từ 15-24 mm. Tuy nhiên, những trường hợp thai phụ có chiều dài CTC rất ngắn (< 5 mm) (quan sát thấy màng ối khi mở mỏ vịt) có thể đã được coi là không đủ điều kiện và bị loại khỏi thử nghiệm. Do đó, lợi ích của phương pháp khâu vòng CTC có thể chỉ giới hạn ở nhóm thai phụ có tiền sử sảy thai muộn hoặc sinh non với chiều dài CTC từ 5-14 mm. Do đó, trên quần thể nghiên cứu nói chung, vai trò dự phòng sinh non của phương pháp khâu vòng CTC vẫn còn hạn chế.

Kết quả IPD-MA của Berghella và cộng sự (2017) cho thấy trên thai phụ đơn thai không có triệu chứng dọa sinh non và chiều dài CTC ngắn ≤ 25 mm, khâu vòng CTC không cải thiện tỷ lệ sinh non < 35 tuần (RR = 0,88, 95% CI: 0,63-1,23; 5 RCT, n = 419). Tuy nhiên, ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC < 10 mm, khâu vòng CTC làm tỷ lệ sinh non < 35 tuần từ 58% xuống còn 39,5% (RR = 0,68, 95% CI: 0,47-0,98; 5 RCT, n = 126) [27]. Đây được xem là một nghiên cứu lớn nhất, cập nhật nhất hiện nay về vấn đề này, tuy nhiên, mức độ chứng cứ được xếp là thấp, nhất là kết quả của phân tích dưới nhóm.

Hiện nay, cả 3 Hiệp hội RCOG, ACOG, SOGC đều đồng thuận, không nên tiến hành khâu vòng CTC một cách thường quy trên các thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ≤ 25 mm mà không có tiền sử sinh non đi kèm [149].

Phân tích tổng hợp so sánh khâu vòng CTC với điều trị theo dõi không cho thấy giảm tỷ lệ sinh non <35 tuần ở thai phụ đơn thai không triệu chứng và CTC ngắn ≤ 25 mm [27]. Tuy nhiên, phân tích dưới nhóm (126 bệnh nhân) cho thấy tỷ lệ sinh non <35 tuần giảm có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân có CTC <10 mm khi được điều trị dự phòng bằng khâu vòng CTC. Điều này tương tự kết quả trong các nghiên cứu hồi cứu thực hiện trên bệnh nhân có CTC cực ngắn mặc dù đã điều trị bằng progesterone, ở những bệnh nhân này việc khâu vòng CTC làm tăng gấp đôi thời gian mang thai và giảm tỷ lệ bệnh tật, tử vong sơ sinh [53], [106].

Khuyến nghị:

- Sau khi bắt đầu điều trị progesterone, theo dõi chiều dài CTC (TVS) mỗi 1-2 tuần cho đến 24 tuần, có thể thấy CTC rút ngắn hơn nữa (điểm thực hành tốt).

- Thai phụ có chiều dài CTC rút ngắn <10 mm có thể xem xét khâu vòng CTC, mặc dù đang được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone. Không khuyến cáo đo chiều dài CTC sau khâu vòng CTC vì không có liệu pháp điều trị nào khác được chứng minh làm thay đổi kết quả (mức khuyến cáo C).

1.4.4. Vòng nâng cổ tử cung

1.4.4.1. Các nghiên cứu về vòng nâng cổ tử cung

Mẫu nguyên bản vòng nâng CTC trong dự phòng sinh non được sử dụng để điều trị sa sinh dục.

Năm 1959, Cross mô tả vòng hình nhẫn trên 13 bệnh nhân với một trong các chỉ định: rách CTC, CTC ngắn hoặc tử cung hai sừng.

Visky mô tả kinh nghiệm sử dụng vòng nâng Hodge trên 21 bệnh nhân, nhận thấy vòng nâng làm giảm áp lực lên lỗ trong CTC do đó phòng ngừa ối thông. Tác giả cũng gợi ý rằng vòng nâng có thể làm thay đổi độ nghiêng kênh CTC và áp lực lên CTC, nhưng điều này chưa bao giờ được nghiên cứu bằng thực nghiệm để chứng minh.

Oster và Javert sử dụng vòng Hodge trên 29 thai phụ có chiều dài CTC ngắn, nhận thấy vòng nâng CTC làm giảm nguy cơ ra máu âm đạo và nhiễm khuẩn mẹ hơn so với khâu vòng CTC.

Năm 1970, Han Arabin (Đức) thiết kế vòng bằng silicone dẻo với mục đích bao quanh CTC, làm lỗ trong CTC đóng kín nhất có thể (hình 4). Đầu gần vòng ôm trực tiếp CTC, đầu xa nằm trong âm đạo. Vòng nâng Arabin không chỉ đỡ và ép CTC, mà còn có thể làm kênh CTC nghiêng và xoay theo hướng xương cùng.

Quaas và cộng sự (1990) nghiên cứu trên 107 bệnh nhân đặt vòng nâng Arabin thay vì khâu vòng CTC như một phương pháp điều trị dự phòng hay can thiệp cấp cứu cho thấy đã kéo dài thai kỳ đến 36 tuần và không có biến chứng.

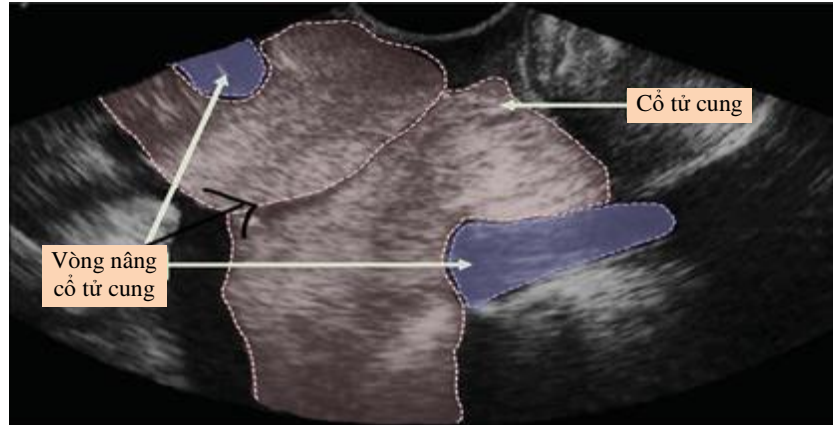
1.4.4.2. Chọn kích cỡ vòng nâng cổ tử cung

Chọn kích cỡ vòng nâng Arabin phù hợp từng bệnh nhân. Đường kính đầu gần từ 32-35 mm, đường kính đầu xa từ 65 mm (đối với con so) và 70 mm (đối với con rạ), chiều cao từ 17, 21, 25, 30 mm. Nói chung, đường kính đầu gần 32mm là đủ rộng để ôm lấy CTC mà không có nguy cơ gây hoại tử. Trường hợp CTC phù nề và kênh CTC hình U hoặc V, đường kính đầu gần 35 mm được khuyến dùng để tránh áp lực lên màng ối và giảm tối đa sự giải phóng prostaglandin.

1.4.4.3. Giả thuyết về cơ chế dự phòng sinh non của vòng nâng cổ tử cung

Có nhiều loại vòng nâng dự phòng sinh non, trong đó vòng nâng Arabin và vòng nâng dạng đòn bẩy (Lever pessary) là hai loại được sử dụng phổ biến nhất. Vòng nâng Arabin có cấu trúc dạng mái vòm tương thích với cùng đồ, ôm trọn CTC và bao trọn được tới gần lỗ trong CTC hơn, giúp bảo vệ nút nhầy CTC, yếu tố rất quan trọng bảo vệ buồng tử cung khỏi nhiễm trùng ngược dòng. Vòng nâng dạng đòn bẩy được thiết kế ban đầu để điều trị sa tạng chậu và tiểu không kiểm soát khi gắng sức. Hai loại thường sử dụng là vòng Hodge với thành trước có dạng thẳng, và vòng Smith với thành trước dạng cong. Cơ chế tác dụng như một đòn bẩy: thành sau của vòng đẩy cùng đồ sau hướng lên, đồng thời kéo CTC hướng lên trên và ra sau, qua đó làm thay đổi góc CTC. Vòng nâng dạng đòn bẩy đóng vai trò nâng đỡ tương tự dây chằng tử cung cùng.

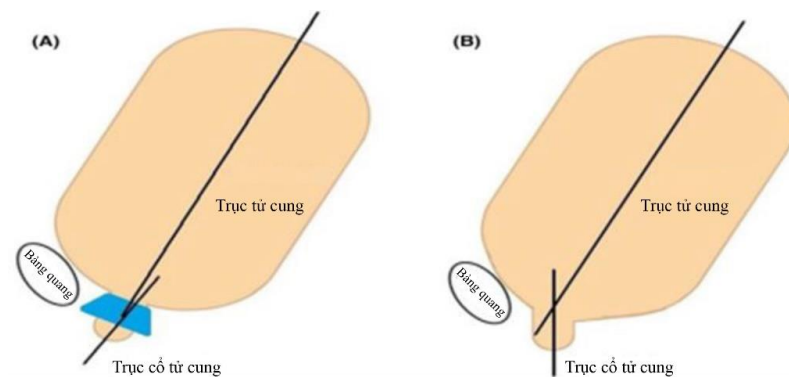
Tác động “cơ học”, làm thu hẹp góc CTC: trong thời kỳ mang thai, trọng lực từ thai và tử cung sẽ tác động lên lỗ trong, dọc theo kênh CTC và làm CTC ngắn dần. Quá trình này diễn ra nhanh hơn khi trọng lượng tử cung và thai nhi càng lớn. Các nghiên cứu cho thấy vòng nâng không những gây hẹp kênh CTC, mà còn có tác dụng thu hẹp góc CTC, làm cho áp lực từ tử cung và thai nhi thay vì tác động trực tiếp lên CTC sẽ phân tán đều xuống cùng đồ sau, và không làm cho CTC ngắn lại.



Hình 1.14. Vùng tác dụng lực từ tử cung và thai nhi xuống cổ tử cung và vùng nâng cổ tử cung [111].

Nghiên cứu đầu tiên của Cannie và cộng sự (2013) [33] đánh giá góc CTC bằng chụp cộng hưởng từ (MRI) ở thai phụ đơn thai với chiều dài CTC ngắn từ 16-32 tuần cho thấy: góc CTC sau đặt vòng nâng hẹp lại một cách có ý nghĩa ở nhóm thai phụ chuyển dạ sau 34 tuần, nhưng không thay đổi trên nhóm sinh non trước 34 tuần. Tuy nhiên việc theo dõi đo góc CTC bằng MRI không khả thi nên không được áp dụng trong theo dõi lâm sàng.

Nghiên cứu thứ hai của Mendoza và cộng sự (2019) đánh giá tác dụng của vòng nâng CTC qua siêu âm trên 33 thai phụ tuổi thai từ 19-32 tuần, nhận thấy: vòng nâng làm hẹp góc trước CTC (122° so với 106°), hẹp góc sau CTC ($138,3^\circ$ so với $119,3^\circ$), tăng góc liên đoạn dưới ($119,3^\circ$ so với $138,8^\circ$) và tăng chiều dài CTC (+1,47 mm) có ý nghĩa thống kê, nhưng không liên quan đến tuổi thai lớn hơn khi chuyển dạ. Tác giả cũng kết luận cần thêm những RCT với cỡ mẫu lớn để chứng minh tác dụng của vòng nâng CTC [110].



Hình 1.15. Hình ảnh góc cổ tử cung trước (A) và sau (B) đặt vòng nâng [110]

Một giả thuyết khác là vòng nâng bảo vệ nút nhầy CTC, yếu tố rất quan

trọng bảo vệ buồng tử cung khỏi nhiễm trùng ngược dòng. Ngoài ra, có giả thuyết cho rằng vòng nâng làm giảm phản xạ Ferguson (A. Baschat), là điều hòa dương tính khi áp lực trên CTC và âm đạo phối hợp tác động lên vùng dưới đồi và tuyến yên, giải phóng oxytocin gây cơn co tử cung.

1.4.4.4. Y học bằng chứng về vai trò của vòng nâng cổ tử cung trong dự phòng sinh non

Tổng quan Cochrane (2022) [16] đánh giá vai trò của vòng nâng CTC trong dự phòng sinh non so với các biện pháp điều trị dự phòng khác như không điều trị, progesterone âm đạo, và khâu vòng CTC cho thấy:

Vòng nâng so với không điều trị (5 nghiên cứu, 1.830 thai phụ):

Vòng nâng CTC so với không điều trị có thể làm giảm nguy cơ sinh non <34 tuần (RR = 0,72, 95% CI: 0,33-1,55) hoặc <37 tuần (RR = 0,68, 95% CI: 0,44-1,05), với mức độ bằng chứng thấp. Tuy nhiên, khoảng tin cậy 95% CI lớn, cho thấy chưa thể kết luận về kết quả của các phân tích tổng hợp nói trên. Vòng nâng có thể ít hoặc không ảnh hưởng đến nguy cơ nhiễm trùng ở người mẹ (RR = 1,04, 95% CI: 0,87-1,26, mức độ bằng chứng trung bình) so với nhóm không điều trị. Tương tự, chưa thể kết luận về hiệu quả giảm tỷ lệ nhập NICU (RR = 0,96, 95% CI: 0,58-1,59, mức độ bằng chứng thấp) hoặc tỷ lệ tử vong ở thai nhi/ trẻ sơ sinh (RR = 0,93, 95% CI: 0,58-1,48) ở nhóm đặt vòng nâng so với nhóm không điều trị.

Vòng nâng so với progesterone đặt âm đạo (3 nghiên cứu, 1.126 thai phụ):

Vòng nâng có thể làm giảm nguy cơ sinh non <34 tuần (RR = 0,72, 95% CI: 0,52-1,02) hoặc <37 tuần (RR = 0,89, 95% CI: 0,73-1,09), với mức độ bằng chứng trung bình. Tuy nhiên khoảng tin cậy 95% CI vượt ranh giới không có ảnh hưởng, cho thấy chưa thể có kết luận về kết quả của các phân tích tổng hợp nói trên. Vòng nâng có thể có ít hoặc không ảnh hưởng đối với nhiễm trùng mẹ (RR = 0,95, 95% CI: 0,81-1,12, mức độ bằng chứng trung bình). Tương tự, chưa thể kết luận về hiệu quả giảm tỷ lệ nhập NICU (RR = 0,98, 95% CI: 0,49-1,98, mức độ bằng chứng thấp) hoặc tử vong thai nhi/ sơ sinh (RR = 1,97, 95% CI: 0,50-7,70, mức độ bằng chứng thấp) ở nhóm đặt vòng nâng so với nhóm đặt progesterone âm đạo.

Vòng nâng so với khâu vòng cổ tử cung:

Chỉ một nghiên cứu với mẫu rất nhỏ (13 thai phụ), so sánh hiệu quả dự phòng sinh non của vòng nâng so với khâu vòng CTC cho kết quả không rõ ràng. Các tác giả

kết luận vòng nâng so với không điều trị hoặc khâu vòng CTC có thể làm giảm nguy cơ sinh non <34 tuần hoặc <37 tuần, tuy nhiên, những kết quả này nên được xem xét thận trọng do mức độ bằng chứng thấp. Cần thực hiện thêm các RCT có mức độ bằng chứng mạnh trong tương lai.

RCT của Hoffman và cộng sự [77] xuất bản trên tạp chí JAMA tháng 7/2023, đánh giá hiệu quả của vòng nâng CTC dự phòng sinh non ở nhóm thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn (Trial of Pessary in Singleton Pregnancies with a Short Cervix - TOPS). Đây là thử nghiệm ngẫu nhiên, đa trung tâm, không làm mù, so sánh vòng nâng CTC với chăm sóc thông thường trong thời gian từ tháng 2/2017 đến tháng 11/2021 ở 12 trung tâm tại Mỹ. Đối tượng tham gia nghiên cứu bao gồm thai phụ đơn thai, chiều dài CTC ≤ 20 mm, tuổi thai từ 16 - 23⁺⁶ tuần, loại trừ các thai phụ có tiền sử sinh non tự nhiên được đặt vòng nâng (n = 280); nhóm đối chứng là các thai phụ được chăm sóc thường quy (n = 264). Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ sinh non hoặc thai lưu trước 37 tuần ở nhóm đặt vòng nâng (45,5%) và nhóm chăm sóc thông thường (45,6%) (RR = 1,0, 95% CI: 0,83-1,20).

- Tỷ lệ tử vong sơ sinh/ trẻ em (1-12 tháng), thai ngừng phát triển ở nhóm vòng nâng (13,3%) cao hơn so với nhóm chăm sóc thông thường (6,8%) (RR = 1,94, 95% CI: 1,13-3,32).

Tuy nhiên, nghiên cứu này có hai điểm khác so với các nghiên cứu trên thai phụ đơn thai trước đây: (1) ngưỡng chiều dài CTC thấp hơn (20 mm) và (2) thời điểm tầm soát sớm hơn (bắt đầu từ 16 tuần), do đó, có thể xem là dân số nguy cơ sinh non cao hơn. Hơn nữa, nghiên cứu này có hạn chế là nhóm chăm sóc thường quy có thể có nhiều can thiệp hơn nhóm đặt vòng nâng, nhất là có nhiều can thiệp khâu vòng CTC hơn, do đó so sánh kết cục hai nhóm cũng khó có kết luận hợp lý.

Các nghiên cứu trên thế giới so sánh điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng CTC so với progesterone đơn thuần trong dự phòng sinh non trên thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn:

Tổng quan hệ thống và phân tích gộp (2022) đánh giá hiệu quả dự phòng sinh non của progesterone kết hợp vòng nâng CTC so với progesterone đơn thuần cho kết quả trái chiều [170].

Phân tích tổng hợp gồm 04 RCT cho thấy, so với progesterone đơn thuần, điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng CTC không làm giảm nguy cơ sinh non <28 tuần (RR = 1,54, 95% CI: 0,87-2,74), <32 tuần (RR = 1,32, 95% CI: 0,89-1,97), <34 tuần (RR = 0,78, 95% CI: 0,46-1,34) và <37 tuần (RR = 1,09, 95% CI: 0,52-2,27), cũng như không có sự khác biệt về kết cục sơ sinh giữa hai nhóm.

Trái lại, phân tích tổng hợp gồm 03 nghiên cứu không phải RCT cho thấy, điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng có hiệu quả giảm tỷ lệ sinh non <34 tuần (RR = 0,41, 95% CI: 0,24-0,70). Tuy nhiên, khoảng tin cậy 95% CI từ 0,14-1,18 cho thấy chưa thể có kết luận về kết quả của các phân tích tổng hợp nói trên.

Phân tích gộp tổng số RCT và không RCT cho thấy ý nghĩa cận biên đã đạt được trong giảm nguy cơ sinh non <34 tuần (RR = 0,63, 95% CI: 0,39-1,01) ở nhóm mẹ điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng so với progesterone đơn thuần. Tuy nhiên, khoảng tin cậy 95% CI từ 0,31-1,30 cho thấy không đủ bằng chứng để xác nhận kết luận này.

Tóm lại, kết quả tổng quan cho thấy progesterone vi hạt đặt âm đạo kết hợp vòng nâng CTC là một trong những phương pháp điều trị dự phòng sinh non an toàn, và có thể có hiệu quả giảm tỷ lệ sinh non <34 tuần ở thai phụ đơn thai, tăng cân nặng sơ sinh ở thai phụ song thai so với chỉ sử dụng progesterone đặt âm đạo. Tuy nhiên, cần thực hiện thêm các RCT với cỡ mẫu lớn so sánh hiệu quả dự phòng sinh non của phương pháp điều trị kết hợp so với chỉ điều trị progesterone đơn thuần.

Các nghiên cứu sử dụng vòng nâng CTC trong dự phòng sinh non tại Việt Nam:

Lê Văn Hiền và cộng sự (2017) nghiên cứu 74 trường hợp đặt vòng nâng dự phòng sinh non tại Bệnh viện Mekong cho thấy tỷ lệ thành công là 81% giữ thai đến 34 tuần, 69% đến 36 tuần, tuy nhiên cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ [4].

Nguyễn Khánh Linh và cộng sự (2017) thực hiện nghiên cứu RCT trên 300 thai phụ song thai từ 16-22 tuần có chiều dài CTC <38 mm tại Bệnh viện Mỹ Đức, so sánh hiệu quả dự phòng sinh non của vòng nâng CTC (148 trường hợp) và progesterone đặt âm đạo (149 trường hợp). Kết quả cho thấy vòng nâng CTC không làm giảm tỷ lệ sinh non <34 tuần, cũng như không cải thiện kết cục sơ sinh. Tuy nhiên, ở dưới nhóm thai phụ có chiều dài CTC <28 mm, vòng nâng có hiệu quả làm giảm tỷ lệ sinh non <34 tuần (24% so với 54%, $p = 0,04$) và cải thiện kết cục chu sinh (19,7% so với 59%, $p = 0,001$) [7].

Vũ Văn Tâm và cộng sự (2017) nghiên cứu xác định kết quả đặt vòng nâng CTC dự phòng sinh non trên 72 thai phụ nguy cơ cao sinh non từ 14-27 tuần tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, cho thấy tỷ lệ sinh đủ tháng là 82%, cân nặng sơ sinh trung bình là 2.872 ± 49 gram [11].

Nguyễn Hồng Nhung và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 287 thai phụ tuổi thai 14-32 tuần, có chiều dài CTC ≤ 25 mm được đặt vòng nâng CTC dự phòng sinh non tại Bệnh viện Từ Dũ. Kết quả cho thấy tỷ lệ sinh non <34 tuần và <37 tuần lần lượt là 17,3% và 37,3%. Nhóm thai phụ có chiều dài CTC 20-25 mm có tỷ lệ sinh non giảm 88% so với nhóm chiều dài CTC <10 mm (95% CI: 0,03-0,41). Các tác giả kết luận vòng nâng CTC là một phương pháp dự phòng sinh non hiệu quả ở những thai phụ có CTC ngắn [10].

Lê Tân Lợi và cộng sự (2021) thực hiện nghiên cứu phân tích chi phí - hiệu quả của phương pháp đặt vòng nâng CTC so với progesterone trong dự phòng sinh non trên 208 thai phụ đơn thai tuổi thai 16-22 tuần có chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm) tại Bệnh viện Mỹ Đức. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chi phí trung bình trong giai đoạn sinh, xét nghiệm sàng lọc, thuốc sử dụng, chi phí nằm viện giữa hai nhóm can thiệp. Tổng chi phí trực tiếp ở nhóm đặt vòng nâng thấp hơn 143,7 triệu đồng so với nhóm progesterone. Tổng chi phí y tế trung bình và xác suất không sinh non ở nhóm đặt vòng nâng CTC là $33,6 \pm 6,2$ triệu đồng và 0,92, ở nhóm progesterone là $36,3 \pm 6,6$ triệu đồng và 0,93. Giá trị gia tăng hiệu quả - chi phí (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) của can thiệp progesterone so với đặt vòng nâng là 170 triệu đồng/ trường hợp không sinh non tăng thêm. Các tác giả kết luận: vòng nâng CTC có thể được xem là một lựa chọn có hiệu quả về chi phí trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có CTC ngắn, vì có chi phí thấp hơn và hiệu quả thấp hơn không đáng kể so với can thiệp progesterone. Kết quả nghiên cứu này có thể cung cấp thêm bằng chứng khoa học hỗ trợ quá trình đưa ra quyết định lựa chọn biện pháp can thiệp [8].

Nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Tuyết Trinh và Cao Ngọc Thành (2023) thực hiện trên 69 thai phụ được chỉ định đặt vòng nâng tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế, đánh giá hiệu quả dự phòng sinh non của vòng nâng CTC. Kết quả cho thấy: tuổi thai trung bình khi sinh là $36,2 \pm 4,3$ tuần, cân nặng trung bình trẻ sơ sinh là $2531,9 \pm 825,2$ gram. Tiếp xúc với thuốc

lá và biến đổi lỗ trong CTC, là các yếu tố được xác định có liên quan đến sinh non <37 tuần với aOR lần lượt là 9,07 (95% CI: 1,7-48,6), 15,13 (95% CI: 2,9-77,6). Các tác giả kết luận vòng nâng CTC là phương pháp hiệu quả trong dự phòng sinh non, ít xâm lấn, và tỷ lệ biến chứng thấp [14].

Nghiên cứu gần đây của Ông Quốc Thái và cộng sự (2024) đánh giá kết quả dự phòng sinh non ở 60 thai phụ tuổi thai từ 16-28 tuần có chiều dài CTC ngắn được dự phòng sinh non bằng vòng nâng Arabin và progesterone tại Bệnh viện Phụ sản Cần Thơ cho thấy: tỷ lệ kéo dài tuổi thai đến ≥ 34 tuần là 90%, ≥ 37 tuần là 55%. Thời gian kéo dài từ lúc điều trị đến lúc sinh trung bình là $98,9 \pm 36,6$ ngày. Các tác giả kết luận dự phòng sinh non bằng vòng nâng Arabin và progesterone là phương pháp hiệu quả, đơn giản, tỷ lệ tác dụng phụ thấp [12].

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

Toàn bộ các thai phụ có tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần đến khám thai và siêu âm tại Khoa Quản lý thai nghén và Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần. Tuổi thai được tính từ ngày đầu kỳ kinh cuối với chu kỳ kinh đều (28-30 ngày), hoặc theo dự kiến sinh của siêu âm ba tháng đầu nếu kinh nguyệt không đều hoặc không nhớ ngày đầu kỳ kinh cuối.

- Đơn thai, thai sống.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại:

- Thai phụ có u xơ tử cung, bất thường tử cung bẩm sinh, tư thế tử cung ngả sau.
 - Thai phụ đang có dấu hiệu dọa sảy thai, dọa sinh non.
 - Thai phụ đang được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone, khâu vòng CTC, hoặc vòng nâng CTC.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2

Những thai phụ có tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần đến khám thai và siêu âm, được xác định nguy cơ cao sinh non bằng đo chiều dài CTC (TVS) tại Khoa Quản lý thai nghén và Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần.
- Chiều dài CTC ≤ 25 mm.
- Đơn thai, thai sống.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại:

- Tiền sử sinh non hoặc sảy thai ở quý hai.
- Tiền sử can thiệp thủ thuật ở CTC (khoét chóp CTC, LEEP).

- Thai phụ đang có dấu hiệu dọa sảy thai, dọa sinh non.
- Thai phụ đang được điều trị dự phòng sinh non bằng khâu vòng CTC.
- Thai phụ không tuân thủ điều trị progesterone.
- Sinh non do chỉ định y khoa.
- Thai phụ có chống chỉ định đặt vòng nâng CTC như rỉ ối, vỡ ối, ra máu âm đạo, viêm âm đạo tiến triển, chuyển dạ, tổn thương ung thư CTC...
- Thai dị tật.

2.1.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, trong khoảng thời gian từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2023.

Thời gian thu thập số liệu:

- Mục tiêu 1: từ 25/11/2019 đến 25/11/2021, trong đó:
 - + Từ 25/11/2019 - 25/11/2020: thu nhận mẫu.
 - + Từ 25/11/2020 - 25/11/2021: theo dõi kết cục thai kỳ.
- Mục tiêu 2: từ 25/11/2020 đến 25/11/2023, trong đó:
 - + Từ 25/11/2020 - 25/11/2022: thu nhận mẫu.
 - + Từ 25/11/2022 - 25/11/2023: theo dõi kết cục thai kỳ.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 1

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả.

Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu được tính theo công thức [9]:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 S^2}{(\bar{X} \cdot \delta)^2}$$

Trong nghiên cứu này, giá trị trung bình được xác định trên 08 lớp tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, nên số lượng đối tượng nghiên cứu sẽ là:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 S^2}{(\bar{X} \cdot \delta)^2} \times L$$

Trong đó:

L: số lớp tuổi thai, có 08 lớp từ 16^{+0} - 23^{+6} tuần.

n: cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu.

$Z^2_{(1-\alpha/2)}$: biểu thị độ tin cậy. Nếu chọn $\alpha = 0,05$ thì $Z^2_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ (tương ứng độ tin cậy 95%).

\bar{X} : giá trị trung bình của góc CTC, thay đổi theo tuổi thai ước tính dựa vào kết quả của một nghiên cứu trước.

S: độ lệch chuẩn ước tính dựa vào kết quả của một nghiên cứu trước.

δ : khoảng sai lệch cho phép giữa giá trị trung bình thu được từ mẫu nghiên cứu và giá trị thực của quần thể, chọn $\delta = 0,015$.

Tham khảo kết quả nghiên cứu của Khamees và cộng sự (2021) [90], số đo trung bình góc CTC $\bar{X} = 101,1^\circ$ và độ lệch chuẩn $S = 8,3^\circ$.

Thay vào công thức tính cỡ mẫu nói trên, ta có:

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 8,3^2}{(101,1 \cdot 0,015)^2} \times 8 = 921$$

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu của mục tiêu 1 là 921 trường hợp.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu nhãn mở (open label), bán thực nghiệm (quasi-experimental study), với phân nhóm không tương đương.

Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức [9]:

$$n = \frac{[P_S \times (1 - P_S)] \times [P_N \times (1 - P_N)]}{(P_N - P_S)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

Trong đó:

n: số lượng đối tượng cho mỗi nhóm.

α : là mức ý nghĩa thống kê.

$1 - \beta$: là độ mạnh của nghiên cứu.

$f(\alpha, \beta)$: là độ tin cậy của nghiên cứu. Nếu $\alpha = 0,05$ và $\beta = 0,1$ thì $f(\alpha, \beta) = 10,5$.

Ps (P standard): % thành công của phương pháp cũ, lấy Ps = 84,7% dựa trên tỷ lệ sinh non ở nhóm không đặt vòng nâng có chiều dài CTC $\leq 25\text{mm}$ là 15,3% theo nghiên cứu của Saccone và cộng sự (2017) [132].

P_N (P new): % thành công dự định của phương pháp mới dựa vào một nghiên cứu nào đó hay dựa vào pilot study, lấy P_N = 88,8% dựa trên tỷ lệ sinh non của nhóm đặt vòng nâng có chiều dài CTC $\leq 25\text{mm}$ là 11,2% theo nghiên cứu của Saccone và cộng sự (2017) [132].

Thay vào công thức trên ta có $n = 80,5$. Như vậy cỡ mẫu tối thiểu mỗi nhóm của mục tiêu 2 là 81 trường hợp.

Chúng tôi lấy mẫu mỗi nhóm ít nhất là 97 bệnh nhân, với dự tính 20% bệnh nhân bỏ nghiên cứu.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Mục tiêu 1

Bước 1. Khám lâm sàng, chọn đối tượng thoả mãn tiêu chuẩn nghiên cứu.

Bước 2. Siêu âm đo chiều dài CTC và góc CTC qua đường âm đạo.

- Mỗi bệnh nhân được siêu âm đo chiều dài CTC và góc CTC (TVS) một lần tại thời điểm khám, bởi một Bác sỹ siêu âm Sản Phụ khoa được chứng nhận bởi Hiệp hội Y khoa Thai nhi (FMF).

- Kỹ thuật đo chiều dài CTC bằng TVS (theo FMF) [153]:

+ Bệnh nhân đồng ý thực hiện siêu âm đường âm đạo.

+ Bàn quang rộng, 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.

+ Mỗi lần đo nên được thực hiện trong khoảng thời gian 2-3 phút. 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.

- Kỹ thuật đo góc CTC bằng TVS [49] (Hình 1.7):

+ Thực hiện ngay sau 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 1.8).

Bước 3. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc CTC ở thai phụ đơn thai từ 16^{+0} - 23^{+6} tuần.

Bước 4. Theo dõi kết cục thai kỳ.

- Loại khỏi nghiên cứu những trường hợp: (1) sinh non do chỉ định y khoa, và (2) mất dấu nghiên cứu.

- Chia nhóm thai phụ theo tuổi thai lúc sinh, *hoặc* theo nguy cơ sinh non:

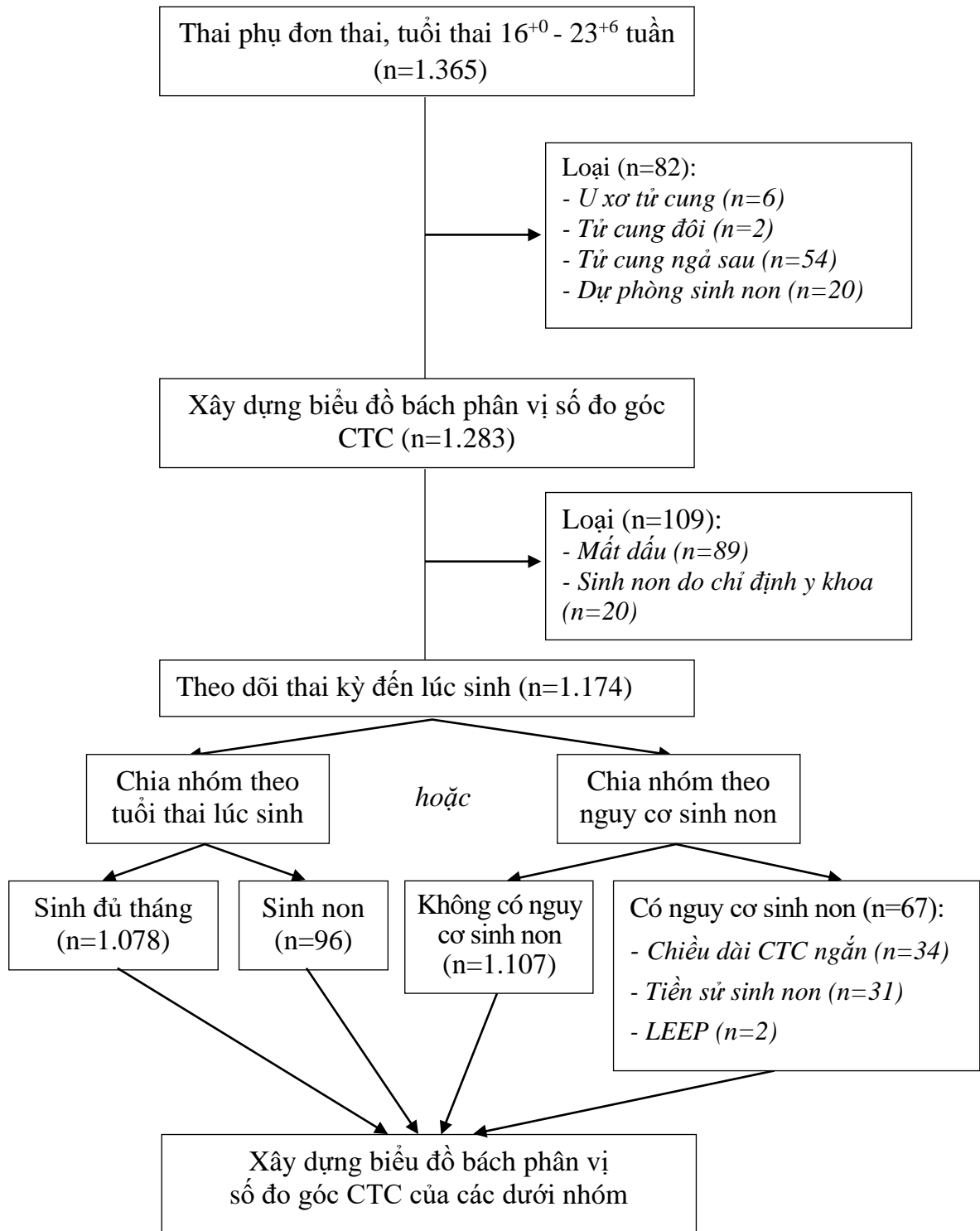
+ Theo tuổi thai lúc sinh, gồm nhóm thai phụ sinh đủ tháng và sinh non.

+ Theo nguy cơ sinh non, gồm nhóm thai phụ có nguy cơ sinh non và không có nguy cơ sinh non.

- Nhóm có nguy cơ sinh non gồm những thai phụ có một trong các tiêu chuẩn sau: (1) tiền sử sinh non, (2) chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm), (3) tiền sử can thiệp thủ thuật trên CTC (LEEP, khoét chóp CTC).

- Nhóm không có nguy cơ sinh non gồm những thai phụ còn lại sau khi đã loại trừ những thai phụ có nguy cơ sinh non nói trên.

- *Bước 5. Xây dựng biểu đồ bách phân vị hoặc tứ phân vị số đo góc CTC của các dưới nhóm thai phụ: sinh đủ tháng và sinh non, có nguy cơ sinh non và không có nguy cơ sinh non.*



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu mục tiêu 1.

2.2.3.2. Mục tiêu 2

Bước 1. Khám lâm sàng, chọn đối tượng thoả mãn tiêu chuẩn nghiên cứu.

Bước 2. Siêu âm đo góc cổ tử cung qua đường âm đạo (thời điểm T0).

Bước 3. Giải thích về mục tiêu, cách tiến hành nghiên cứu và ký đồng thuận tham gia nghiên cứu.

- Bác sỹ khám và giải thích về nguy cơ sinh non trong trường hợp chiều dài CTC ngắn; các phương pháp điều trị dự phòng sinh non hiện có, phương pháp điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng CTC hoặc progesterone đơn thuần trong nghiên cứu, ưu nhược điểm của từng phương pháp; cũng như mục tiêu, cách tiến hành nghiên cứu.

- Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ ký bản đồng thuận tham gia nghiên cứu (Phụ lục 3).

Bước 4. Phân bố bệnh nhân vào hai nhóm nghiên cứu.

- Các thai phụ thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu được phân bố vào hai nhóm nghiên cứu tùy theo quyết định của thai phụ và Bác sỹ điều trị. Thai phụ có quyền lựa chọn sử dụng phương pháp dự phòng nào. Những thai phụ không muốn tự mình đưa ra quyết định có thể theo ý kiến của Bác sỹ điều trị. Khi đó, Bác sỹ điều trị sẽ lựa chọn phương pháp dự phòng dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và sự đồng ý bằng văn bản của người mẹ.

+ Nhóm 1: điều trị progesterone đơn thuần

+ Nhóm 2: điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng CTC

- Thăm khám và đặt vòng nâng CTC đối với các thai phụ ở nhóm 2.

+ Tư vấn và giải thích thủ thuật:

• Giải thích cho thai phụ và người nhà về lợi ích và nguy cơ có thể có của thủ thuật.

• Bản đồng thuận đặt vòng nâng CTC, có đầy đủ chữ ký nhân viên y tế và thai phụ.

• Hoạt động tim thai bình thường (nghe bằng máy doppler hoặc bằng siêu âm).

+ Mang găng và mở vết kiểm tra âm đạo, đánh giá:

• Trước khi đặt vòng nâng, thai phụ được khám phụ khoa, đánh giá hệ khuẩn âm đạo, nếu có viêm sẽ được điều trị viêm.

- Tình trạng ối.
 - Xác định kích thước CTC.
- + Tháo mỏ vít.
- + Chọn kích cỡ vòng nâng dựa theo: đặc điểm bệnh nhân (con so/ con rạ, đơn thai/ song thai), kích thước vòm âm đạo, kích thước CTC.
- + Kiểm tra vòng: còn nguyên bao bì, có bị nứt, bể hay không.
- + Mang vòng giữa ngón cái và ngón trỏ - ngón giữa, mặt có đường kính trong hướng lên trên.
- + Gập vòng lại, kẹp giữa ngón cái và ngón trỏ - ngón giữa ở 1/3 sau: vòng được gập, ép sát theo trục thẳng đứng.
- + Bôi trơn đoạn cuối của vòng nâng bằng gel siêu âm.
- + Mở rộng âm đạo bằng ngón trỏ và ngón giữa của tay còn lại.
- + Đưa vòng vào âm đạo nhẹ nhàng:
- Vòng được đưa vào thành sau âm đạo theo chiều dọc, đến cùng đồ sau và nằm dưới CTC.
 - Khi vào trong âm đạo vòng nâng được thả ra, đường kính trong áp trực tiếp vào CTC.
 - Kiểm tra vị trí của vòng, đảm bảo phần đường kính trong ôm trọn CTC bằng cách di chuyển ngón trỏ và ngón giữa xung quanh CTC.
 - Cố định vị trí vòng nâng: ấn cạnh sau của vòng lên sát cùng đồ sau, mục đích giúp CTC gập sau.
- + Đặt mỏ vít kiểm tra lại: đường kính trong của vòng nâng ôm trọn CTC.
- + Kiểm tra tim thai.
- + Mời thai phụ đứng dậy, di chuyển và chờ khoảng 15 phút: không cảm giác đau, hay mắc rặn.
- + Dẫn dò thai phụ:
- Tăng tiết dịch âm đạo là biểu hiện thường gặp nhất, thường không cần can thiệp. Nên đến khám nếu thấy lo ngại hay có dấu hiệu khác thường.

- Tái khám 01 tuần sau đặt vòng, tái khám ngay nếu cảm giác đau, tụt vòng, ra máu âm đạo, đau bụng.

- Tháo vòng nâng khi tuổi thai ≥ 37 tuần ở bệnh nhân không có triệu chứng. Tháo vòng nâng sớm trong trường hợp: (1) chuyển dạ khó tránh (CCTC không đáp ứng với thuốc cắt cơn co), (2) chuyển dạ, (3) ra máu âm đạo, (4) rỉ ối/ vỡ ối, (5) cảm giác đau, khó chịu không cải thiện, (6) ý muốn của thai phụ (Phụ lục 4).

+ Ghi hồ sơ: thủ thuật được ghi vào hồ sơ/ sổ khám thai (chỉ định đặt vòng, kích thước vòng, tình trạng trước và sau đặt, hẹn tái khám).

- Cả hai nhóm sẽ được hỗ trợ progesterone (Cyclogest) đường đặt âm đạo, liều 200 mg/ ngày.

- Thai phụ được kê toa về với thuốc dùng vừa đủ trong vòng 30 ngày. Cyclogest sẽ được sử dụng sau khi đặt vòng nâng cho đến khi hết 36 tuần tuổi thai, hoặc khi nhập viện chuyên dạ sinh non. Hướng dẫn sử dụng Cyclogest 200 mg (1 viên): mỗi tối trước khi đặt thuốc sẽ rửa tay sạch, đặt 1 viên sâu vào trong âm đạo khoảng gần hết ngón tay trở, sau đó nằm nghỉ 15-20 phút. Đặt thuốc liên tục mỗi ngày cho đến khi hết thuốc sẽ tái khám.

Bước 5. Theo dõi kết quả thai kỳ.

- Thai phụ tái khám định kỳ theo lịch khám thai thường quy.

- Trường hợp thai phụ có triệu chứng dọa sinh non sẽ được ghi nhận trong quá trình theo dõi thai kỳ, điều trị theo phác đồ dọa sinh non tại Khoa Sản bệnh lý - Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng [2].

- Khi sản phụ vào chuyển dạ và sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, thông tin dữ liệu cuộc sinh và kết cục sơ sinh sẽ được ghi nhận dựa trên hệ thống dữ liệu điện tử của Bệnh viện. Những sản phụ không sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng sẽ được thu thập thông tin về cuộc sinh và kết cục sơ sinh qua điện thoại.

Bước 6. Theo dõi kết quả điều trị dự phòng sinh non.

- Bác sỹ khám sẽ hỏi thai phụ về tác dụng ngoại ý nếu có, khám mở vệt kiểm tra tình trạng viêm nhiễm, soi nhuộm khí hư nếu cần, vệ sinh vòng và đặt lại cho thai phụ nếu có chỉ định.

- Theo dõi sự tuân thủ đặt progesterone của thai phụ dựa vào phiếu tuân thủ dùng thuốc (Phụ lục 3).

- Đo chiều dài CTC và góc CTC sau đặt vòng nâng CTC ở thời điểm 01 tháng sau can thiệp dự phòng ở cả hai nhóm nghiên cứu (thời điểm T1), theo phương pháp siêu âm đường âm đạo trong vòng nâng được mô tả bởi Goya và cộng sự (2011) [69]:

+ Đưa nhẹ nhàng đầu dò siêu âm về phía xương cùng đến vị trí giữa vòng nâng và thành sau âm đạo.

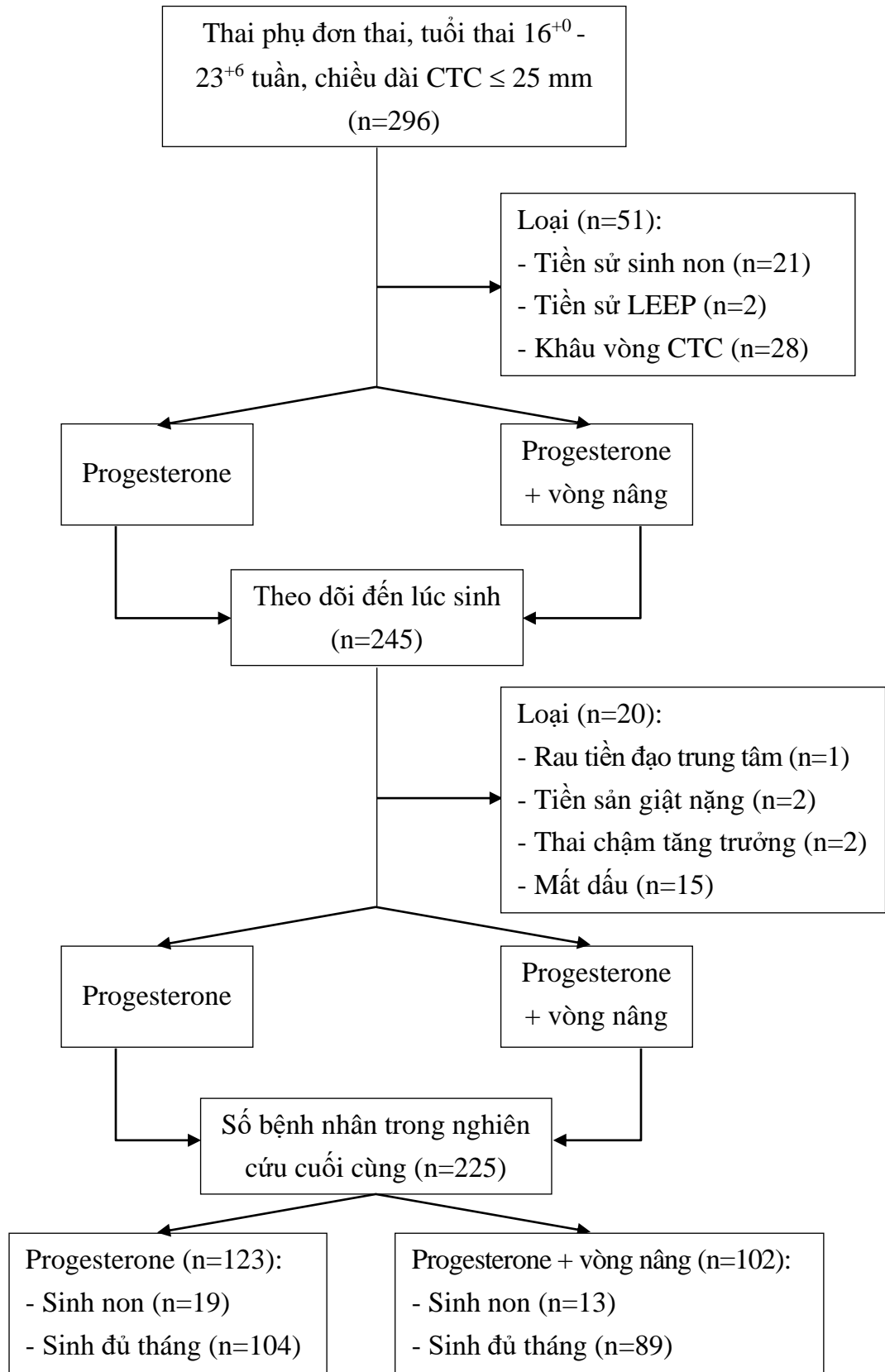
+ Sau đó hướng đầu dò lên về phía xương mu vào trong vòng nâng, nếu có thể tiếp xúc với lỗ ngoài CTC hoặc môi trên CTC.

+ Tiến hành đo chiều dài CTC, góc CTC và ghi nhận kết quả.



(Pe: vòng nâng CTC; Pr: đầu dò; U: tử cung; V: âm đạo)

Hình 1.16. Kỹ thuật siêu âm trong vòng nâng để đo chiều dài cổ tử cung và góc cổ tử cung ở bệnh nhân đặt vòng nâng cổ tử cung [69].



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu mục tiêu 2.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

Máy siêu âm:

- Máy siêu âm dùng trong nghiên cứu là Samsung Medison WS80A (Korea) và GE Voluson E6 (GE Healthcare Korea), đầu dò convex (tần số 4.0-9.0 MHz).



Hình 1.17. Máy siêu âm Samsung Medison WS80A.

Bộ dụng cụ khám phụ khoa:

- Bộ dụng cụ khám phụ khoa gồm: găng vô khuẩn, mỏ vịt, lam kính, que gỗ lấy bệnh phẩm, cồn povidone iodine 10%, bông vô khuẩn, pince dài.

Vòng nâng cổ tử cung:

- Vòng nâng CTC dự phòng sinh non sử dụng trong nghiên cứu là vòng Arabin với thành phần là silicone, có cấu trúc trông giữa ôm lấy CTC.



Hình 1.18. Vòng nâng cổ tử cung Arabin (Dr Arabin GmbH & Co, Witten, Germany).

Monitoring xác định cơn co tử cung

- Nghiên cứu sử dụng monitoring sản khoa để xác định cơn co tử cung chẩn đoán chuyên dạ.



Hình 1.19. Monitoring sản khoa (MT-610, Toitu, Japan).

Progesterone vi hạt

- Progesterone vi hạt sử dụng trong nghiên cứu là Cyclogest 200 mg (Actavis UK Limited), liều dùng 200 mg/ngày (mỗi tối).
- Đường dùng là đường đặt âm đạo.



Hình 1.20. Cyclogest (Actavis UK Limited).

Bệnh án theo dõi, lưu trữ

- Thông tin nghiên cứu của mỗi bệnh nhân sẽ được lưu trữ trong mỗi bệnh án nghiên cứu và bệnh án điện tử của Bệnh viện.

2.2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá có liên quan đến nghiên cứu

Sinh non: những tiêu chuẩn sau đây được dùng để chẩn đoán chuyển dạ sinh non [44], [6]:

- 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 ≥ 3 cơn co tử cung trong 10 phút trên lâm sàng hoặc monitor

+ CTC mở ≥ 3 cm

+ Có sự thành lập đầu ối hoặc vỡ ối

Sảy thai ở quý hai: sảy thai ở tuần thai $13^{+0} - 19^{+6}$ [18].

CTC ngắn: thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25 mm được coi là gia tăng nguy cơ sinh non theo kết quả của các nghiên cứu trước [41].

Ngưỡng góc CTC $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$: thai phụ có số đo góc CTC $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$ được coi là gia tăng nguy cơ sinh non < 37 tuần và < 34 tuần, theo kết quả của các nghiên cứu trước [49], [144].

Kết cục sơ sinh bất lợi: được xác định khi sơ sinh mắc ít nhất một trong các bệnh sau: viêm ruột hoại tử, xuất huyết não, suy hô hấp, loạn sản phế quản phổi, bệnh võng mạc trẻ sơ sinh, nhiễm trùng huyết, hoặc tử vong sơ sinh.

2.3. PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Số liệu được xử lý và phân tích bằng chương trình SPSS 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

2.3.1. 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	Tính theo năm dương lịch, năm nhận vào nghiên cứu trừ năm sinh.
2	Tuổi thai lúc siêu âm	Liên tục	Tuần	Xác định dựa vào dự kiến sinh của siêu âm ba tháng đầu.
3	Địa chỉ	Nhị phân	1. Thành phố 2. Tỉnh	Nơi ở hiện tại của bệnh nhân.
4	BMI	Định lượng	Kg/m ² 1. <18,5 2. 18,5 – 25 3. >25	BMI = cân nặng trước khi có thai / (chiều cao) ² .
5	Số lần có thai	Nhị phân		(1) Con so (2) Con rạ
6	Tiền sử sinh non	Nhị phân	0. Không 1. Có	Thai phụ có ít nhất 1 lần sinh non trước đây.
7	Phương pháp có thai	Nhị phân		(1) Thai tự nhiên (2) Hỗ trợ sinh sản
8	Chiều dài CTC lúc siêu âm	Định lượng	mm	Dựa vào hệ thống dữ liệu điện tử, ghi nhận điều trị vào bảng thu thập số liệu.
9	Góc CTC lúc siêu âm	Định lượng	Độ	Dựa vào hệ thống dữ liệu điện tử, ghi nhận điều trị vào bảng thu thập số liệu.
10	Phương thức sinh	Danh định	1. Mổ lấy thai 2. Sinh thường đường âm đạo 3. Sinh thủ thuật	Dựa vào hệ thống dữ liệu điện tử, ghi nhận điều trị vào bảng thu thập số liệu.

STT	Biến số	Phân loại	Giá trị/ Đơn vị	Mô tả và định nghĩa
11	Tuổi thai lúc sinh	Định lượng	Tuần	Dựa vào hệ thống dữ liệu điện tử, ghi nhận điều trị vào bảng thu thập số liệu.
12	Băng huyết sau sinh	Nhị phân	0. Không 1. Có	Máu mất trên 500 ml đối với sinh đường âm đạo hoặc trên 1.000 ml đối với mổ lấy thai. Dựa vào hệ thống dữ liệu điện tử, ghi nhận điều trị vào bảng thu thập số liệu.
13	Cân nặng trẻ sơ sinh	Định lượng	Gram	Cân nặng ngay sau sinh, bằng cân kiểm định chuẩn của Khoa sinh hoặc phòng mổ.
14	Nhập NICU	Nhị giá	0. Không 1. Có	Dựa vào hệ thống dữ liệu điện tử, ghi nhận điều trị vào bảng thu thập số liệu.
15	Thời gian nhập NICU	Liên tục	Ngày	Dựa vào hệ thống dữ liệu điện tử hoặc thu thập thông tin qua phỏng vấn điện thoại, ghi nhận điều trị vào bảng thu thập số liệu.
16	Tình trạng trẻ sơ sinh khi xuất viện	Danh định	1. Bệnh ổn xuất viện. 2. Bệnh nặng chuyển viện hay xin về. 3. Tử vong.	Dựa vào hệ thống dữ liệu điện tử hoặc thu thập thông tin qua phỏng vấn điện thoại, ghi nhận điều trị vào bảng thu thập số liệu.

2.3.2. Phân tích số liệu mục tiêu 1

- Phép tính thập phân để tìm các giá trị trung bình và tỷ lệ. Tính Chi bình phương (χ^2) để xác định sự khác biệt giữa hai tỷ lệ (tra trong bảng quy luật χ^2 của chương trình toán xác suất thống kê). Kiểm định T-test để so sánh sự khác biệt giữa hai giá trị trung bình. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Hồi quy tuyến tính đơn biến được sử dụng để xác định giá trị thay đổi trung bình của số đo góc CTC theo tuần tuổi thai. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Phép tính sự phân bố các giá trị quan sát chuẩn (Gauss):

+ Để xác định đặc điểm phân bố của các giá trị quan sát ở từng lớp tuổi thai, dùng thuật toán tính hệ số nhọn và hệ số lệch, sự phân bố các giá trị quan sát là chuẩn khi:

- Hệ số nhọn (kurtosis) $\leq \pm 1$
- Hệ số lệch (skewness) $\leq \pm 1$

+ Nếu phân phối chuẩn, đường bách phân vị (BPV) sẽ được tính theo công thức sau: đường BPV = $\bar{X} \pm k \cdot SD$.

- Phép tính mối tương quan giữa hai đại lượng:

+ Mối tương quan giữa hai đại lượng tuổi thai và số đo góc CTC được xác định qua hệ số tương quan Spearman (r) của hàm số tương quan $y = f(x)$, trong đó y là số đo góc CTC, x là tuổi thai. Hai đại lượng nói trên có mối tương quan càng cao khi $r > 0,5$, tương quan chặt chẽ khi $r > 0,7$.

+ Giá trị trung bình của các chỉ số là giá trị y được tính sau khi giải hàm số tương quan. Đường biểu diễn các giá trị trung bình của y tương ứng với x biểu thị quy luật biến thiên của số đo góc CTC theo tuổi thai.

- Lập biểu đồ tương ứng với đường BPV: trên cơ sở hàm số tương quan giữa số đo góc CTC (y) và tuổi thai (x) và sự phân bố số đo góc CTC là phân bố chuẩn thì đường BPV 97, 95, 90, 50, 10, 5, 3 sẽ được tính theo công thức:

+ Đường BPV 97 và 3 = $\bar{X} \pm 1,88 SD$

+ Đường BPV 95 và 5 = $\bar{X} \pm 1,645 SD$

+ Đường BPV 90 và 10 = $\bar{X} \pm 1,28 SD$

+ Đường BPV 50 = giá trị được tính sau khi giải phương trình tương ứng và các giá trị tương ứng.

- Phân tích kết quả các yếu tố dự báo: giá trị của các yếu tố sàng lọc được biểu diễn theo bảng 2 x 2. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ dương tính giả, tỷ lệ âm tính giả được tính các công thức:

Bảng 2.2. Giá trị chẩn đoán của một xét nghiệm.

Kết quả	Có bệnh	Không bệnh
Dương tính	a	b
Âm tính	c	d

- + Độ nhạy (Se): $= a/(a+c)$
- + Độ đặc hiệu (Sp): $= d/(b+d)$
- + Giá trị dự báo dương tính (PPV - Positive predictive value): $= a/(a+b)$
- + Giá trị dự báo âm tính (NPV - Negative predictive value): $= d/(c+d)$
- + Tỷ lệ dương tính giả (FPR - False positive rate): $= 1 - Sp$
- + Tỷ lệ âm tính giả (FNR - False negative rate): $= 1 - Se$

Giá trị LR+ và ảnh hưởng đến khả năng mắc bệnh:

- + LR+ >10: khả năng mắc bệnh cao
- + LR+ 5 - 10: khả năng mắc bệnh trung bình
- + LR+ 2 - 5: khả năng mắc bệnh thấp
- + LR+ <2: khả năng mắc bệnh rất thấp
- + LR+ = 1: xét nghiệm vô dụng

Giá trị LR- và ảnh hưởng đến khả năng mắc bệnh:

- + LR- <0,1: khả năng không mắc bệnh cao
- + LR- 0,1 - 0,2: khả năng không mắc bệnh trung bình
- + LR- 0,2 - 0,5: khả năng không mắc bệnh thấp
- + LR- >0,5: khả năng không mắc bệnh rất thấp
- + LR- = 1: xét nghiệm vô dụng

- Đánh giá nguy cơ sinh non của thai phụ dựa trên số đo góc CTC:

Sử dụng nguy cơ tương đối (RR) để đo lường mối liên quan giữa hai yếu tố bao gồm: sinh non (có/ không) và số đo góc CTC theo các khoảng BPV 50 và 75 (trên khoảng/ dưới khoảng).

Diễn giải kết quả nguy cơ tương đối (RR):

- + Nếu RR >1: số đo góc CTC trên khoảng BPV làm tăng nguy cơ sinh non.
- + Nếu RR = 1: không có mối liên quan giữa khoảng BPV của góc CTC với nguy cơ sinh non.

+ Nếu $RR < 1$: số đo góc CTC trên khoảng BPV làm giảm nguy cơ sinh non.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức $p < 0,05$.

2.3.3. Phân tích số liệu mục tiêu 2

- Góc CTC được chia nhóm $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$ để phân tích dưới nhóm, đánh giá vai trò của vòng nâng CTC đối với kết cục sinh non trên các đối tượng có số đo góc CTC khác nhau.

- Các biến định tính được tính tần số, tỷ lệ %. Các biến định lượng được tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn. Kiểm định Chi-square và Fisher's exact test được sử dụng để so sánh các tỷ lệ. Kiểm định T-test được sử dụng để so sánh hai giá trị trung bình cho phân phối chuẩn. Kiểm định Mann-Whitney U test được sử dụng để so sánh hai giá trị trung bình dành cho phân phối không chuẩn.

- Tính mối tương quan r giữa chiều dài CTC, góc CTC và tuổi thai lúc sinh.

- Tính OR (95% CI) để xác định mối liên quan giữa biến đầu ra là sinh non và các biến độc lập.

- Mô hình hồi quy nhị phân đa biến được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa chiều dài CTC, góc CTC và kết cục sinh non.

- Phân tích độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), tỷ số khả dĩ dương (LR+), tỷ số khả dĩ âm (LR-), giá trị dự báo dương tính (PPV).

- Giá trị dự báo sinh non của góc CTC được đánh giá thông qua tính thông số diện tích dưới đường biểu diễn ROC (AUC) [15]. Mỗi điểm trên đường biểu diễn ROC có tọa độ được thiết lập tương ứng với tần suất dương tính thật (độ nhạy) trên trục tung và tần suất dương tính giả (1 - độ đặc hiệu) trên trục hoành. Diện tích dưới đường biểu diễn ROC càng lớn thì giá trị của phương pháp chẩn đoán càng cao.

Bảng 2.3. Ý nghĩa của diện tích dưới đường cong ROC (AUC).

AUC	Giá trị chẩn đoán
$\geq 0,9$	Rất tốt
0,8 - <0,9	Tốt
0,7 - <0,8	Trung bình
0,6 - <0,7	Không tốt
<0,6	Không có giá trị

2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu được Hội đồng chuyên môn thông qua đề cương, được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế chấp thuận về đạo đức và khoa học theo đúng quy định (IDH 2020/ 035).

- Nghiên cứu được Hội đồng khoa học Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng chấp thuận triển khai (IEC, 1186/ QĐ-BVPSHP). Các quy trình sàng lọc, điều trị dự phòng sinh non, điều trị dọa sinh non trong nghiên cứu thực hiện theo phác đồ áp dụng tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng (dựa theo khuyến cáo của Bộ Y tế và các Hiệp hội Sản Phụ khoa Thế giới). Đây là nghiên cứu can thiệp bằng đặt vòng nâng CTC và progesterone, đã được nghiên cứu là an toàn, không có hại cho thai phụ và thai nhi.

- Tất cả các thai phụ tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện, ký xác nhận bằng văn bản sau khi được giải thích đầy đủ về mục tiêu và cách tiến hành nghiên cứu.

- Các dữ liệu cá nhân thu thập, thăm dò hình ảnh được lưu trữ, phân tích vì mục đích khoa học, đảm bảo tính bảo mật, và chỉ những cá nhân liên quan mới có quyền tiếp cận số liệu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. XÂY DỰNG BIỂU ĐỒ BÁCH PHÂN VỊ SỐ ĐO GÓC CỔ TỬ CUNG Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI TỪ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ TUẦN

3.1.1. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần

3.1.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Tóm tắt nghiên cứu.

Kết quả theo dõi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mẫu tham gia nghiên cứu	1.365	100,0
Loại khỏi nhóm nghiên cứu	82	6,0
<i>Tử cung ngả sau</i>	<i>54</i>	
<i>U xơ tử cung</i>	<i>06</i>	
<i>Tử cung đôi</i>	<i>02</i>	
<i>Đang điều trị dự phòng sinh non</i>	<i>20</i>	
Mẫu phân tích	1.283	94,0

Trong thời gian thu thập mẫu, có tổng số 1.365 thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần tham gia nghiên cứu.

Trong quá trình khám và sàng lọc, có 82 trường hợp thuộc tiêu chuẩn loại của nghiên cứu (6%), mẫu phân tích còn lại 1.283 trường hợp (94%).

Bảng 3.2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 1.283).

Đặc điểm chung	n (%) hoặc X ± SD
Đặc điểm người mẹ	
Tuổi mẹ (tuổi)	28,87 ± 5,18
BMI (kg/m ²)	19,4 ± 4,20
Tuổi thai lúc siêu âm (tuần)	20,2 ± 3,85
Số lần có thai	1,8 ± 0,73
Tiền sử sinh non	31 (2,4)
Tiền sử LEEP	02 (0,2)
Bệnh lý nội khoa của người mẹ	
Tăng huyết áp mạn tính	04 (0,3)
Đái tháo đường	03 (0,2)
Bệnh lý tuyến giáp	05 (0,4)
Bệnh tự miễn	02 (0,2)
Đặc điểm CTC trên siêu âm	
Chiều dài CTC (mm)	35,5 ± 5,7
Chiều dài CTC ngắn (≤25 mm)	53 (4,1)
Góc CTC (độ)	85,97 ± 25,57

Trong mẫu nghiên cứu, có 14 (10,9%) thai phụ có bệnh lý nội khoa trước khi có thai, 31 (2,4%) thai phụ có tiền sử sinh non, 53 (4,1%) thai phụ có chiều dài CTC ≤25 mm, và 02 (0,2%) thai phụ có tiền sử LEEP.

3.1.1.2. Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai

Bảng 3.3. Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai (độ) (n = 1.283).

Tuổi thai (tuần)	Số lượng (n)	X ± SD	GTNN - GTLN	p
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	152	74,83 ± 24,27	15,92 - 144,44	<0,001
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	145	82,89 ± 24,48	26,11 - 165,39	
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	183	81,61 ± 27,14	14,39 - 168,81	
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	99	87,50 ± 20,03	39,43 - 152,63	
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	135	85,25 ± 26,06	14,96 - 162,36	
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	186	89,86 ± 23,98	16,44 - 158,37	
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	238	91,20 ± 26,6	22,43 - 203,81	
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	145	92,27 ± 24,46	17,83 - 157,22	

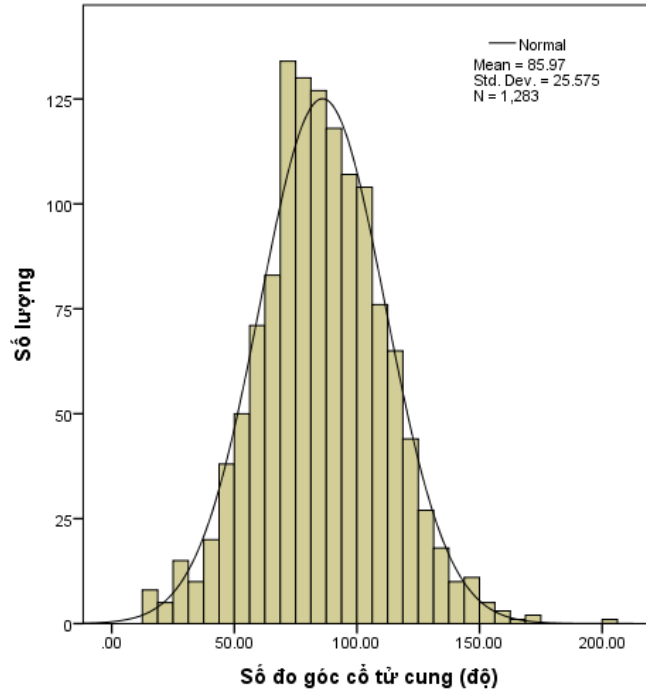
Giá trị trung bình góc CTC tăng theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 2,25%/ tuần (95% CI: 1,66-2,85). Mỗi liên quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai có ý nghĩa thống kê (p <0,001).

3.1.1.3. Đặc điểm phân bố các giá trị quan sát của góc cổ tử cung theo tuổi thai

Bảng 3.4. Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với góc cổ tử cung theo tuổi thai.

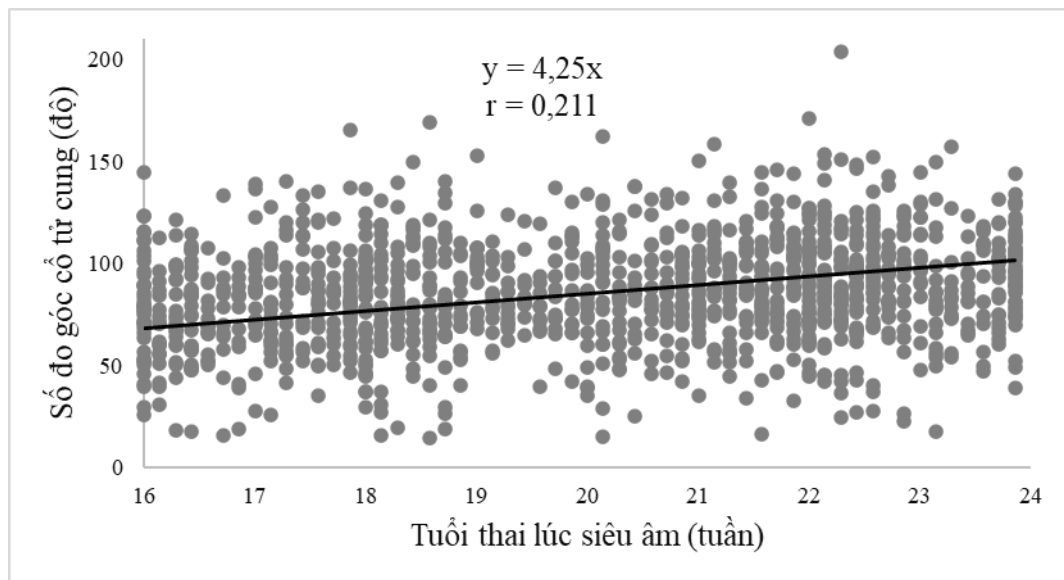
Tuổi thai	Hệ số nhọn	Hệ số lệch
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	0,028	-0,004
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	0,512	0,404
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	0,063	0,244
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	0,420	0,548
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	0,051	0,094
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	0,015	0,298
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	0,249	1,363
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	-0,025	-0,032

Khảo sát tính phân phối số đo góc CTC từ tuổi thai 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần cho thấy, ngoại trừ hệ số lệch của nhóm tuổi thai 22⁺⁰ - 22⁺⁶ >1, các nhóm tuổi thai khác đều 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.



Hình 3.1. Biểu đồ phân phối số đo góc cổ tử cung của đối tượng nghiên cứu.

Số đo trung bình góc CTC là $85,97 \pm 25,58$ độ, nhỏ nhất và lớn nhất tương ứng là $14,39^\circ$ và $203,81^\circ$. Số đo góc CTC của đối tượng nghiên cứu có phân phối chuẩn.



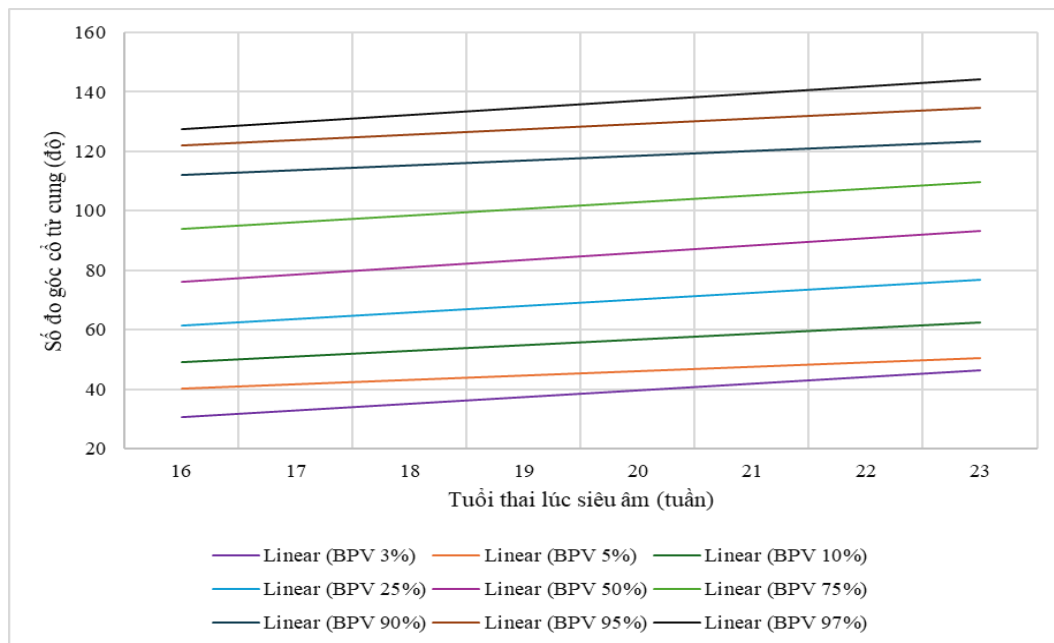
Hình 3.2. Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai.

Số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm có mối tương quan thuận, thấp, có ý nghĩa thống kê, với $r = 0,211$ ($p < 0,001$). Phương trình biểu diễn mối tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai: $y = 4,25x$ (y là số đo góc CTC, x là tuổi thai lúc siêu âm).

Bảng 3.5. Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với đường bách phân vị 3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97 theo tuổi thai (độ) (n = 1.283).

Tuổi thai	Số lượng (n)	Phân bố số đo góc cổ tử cung theo đường bách phân vị								
		3%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97%
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	152	22,82	36,18	44,70	58,17	74,20	91,24	106,98	114,89	121,99
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	145	43,23	48,94	54,71	64,82	80,76	97,16	119,94	131,45	136,71
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	183	26,73	31,84	47,15	65,39	79,41	100,46	116,95	126,72	135,52
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	99	48,56	57,49	66,08	72,99	85,32	101,20	113,16	123,77	129,91
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	135	35,72	41,79	51,63	68,94	85,15	102,83	120,62	131,50	134,06
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	186	44,01	51,64	59,79	74,28	88,23	106,23	117,34	130,93	141,04
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	238	37,93	44,60	61,56	74,32	91,64	105,73	123,58	135,48	147,86
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	145	48,24	50,39	59,43	74,74	91,84	109,31	122,89	131,01	140,10

Từ bảng 3.5, chúng tôi vẽ được biểu đồ BPV số đo góc CTC theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần.



Hình 3.3. Biểu đồ bách phân vị của số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai.

Số đo góc CTC trong các khoảng BPV ở nhóm thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần có xu hướng tăng dần theo tuổi thai.

3.1.2. Xây dựng biểu đồ bách phân vị hoặc tứ phân vị số đo góc cổ tử cung của các dưới nhóm

3.1.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.6. Tóm tắt nghiên cứu.

Kết quả theo dõi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mẫu phân tích ban đầu	1.283	100,0
Loại khỏi phân tích ban đầu:	109	8,5
- Mất dấu	89	
- Sinh non do chỉ định y khoa	20	
Mẫu phân tích dưới nhóm:	1.174	91,5
<i>Theo tuổi thai lúc sinh:</i>		
- Sinh đủ tháng	1.078	91,8
- Sinh non	96	8,2
<i>Hoặc theo nguy cơ sinh non:</i>		
- Có nguy cơ sinh non	67	5,7
+ Tiền sử sinh non	31	
+ Tiền sử LEEP	02	
+ Chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm)	38	
- Không có nguy cơ sinh non	1.107	94,3

1.283 thai phụ trong phân tích ban đầu được theo dõi thai kỳ đến lúc sinh. Trong quá trình theo dõi, loại 109 trường hợp (mất dấu, sinh non do chỉ định y khoa). Mẫu phân tích dưới nhóm còn lại 1.174 trường hợp, được chia nhóm theo tuổi thai lúc sinh gồm 1.078 thai phụ sinh đủ tháng (91,8%) và 96 thai phụ sinh non (8,2%), *hoặc* theo nguy cơ sinh non gồm 67 thai phụ có nguy cơ sinh non (5,7%) và 1.107 thai phụ không có nguy cơ sinh non (94,3%).

Bảng 3.7. Đặc điểm chung của nhóm sinh đủ tháng và nhóm sinh non.

Đặc điểm chung n (%) hoặc X ± SD	Sinh đủ tháng (n =1.078)	Sinh non <37 tuần (n = 96)	p
Đặc điểm người mẹ			
Tuổi (tuổi)	28,84 ± 5,13	29,46 ± 5,19	0,260
BMI (kg/m ²)	19,21 ± 2,20	20,04 ± 0,89	0,352
Tuổi thai lúc siêu âm (tuần)	20,07 ± 2,36	20,95 ± 2,16	<0,001
Số lần có thai	1,79 ± 0,15	1,65 ± 0,21	0,334
Tiền sử sinh non	22 (2,0)	07 (7,3)	0,005
Tiền sử LEEP	02 (0,19)	0	-
Chiều dài CTC lúc siêu âm (mm)	36,17 ± 5,25	29,65 ± 5,90	<0,001
Chiều dài CTC ≤25 mm	15 (1,4)	23 (24,0)	<0,001
Góc CTC lúc siêu âm (độ)	83,18 ± 23,70	112,95 ± 21,38	<0,001
Đặc điểm trẻ sơ sinh			
Tuổi thai lúc sinh (tuần)	38,72 ± 0,86	34,33 ± 2,96	<0,001
Phương thức sinh			
Sinh thường	636 (59,0)	83 (86,4)	<0,001
Mổ lấy thai	442 (41,0)	13 (13,5)	
Cân nặng (gram)	3173,6 ± 286,6	2329,8 ± 578,1	<0,001
Tình trạng trẻ sơ sinh			
Ổn định	1047 (97,1)	44 (45,8)	<0,001
Tử vong	0	7 (7,3)	
Nhập NICU	31 (2,9)	45 (46,9)	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi mẹ, BMI và số lần có thai giữa hai nhóm sinh non và sinh đủ tháng ($p > 0,05$). Tuy nhiên, thai phụ có tiền sử sinh non, chiều dài CTC ≤ 25 mm, và số đo góc CTC lớn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm sinh non so với nhóm sinh đủ tháng ($p < 0,05$).

3.1.2.2. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung của nhóm sinh đủ tháng.

Bảng 3.8. Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai ở nhóm sinh đủ tháng (độ) (n = 1.078).

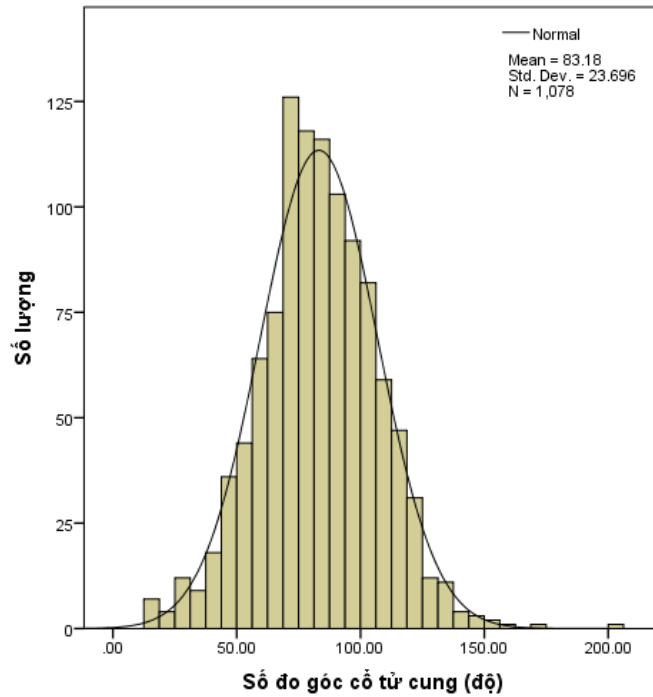
Tuổi thai (tuần)	Số lượng (n)	X ± SD	GTNN - GTLN	p
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	127	74,13 ± 21,72	15,92 - 123,51	<0,001
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	121	79,29 ± 21,98	26,11 - 139,02	
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	160	80,08 ± 26,19	14,39 - 168,81	
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	87	84,90 ± 18,21	39,43 - 137,15	
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	115	81,41 ± 23,34	14,96 - 134,10	
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	143	85,85 ± 21,48	16,44 - 150,00	
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	206	88,30 ± 25,25	22,43 - 203,81	
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	119	89,36 ± 23,66	17,83 - 157,22	

Giá trị trung bình góc CTC của nhóm thai phụ sinh đủ tháng tăng theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 2,0%/ tuần (95% CI: 1,40-2,61). Mối liên quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai có ý nghĩa thống kê (p <0,001).

Bảng 3.9. Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh đủ tháng (n = 1.078).

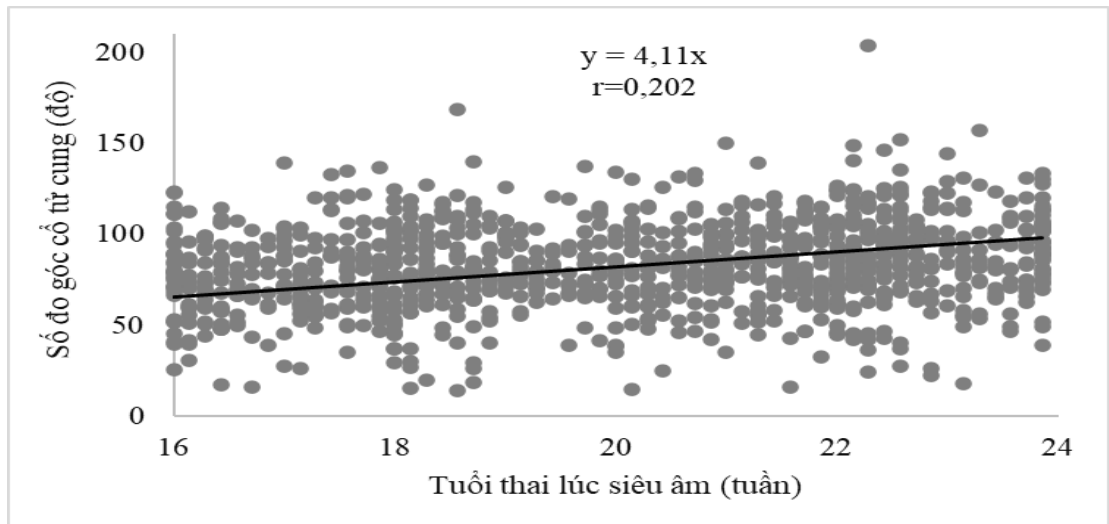
Tuổi thai	Số lượng (n)	Hệ số nhọn	Hệ số lệch
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	127	-0,12	-0,14
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	121	0,45	0,40
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	160	-0,13	0,35
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	87	0,22	0,27
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	115	-0,06	0,14
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	143	-0,25	0,42
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	206	0,27	1,83
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	119	0,05	0,23
Tổng	1.078	0,06	0,72

Khảo sát tính phân phối số đo góc CTC từ tuổi thai 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, ngoại trừ nhóm tuổi thai 22⁺⁰ - 22⁺⁶ có hệ số lệch >1, các nhóm tuổi thai khác và tổng 1.078 mẫu có 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 nhóm sinh đủ tháng tuân theo luật phân phối chuẩn.



Hình 3.4. Biểu đồ phân phối số đo góc cổ tử cung của nhóm sinh đủ tháng.

Số đo trung bình góc CTC ở nhóm sinh đủ tháng là $83,18 \pm 23,70$ độ, nhỏ nhất và lớn nhất tương ứng là $14,39^\circ$ và $203,81^\circ$. Số đo góc CTC của đối tượng nghiên cứu có phân phối chuẩn.



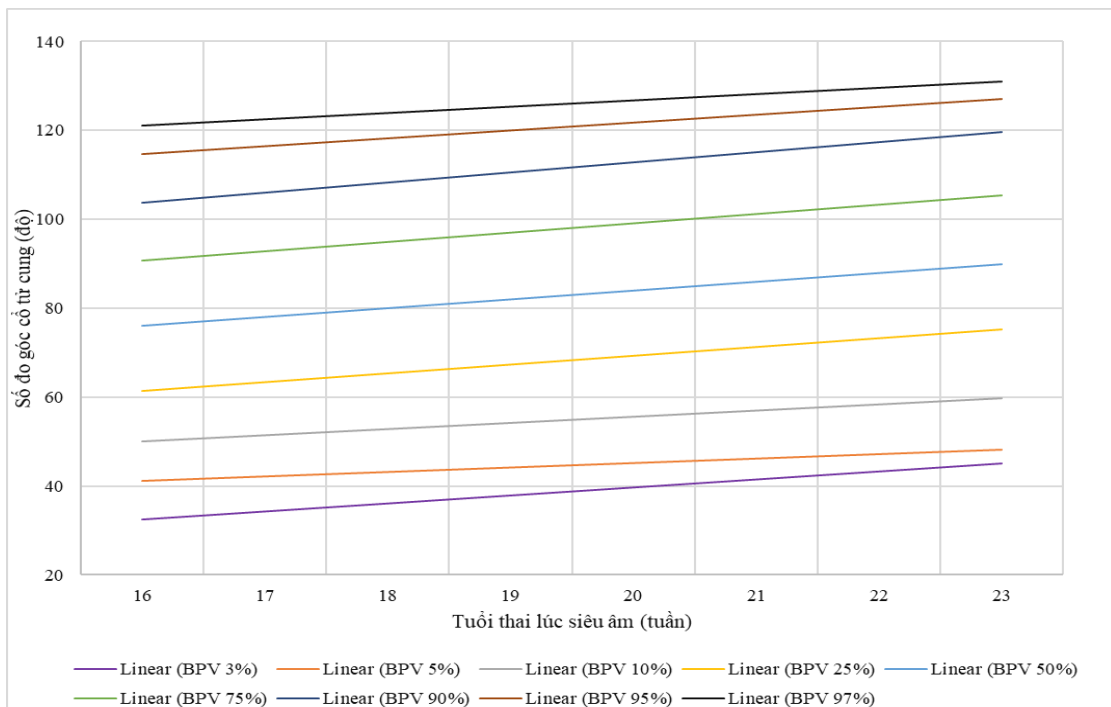
Hình 3.5. Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh đủ tháng.

Số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm có mối tương quan thuận, thấp, có ý nghĩa thống kê, với $r = 0,202$ ($p < 0,001$). Phương trình biểu diễn mối tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai: $y = 4,11x$ (y là số đo góc CTC, x là tuổi thai lúc siêu âm).

Bảng 3.10. Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với đường bách phân vị 3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97 theo tuổi thai ở nhóm sinh đủ tháng (độ) (n = 1.078).

Tuổi thai	Số lượng (n)	Phân bố số đo góc cổ tử cung theo đường bách phân vị								
		3%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97%
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	127	30,12	39,74	47,35	59,28	74,38	89,05	102,75	111,25	114,76
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	121	42,25	48,79	54,89	63,11	80,02	90,81	107,15	121,48	133,66
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	160	25,14	29,57	44,95	65,39	79,73	100,13	112,58	118,76	122,03
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	87	46,18	56,61	65,83	72,71	82,74	97,94	108,01	117,60	122,65
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	115	37,01	41,79	51,63	65,88	82,03	95,77	110,45	126,56	130,99
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	143	43,38	47,98	57,73	73,09	87,00	101,36	111,95	116,61	118,31
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	206	38,05	43,40	59,98	72,07	88,54	103,96	120,72	124,81	133,55
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	119	48,29	49,66	56,64	74,29	89,12	104,58	120,18	130,03	132,21
Tổng	1.078	37,89	44,70	52,79	68,78	82,98	98,97	113,35	121,30	125,91

Từ bảng 3.8 chúng tôi vẽ được biểu đồ BPV số đo góc CTC theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần ở nhóm sinh đủ tháng.



Hình 3.6. Biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai lúc siêu âm.

Số đo góc CTC trong các khoảng BPV ở nhóm sinh đủ tháng có xu hướng tăng dần theo tuổi thai.

3.1.2.3. Xây dựng biểu đồ tứ phân vị số đo góc cổ tử cung của nhóm sinh non

Bảng 3.11. Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai ở nhóm sinh non (độ) (n = 96).

Tuổi thai (tuần)	Số lượng (n)	$\bar{X} \pm SD$	GTNN - GTLN	p
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	4	100,51 ± 10,41	88,55 - 113,81	0,066
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	8	107,98 ± 18,10	88,43 - 140,18	
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	11	98,85 ± 32,21	56,30 - 149,53	
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	4	108,37 ± 4,46	102,82 - 113,16	
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	14	120,71 ± 18,49	95,68 - 162,36	
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	16	119,21 ± 19,42	65,74 - 145,56	
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	21	117,76 ± 22,86	93,47 - 171,11	
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	18	110,34 ± 16,56	74,15 - 149,46	

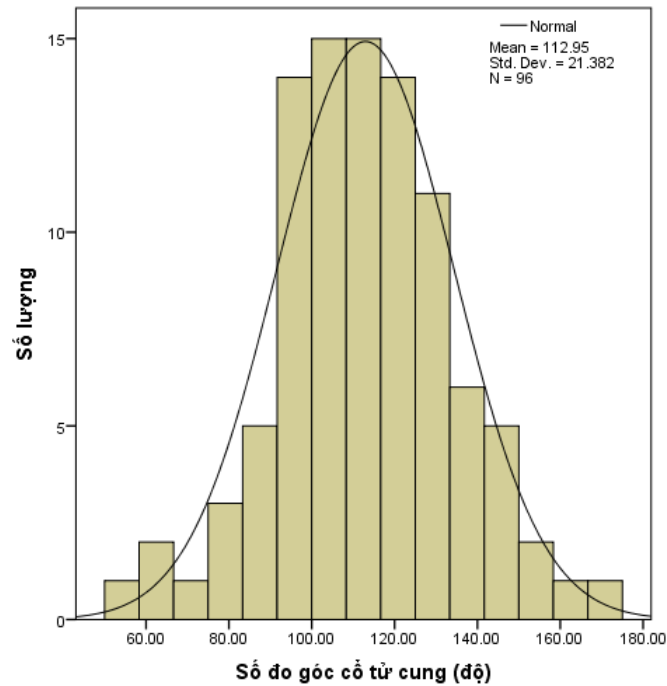
Giá trị trung bình góc CTC ở nhóm sinh non tăng theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 1,91°/ tuần (95% CI: -0,13 - 3,94). Mối liên quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Bảng 3.12. Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh non (n = 96).

Tuổi thai	Số lượng (n)	Hệ số nhọn	Hệ số lệch
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	4	0,37	1,19
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	8	0,86	-0,33
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	11	0,24	-0,17
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	4	-0,41	-0,90
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	14	0,62	0,42
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	16	-1,22	2,86
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	21	0,83	-0,22
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	18	0,15	1,45
Tổng	96	0,02	0,32

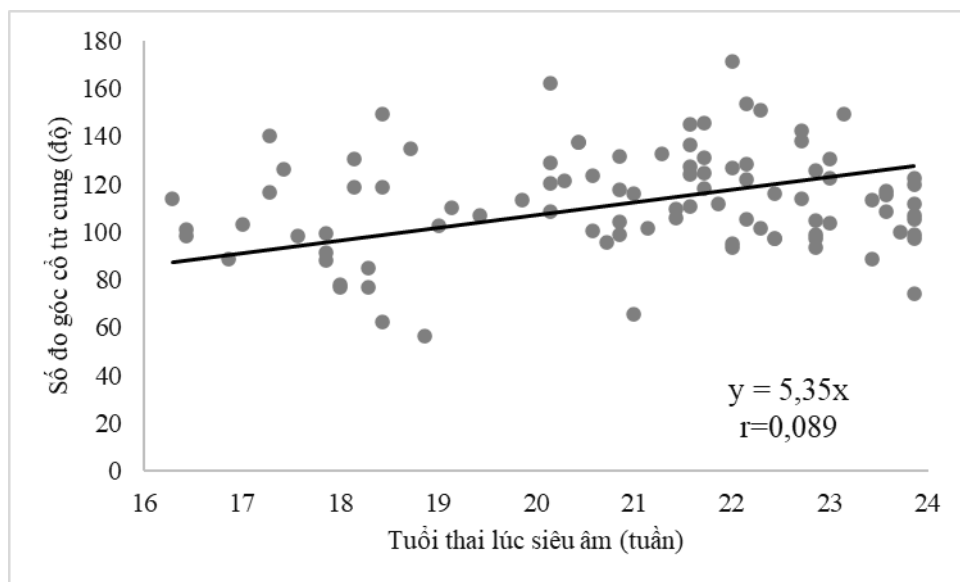
Khảo sát tính phân phối số đo góc CTC từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần cho thấy hệ số lệch của các nhóm tuổi thai 16⁺⁰ - 16⁺⁶, 21⁺⁰ - 21⁺⁶, 23⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần > 1, nhóm tuổi thai 18⁺⁰ - 18⁺⁶ < -1, nên phân phối số đo góc CTC trong các nhóm tuổi thai này không chuẩn.

Số đo góc CTC của nhóm sinh non nói chung có hệ số nhọn và hệ số lệch nằm trong khoảng từ -1 đến +1, tuân theo luật phân phối chuẩn.



Hình 3.7. Biểu đồ phân phối số đo góc tử cung ở nhóm thai phụ sinh non.

Số đo góc CTC trung bình ở nhóm sinh non là $112,95 \pm 21,38$ độ, nhỏ nhất và lớn nhất tương ứng là $56,30^\circ$ và $171,11^\circ$. Số đo góc CTC của đối tượng nghiên cứu có phân phối chuẩn.



Hình 3.8. Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh non.

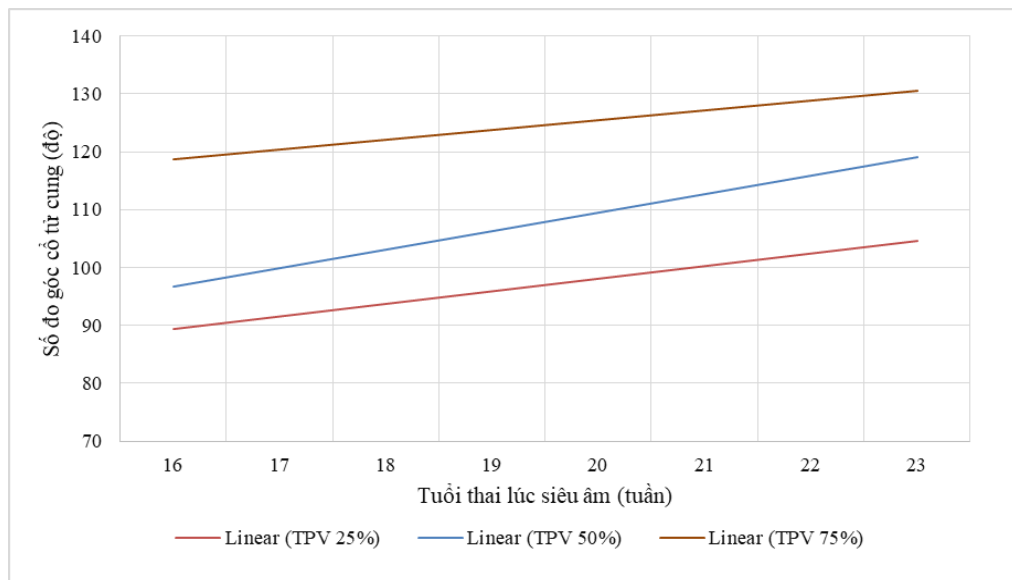
Số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm có mối tương quan thuận, rất thấp, không có ý nghĩa thống kê, với $r = 0,089$ ($p = 0,389$). Phương trình biểu diễn mối

tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai: $y = 5,35x$ (y là số đo góc CTC, x là tuổi thai lúc siêu âm).

Do cỡ mẫu của các nhóm tuổi thai trong nhóm sinh non nhỏ, nên không thiết lập được biểu đồ BPV. Nghiên cứu xác định khoảng tứ phân vị số đo góc CTC theo tuổi thai ở nhóm sinh non.

Bảng 3.13. Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với khoảng tứ phân vị 25, 50,75 theo tuổi thai ở nhóm sinh non (độ) (n = 96).

Tuổi thai	Số lượng (n)	Phân bố số đo góc cổ tử cung theo khoảng tứ phân vị		
		25%	50%	75%
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	4	91,00	99,84	110,69
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	8	93,20	101,35	123,92
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	11	76,76	85,00	130,58
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	4	103,88	108,75	112,48
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	14	103,34	120,74	133,33
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	16	109,95	121,30	132,22
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	21	97,93	113,79	133,16
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	18	99,84	110,03	120,56
Tổng	96	98,98	112,55	126,66



Hình 3.9. Biểu đồ tứ phân vị số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm sinh non.

Số đo góc CTC trong các khoảng tứ phân vị ở nhóm sinh non có xu hướng tăng dần theo tuổi thai.

3.1.2.4. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung của nhóm không có nguy cơ sinh non

Bảng 3.14. Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non (độ) (n = 1.107).

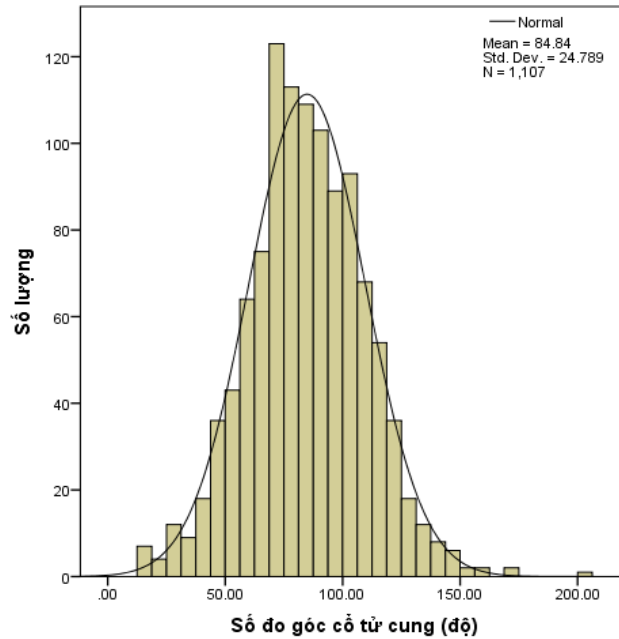
Tuổi thai (tuần)	Số lượng (n)	X ± SD	GTNN - GTLN	p
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	123	74,47 ± 22,19	15,92 - 123,51	<0,001
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	120	79,99 ± 22,84	26,11 - 140,18	
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	160	80,81 ± 27,16	14,39 - 168,81	
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	89	85,48 ± 18,30	39,43 - 137,15	
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	123	84,42 ± 25,42	14,96 - 162,36	
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	154	88,87 ± 23,24	16,44 - 145,56	
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	213	89,60 ± 25,94	22,43 - 203,81	
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	125	91,75 ± 24,50	17,83 - 157,22	

Giá trị trung bình góc CTC ở nhóm không có nguy cơ sinh non tăng theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 2,29%/ tuần (95% CI: 1,67 - 2,91). Mối liên quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Bảng 3.15. Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non.

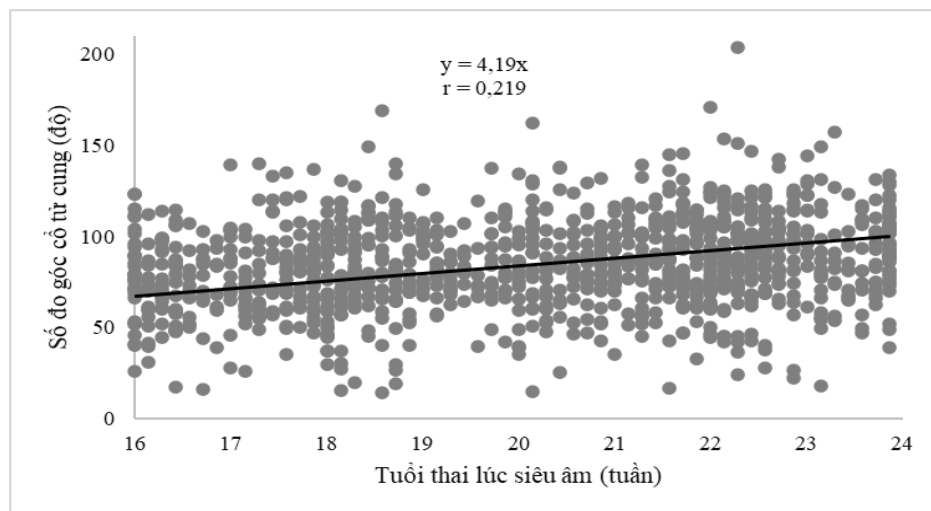
Tuổi thai	Số lượng (n)	Hệ số nhọn	Hệ số lệch
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	123	-0,11	-0,21
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	120	0,48	0,32
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	160	-0,03	0,30
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	89	0,13	0,08
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	123	0,12	0,28
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	154	-0,17	0,06
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	213	0,30	1,72
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	125	-0,03	0,05
Tổng	1.107	0,10	0,57

Khảo sát tính phân phối số đo góc CTC từ tuổi thai 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần cho thấy, ngoại trừ nhóm tuổi thai 22⁺⁰ - 22⁺⁶ có hệ số lệch > 1, các nhóm khác và tổng 1.107 đối tượng đều có hệ số nhọn và hệ số lệch nằm trong khoảng từ -1 đến +1, do vậy số đo góc CTC trong nhóm nguy cơ thấp sinh non tuân theo luật phân phối chuẩn.



Hình 3.10. Biểu đồ phân phối số đo góc cổ tử cung ở nhóm nguy cơ thấp sinh non.

Số đo góc CTC trung bình ở nhóm không có nguy cơ sinh non là $84,84^\circ \pm 24,79^\circ$, nhỏ nhất, lớn nhất tương ứng là $14,39^\circ$ và $203,81^\circ$. Số đo góc CTC của đối tượng nghiên cứu có phân phối chuẩn.



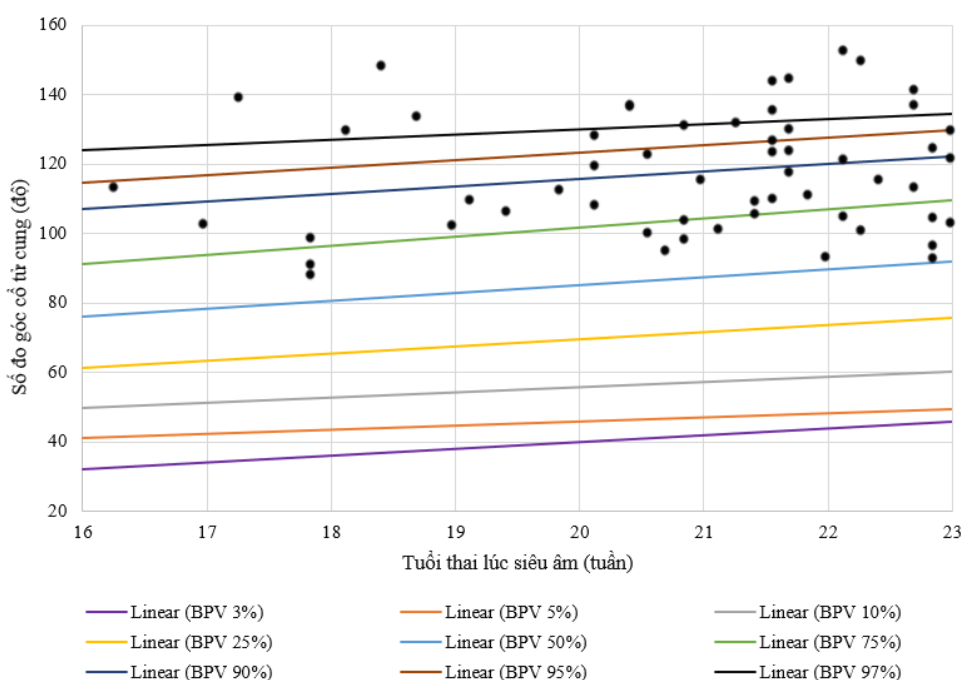
Hình 3.11. Mối tương quan giữa số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non.

Số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm có mối tương quan thuận, thấp, có ý nghĩa thống kê, với $r = 0,219$ ($p < 0,001$). Phương trình biểu diễn mối tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai: $y = 4,19x$ (y là số đo góc CTC, x là tuổi thai lúc siêu âm).

Bảng 3.16. Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với đường bách phân vị 3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97 theo tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non (độ) (n = 1.107).

Tuổi thai	Số lượng (n)	Phân bố số đo góc cổ tử cung theo đường bách phân vị								
		3%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97%
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	123	29,48	39,68	46,48	59,28	74,38	89,20	105,08	112,07	114,84
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	120	41,93	48,76	54,89	62,78	80,08	92,24	112,68	121,88	135,64
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	160	25,14	29,57	44,95	65,39	79,73	100,45	113,49	118,99	131,27
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	89	46,58	56,76	65,99	72,81	83,83	99,96	110,15	114,24	121,31
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	123	37,79	43,12	52,21	67,00	84,34	101,29	115,52	130,35	135,08
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	154	44,10	50,44	58,04	73,92	88,01	106,23	116,52	125,41	133,96
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	213	36,69	44,10	60,62	72,45	89,36	105,08	121,51	125,33	140,65
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	125	48,65	50,39	57,58	74,74	91,56	108,63	122,89	131,00	135,99
Tổng	1.107	38,76	44,88	53,29	69,36	84,48	101,60	115,30	124,17	131,19

Từ bảng 3.16 chúng tôi vẽ được biểu đồ BPV số đo góc CTC theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần ở nhóm không có nguy cơ sinh non.



Hình 3.12. Biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm không có nguy cơ sinh non.

100% các trường hợp sinh non (điểm) nằm trên đường BPV 50%, trong đó, phần lớn các trường hợp sinh non nằm trên đường BPV 75% (56/67 trường hợp, 83,6%).

Bảng 3.17. Giá trị dự báo sinh non <37 tuần ở điểm cắt góc cổ tử cung ở bách phân vị 50 và 75 của nhóm không có nguy cơ sinh non.

Giá trị	Bách phân vị 50	Bách phân vị 75
RR (95% CI)	-	15,3 (8,1 - 28,7)
p	<0,001	<0,001
Se (95% CI) (%)	100 (93,2 - 100)	83,6 (72,1 - 91,1)
Sp (95% CI) (%)	53,2 (50,0 - 56,2)	78,8 (76,1 - 81,2)
PPV (%)	12,1	20,6
NPV (%)	100	98,7
LR+	2,14	3,9
LR-	0	0,2
ACC (%)	56,0	79,0

Điểm cắt góc CTC ở tuổi thai 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần trên BPV 50 có độ nhạy, độ đặc hiệu dự báo sinh non lần lượt là 100% và 53,2%, độ chính xác của sàng lọc đạt 56%.

Thai phụ có số đo góc CTC từ BPV 75 trở lên có nguy cơ sinh non tăng gấp 15,3 lần thai phụ có số đo góc CTC dưới BPV 75. Độ nhạy và độ đặc hiệu của số đo góc CTC với mốc BPV 75 trong dự báo sinh non lần lượt là 83,6% và 78,8%, độ chính xác của sàng lọc đạt 79,0%.

3.1.2.5. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung của nhóm có nguy cơ sinh non

Bảng 3.18. Giá trị trung bình góc cổ tử cung tương ứng với tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non (độ) (n = 67).

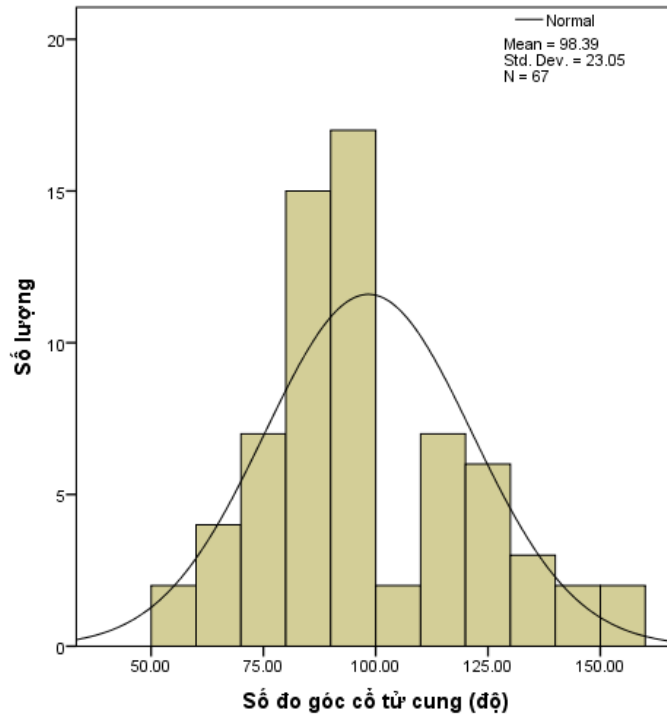
Tuổi thai (tuần)	Số lượng (n)	X ± SD	GTNN - GTLN	p
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	8	82,17 ± 16,65	50,39 - 101,32	0,012
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	9	95,39 ± 17,21	70,85 - 126,40	
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	11	88,20 ± 22,85	56,30 - 124,38	
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	2	105,63 ± 21,41	90,49 - 120,77	
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	6	11,23 ± 23,84	77,90 - 133,65	
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	5	99,51 ± 31,28	65,74 - 150,00	
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	14	114,62 ± 24,37	80,03 - 152,31	
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	12	95,90 ± 16,45	68,99 - 119,94	

Giá trị trung bình góc CTC của nhóm có nguy cơ sinh non tăng theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 2,82°/ tuần (95% CI: 0,65-4,99 độ). Mọi liên quan giữa góc CTC và tuổi thai có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.19. Hệ số lệch và hệ số nhọn tương ứng với góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non (n = 67).

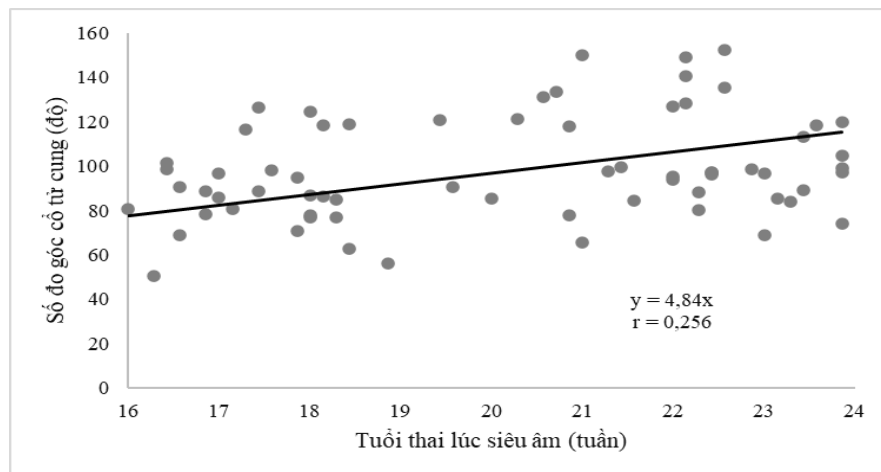
Tuổi thai	Số lượng (n)	Hệ số nhọn	Hệ số lệch
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	8	-0,92	0,72
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	9	0,63	0,14
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	11	0,52	-0,84
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	2	-	-
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	6	-0,75	-1,65
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	5	1,19	2,26
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	14	0,43	-1,49
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	12	-0,04	-0,86
Chung	67	0,46	-0,24

Hệ số lệch của nhóm tuổi thai 20⁺⁰ - 22⁺⁶ tuần nằm trong khoảng -1 đến +1, nên phân phối số đo góc CTC trong nhóm tuổi thai này là không chuẩn; trong các nhóm tuổi thai còn lại, nhóm tuổi thai 19⁺⁰ - 19⁺⁶ tuần có 02 thai phụ, các nhóm khác có 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 này tuân theo luật phân phối chuẩn.



Hình 3.13. Biểu đồ phân phối số đo góc tử cung của nhóm có nguy cơ sinh non.

Số đo trung bình của góc CTC ở nhóm có nguy cơ sinh non là $98,39 \pm 23,05^\circ$, nhỏ nhất, lớn nhất tương ứng là $50,39^\circ$ và $152,31^\circ$. Số đo góc CTC của đối tượng nghiên cứu có phân phối chuẩn.



Hình 3.14. Mối tương quan giữa góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non.

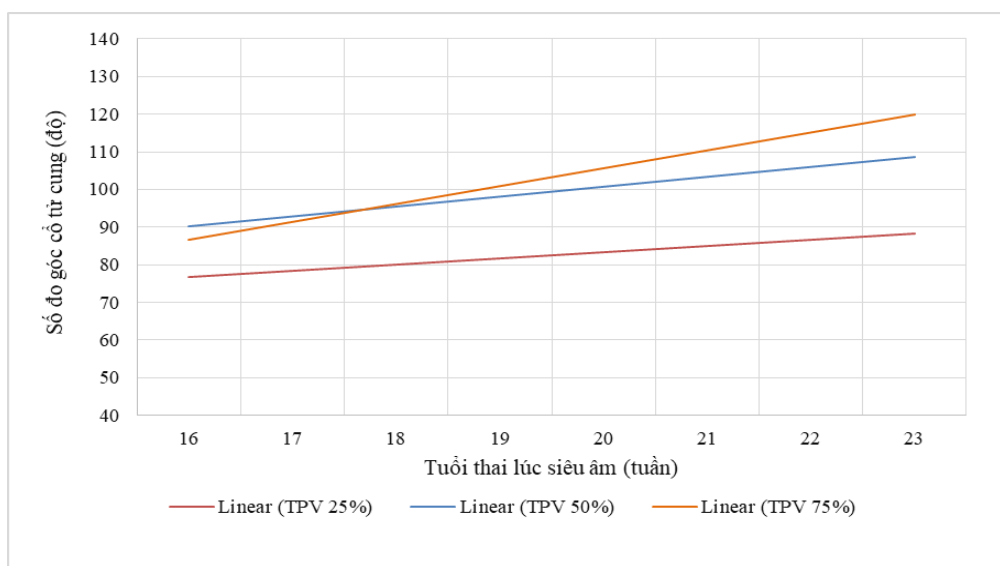
Số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm có mối tương quan thuận, thấp, có ý nghĩa thống kê, với $r = 0,265$ ($p < 0,001$). Phương trình biểu diễn mối tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai: $y = 4,84x$ (y là số đo góc CTC, x là tuổi thai lúc siêu âm).

Do cỡ mẫu của các nhóm tuổi thai trong nhóm có nguy cơ sinh non nhỏ, nên không thiết lập được biểu đồ BPV. Nghiên cứu xác định khoảng tứ phân vị của góc CTC của các nhóm tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non.

Bảng 3.20. Giá trị góc cổ tử cung tương ứng với khoảng tứ phân vị 25, 50,75 theo tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non (độ) (n = 67).

Tuổi thai (tuần)	Số lượng (n)	Phân bố số đo góc cổ tử cung theo khoảng tứ phân vị		
		25%	50%	75%
16 ⁺⁰ - 16 ⁺⁶	8	71,32	84,68	96,41
17 ⁺⁰ - 17 ⁺⁶	9	83,35	94,63	107,29
18 ⁺⁰ - 18 ⁺⁶	11	76,76	85,00	118,64
19 ⁺⁰ - 19 ⁺⁶	2	90,49	105,63	-
20 ⁺⁰ - 20 ⁺⁶	6	83,41	119,60	131,96
21 ⁺⁰ - 21 ⁺⁶	5	75,19	97,74	124,84
22 ⁺⁰ - 22 ⁺⁶	14	94,78	97,93	136,71
23 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	12	84,33	96,97	111,14
Tổng	67	83,93	96,11	118,64

Từ bảng 3.18 chúng tôi vẽ được biểu đồ BPV về số đo góc CTC theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần ở nhóm có nguy cơ sinh non.



Hình 3.15. Biểu đồ tứ phân vị số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai ở nhóm có nguy cơ sinh non.

Số đo góc CTC trong các khoảng tứ phân vị ở nhóm có nguy cơ sinh non có xu hướng tăng dần theo tuổi thai.

3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU CHỈNH GÓC CỔ TỬ CUNG BẰNG VÒNG NÂNG TRONG DỰ PHÒNG SINH NON Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI CÓ CHIỀU DÀI CỔ TỬ CUNG NGẮN

3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.21. Tóm tắt kết quả nghiên cứu.

Kết quả theo dõi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mẫu tham gia nghiên cứu	296	100,0
Loại khỏi nghiên cứu:	51	17,2
- Tiền sử sinh non	21	
- Tiền sử LEEP	2	
- Khâu vòng CTC	28	
Theo dõi đến lúc sinh, loại khỏi nghiên cứu:	20	6,8
- Mất dấu	15	
- Sinh non do chỉ định y khoa	5	
Mẫu phân tích:	225	76,0
- Nhóm mẹ điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng	102	
+ Sinh đủ tháng	89	
+ Sinh non	13	
- Nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần	123	
+ Sinh đủ tháng	104	
+ Sinh non	19	

Trong thời gian thu thập mẫu, trong số 2.982 thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần đến khám và siêu âm quý hai, có tổng số 296 thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25 mm tham gia nghiên cứu.

Trong quá trình theo dõi thai kỳ đến lúc sinh, 71 trường hợp thuộc tiêu chuẩn loại của nghiên cứu (24%), mẫu phân tích còn 225 trường hợp (76%).

Bảng 3.22. Đặc điểm chung của người mẹ ở hai nhóm nghiên cứu (n = 225).

Đặc điểm chung n% hoặc X ± SD	Progesterone (n = 123)	Progesterone + vòng nâng (n = 102)	p
Tuổi mẹ (tuổi)	27,54 ± 5,40	28,16 ± 5,54	0,40
BMI (kg/m ²)	23,97 ± 2,76	23,45 ± 2,40	0,14
Tiền sử sản khoa			
Con so	67 (54,5)	54 (52,9)	0,82
Con rạ	56 (45,5)	48 (47,1)	
Phương pháp có thai			
Tự nhiên	120 (97,6)	95 (93,1)	0,19*
Hỗ trợ sinh sản	3 (2,4)	7 (6,9)	
Tuổi thai tại thời điểm T0 (tuần)	20,49 ± 2,35	20,90 ± 2,30	0,19

*Fisher's exact test

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi mẹ, BMI, tuổi thai lúc siêu âm (thời điểm T0) giữa hai nhóm nghiên cứu (p >0,05).

Bảng 3.23. Đặc điểm cổ tử cung trên siêu âm tại thời điểm T0 ở hai nhóm nghiên cứu (n = 225).

Đặc điểm cổ tử cung	Progesterone (n = 123)	Progesterone + vòng nâng (n = 102)	p	
Chiều dài CTC thời điểm T0 (mm)	23,77 ± 2,88	22,86 ± 2,92	0,02	
Chiều dài CTC thời điểm T0 (mm)	15 - 25	119 (96,7)	98 (96,1)	0,71*
	10 - <15	3 (2,5)	4 (3,9)	
	<10	-	-	
Hình thái lỗ trong CTC thời điểm T0	Đóng	79 (64,2)	71 (69,6)	0,78
	Chữ U	13 (10,6)	8 (7,8)	
	Chữ Y	17 (13,8)	11 (10,8)	
	Chữ V	14 (11,4)	12 (11,8)	
Số đo góc CTC thời điểm T0 (độ)	88,78 ± 21,49	111,12 ± 17,51	<0,001	

*Fisher's exact test

Chiều dài CTC tại thời điểm T0 ở nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mẹ điều trị kết hợp (p <0,05). Phần lớn các thai phụ trong nghiên cứu có chiều dài CTC từ 15-25 mm (217 thai phụ, 96,4%), không trường hợp nào có chiều dài CTC <10 mm.

Số đo góc CTC tại thời điểm T0 ở nhóm mẹ điều trị kết hợp là $111,12 \pm 17,51$ độ, lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần là $88,78 \pm 21,49$ độ ($p < 0,001$).

Bảng 3.24. Sự thay đổi số đo góc cổ tử cung ở hai nhóm nghiên cứu ($n = 131$).

Thời điểm can thiệp	T0 (độ)	T1 (độ)	Chênh T1 – T0 (độ)	p
Progesterone (n = 61)	$89,92 \pm 23,36$	$101,03 \pm 24,37$	+ 11,11	0,001
Progesterone + vòng nâng (n = 70)	$112,35 \pm 17,80$	$100,85 \pm 16,10$	- 11,50	<0,001

Ở nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần, số đo góc CTC ở thời điểm T1 ($101,03 \pm 24,37$ độ) tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($89,92 \pm 23,36$ độ), với $p < 0,05$.

Ở nhóm mẹ điều trị progesterone kết hợp vòng nâng, số đo góc CTC ở thời điểm T1 ($100,85 \pm 16,10$ độ) giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($112,35 \pm 17,80$ độ), với $p < 0,05$.

Bảng 3.25. Sự thay đổi chiều dài cổ tử cung ở hai nhóm nghiên cứu ($n = 130$).

Thời điểm can thiệp	T0 (mm)	T1 (mm)	Chênh T1 – T0 (mm)	p
Progesterone (n = 60)	$23,50 \pm 3,48$	$24,32 \pm 4,78$	+ 0,82	0,05
Progesterone + vòng nâng (n = 70)	$22,78 \pm 3,12$	$22,90 \pm 4,94$	+ 0,12	0,80

Ở nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần, chiều dài CTC ở thời điểm T1 ($24,32 \pm 4,78$ mm) tăng không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($23,50 \pm 3,48$ mm), với $p > 0,05$.

Ở nhóm mẹ điều trị progesterone kết hợp vòng nâng, chiều dài CTC ở thời điểm T1 ($22,90 \pm 4,94$ mm) tăng không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($22,78 \pm 3,12$ mm), với $p > 0,05$.

3.2.2. Hiệu quả dự phòng sinh non ở hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.26. Kết quả thai kỳ ở hai nhóm nghiên cứu (n = 225).

Kết cục	Sinh non <37 tuần				Sinh non <34 tuần			
	Có n (%)	Không n (%)	OR (95% CI)	p	Có n (%)	Không n (%)	OR (95% CI)	p
Progesterone + vòng nâng	13 (12,7)	89 (87,3)	0,80 (0,37-1,71)	0,56	5 (4,9)	97 (95,1)	0,65 (0,21-2,01)	0,46
Progesterone	19 (15,4)	104 (84,6)			9 (7,3)	114 (92,7)		

Tỷ lệ sinh non <37 tuần ở nhóm mẹ điều trị kết hợp là 12,7% và ở nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần là 15,4%. Tỷ lệ sinh non <34 tuần ở nhóm mẹ điều trị kết hợp là 4,9% và ở nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần là 7,3%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sinh non <37 tuần và <34 tuần giữa hai nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

Bảng 3.27. Kết quả thai kỳ của người mẹ ở hai nhóm nghiên cứu (n = 225).

Kết quả thai kỳ		Progesterone (n = 123)	Progesterone + vòng nâng (n = 102)	p
Điều trị dọa sinh non		21 (17,1)	22 (21,6)	0,39
Thời gian điều trị dọa sinh non (ngày)		12,05 ± 7,98	12,59 ± 10,62	0,84**
Vỡ ối non		17 (16,0)	12 (11,8)	0,37
Phương pháp sinh	Sinh thường	79 (64,2)	66 (64,7)	0,94
	Mổ lấy thai	44 (35,8)	36 (35,3)	
Biến chứng cuộc sinh (băng huyết sau sinh, truyền máu, cắt tử cung)		1 (0,8)	2 (2,0)	0,59*

**Mann-Whitney U Test

*Fisher's exact test

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả thai kỳ của người mẹ ở hai nhóm nghiên cứu (p >0,05).

Bảng 3.28. Kết quả sơ sinh ở hai nhóm nghiên cứu (n = 225).

Kết quả sơ sinh		Progesterone (n = 123)	Progesterone + vòng nâng (n = 102)	p
Tuổi thai lúc chuyển dạ (tuần)		37,74 ± 2,04	37,86 ± 1,62	0,65
Cân nặng lúc sinh (gram)	<1500	2 (1,6%)	2 (2,0%)	0,63*
	1500 - 2499	19 (15,4%)	17 (16,7%)	
	2500 - 3999	100 (81,3%)	83 (81,4%)	
	≥4000	2 (1,6%)	0 (0%)	
	X ± SD	2886,59 ± 523,19	2845,59 ± 504,49	0,55
Điểm Apgar	≥7 điểm	121 (98,4%)	102 (100%)	0,50*
	<7 điểm	2 (1,6%)	0	
Kết quả sơ sinh - Ổn định - Tử vong - Nhập NICU		6 (4,9%)	5 (4,9%)	1,00*

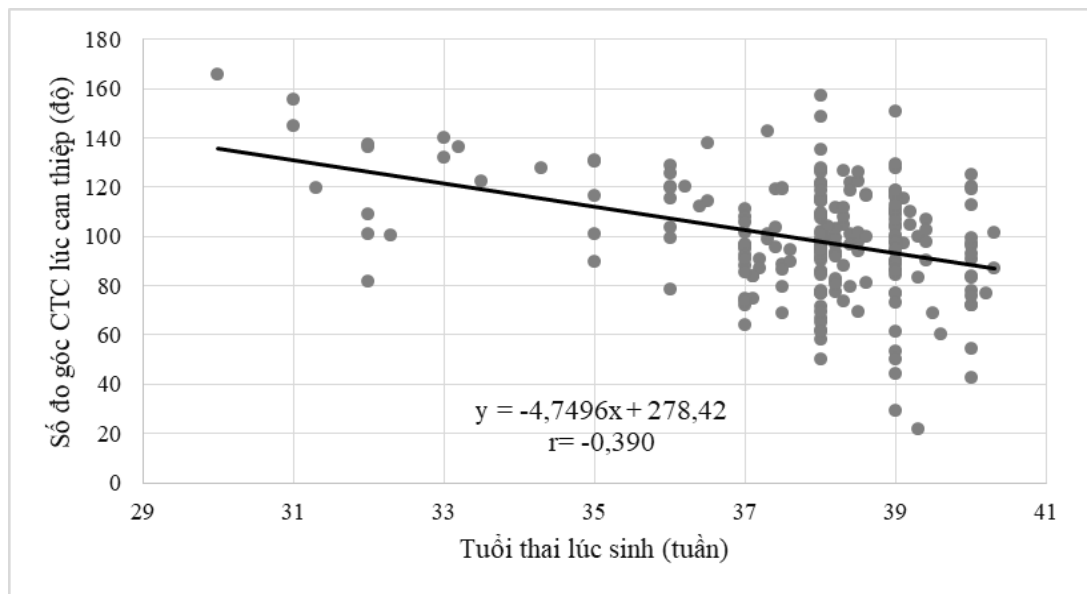
*Fisher's exact test

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả sơ sinh ở hai nhóm nghiên cứu (p >0,05).

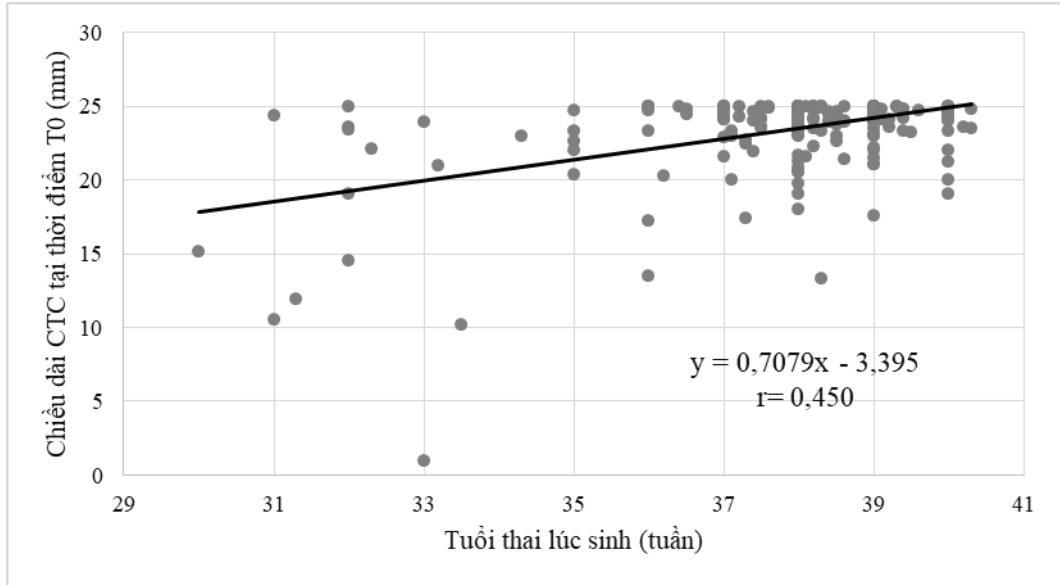
Bảng 3.29. Tác dụng phụ về phía mẹ ở hai nhóm nghiên cứu (n = 225).

Tác dụng phụ	Progesterone (n = 123)	Progesterone + vòng nâng (n = 102)	p
Tăng tiết dịch âm đạo	22 (17,9%)	76 (74,5%)	<0.001
Viêm âm đạo	0	0	-
Đau	0	4 (3,9%)	-
Phải tháo vòng nâng	-	1 (1,0)	-
Ra máu âm đạo	0	0	-
Khác	0	0	-

Tăng tiết dịch âm đạo gặp ở đa số các trường hợp trong nhóm mẹ điều trị kết hợp (74,5%), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần (17,9%) ($p < 0,001$).

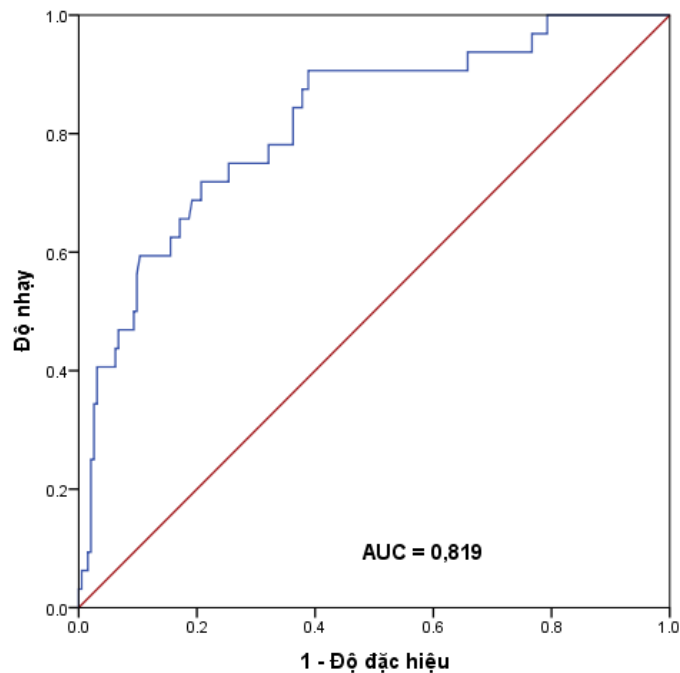
**Hình 3.16.** Mối tương quan giữa tuổi thai lúc sinh với số đo góc cổ tử cung tại thời điểm T0.

Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa tuổi thai lúc sinh và góc CTC tại thời điểm T0, với $r = -0,39$, $p < 0,05$.



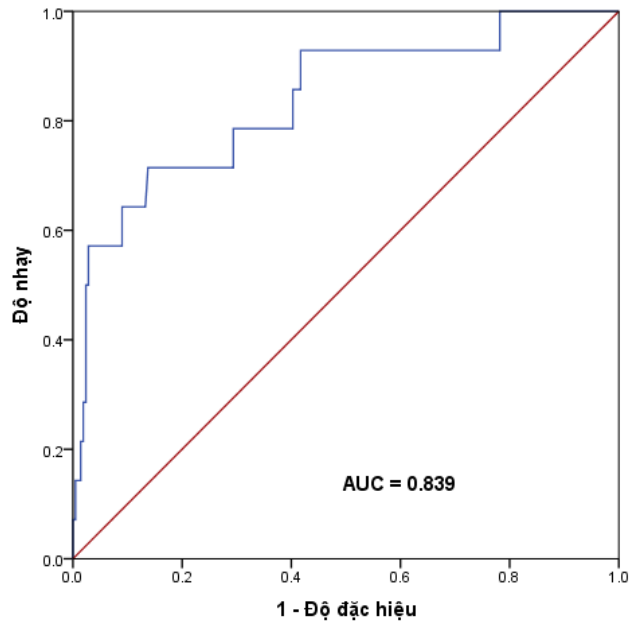
Hình 3.17. Mối tương quan giữa tuổi thai lúc sinh với số đo chiều dài cổ tử cung tại thời điểm T0.

Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa tuổi thai lúc sinh và chiều dài CTC tại thời điểm T0, với $r = 0,45$, $p < 0,05$.



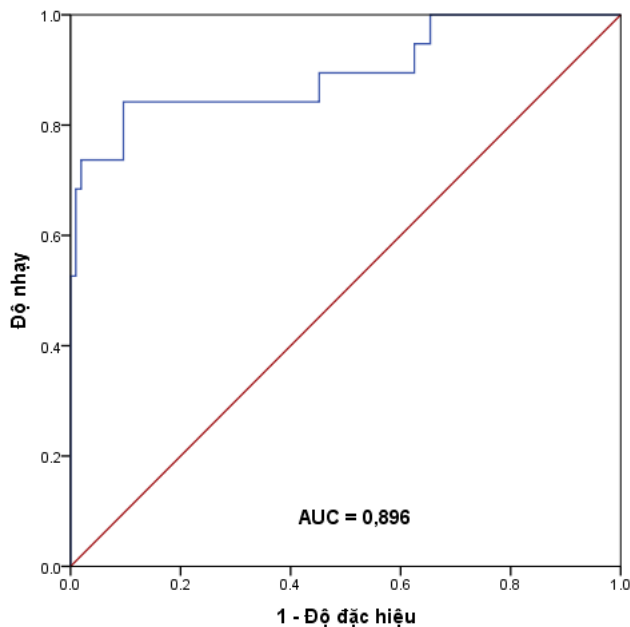
Hình 3.18. Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <37 tuần

Giá trị dự báo sinh non <37 tuần của góc CTC ở mức tốt (AUC = 0,819).



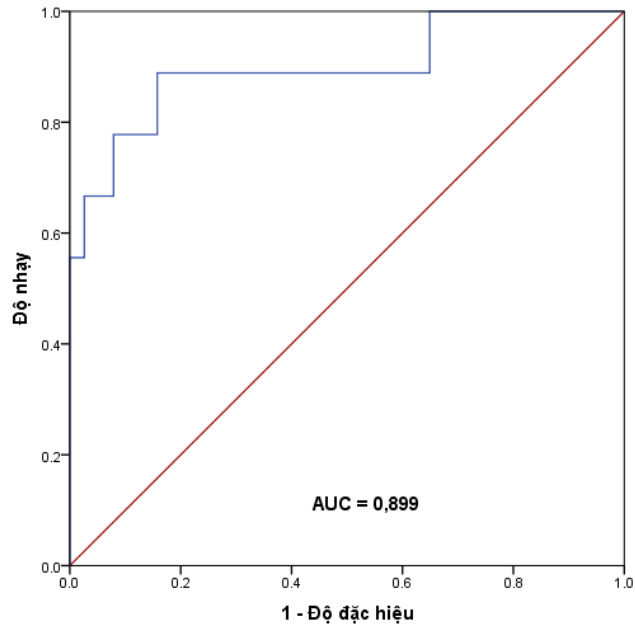
Hình 3.19. Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <34 tuần.

Giá trị dự báo sinh non <34 tuần của góc CTC ở mức tốt (AUC = 0,839).



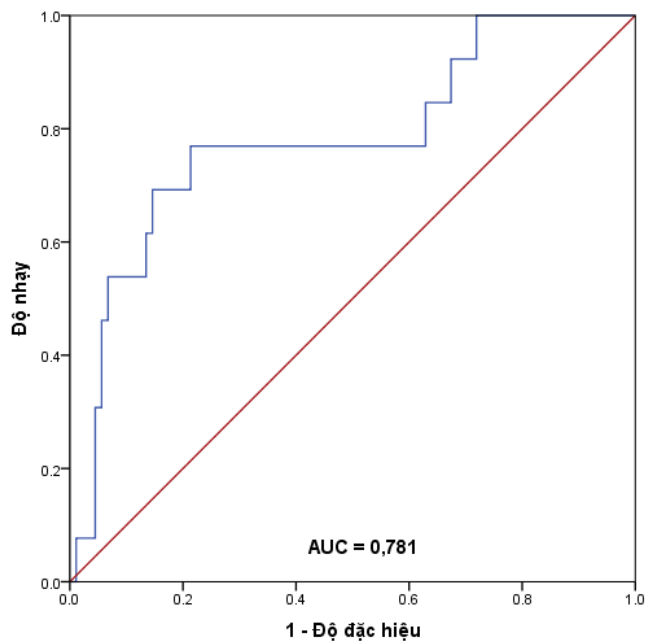
Hình 3.20. Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <37 tuần ở nhóm mẹ điều trị dự phòng progesterone đơn thuần.

Giá trị dự báo sinh non <37 tuần của góc CTC ở mức tốt (AUC = 0,896).



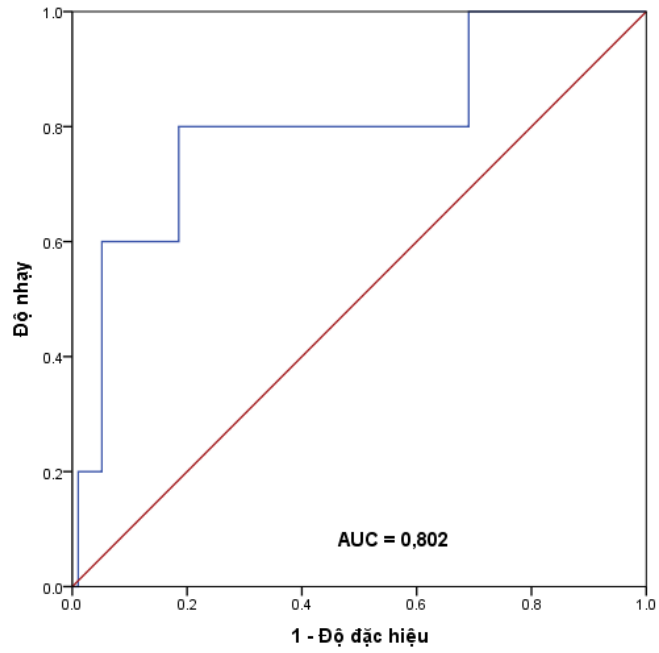
Hình 3.21. Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <34 tuần ở nhóm mẹ điều trị dự phòng progesterone đơn thuần.

Giá trị dự báo sinh non <34 tuần của góc CTC ở mức tốt (AUC = 0,899).



Hình 3.22. Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <37 tuần ở nhóm mẹ điều trị dự phòng kết hợp.

Giá trị dự báo sinh non <37 tuần của góc CTC ở mức khá (AUC = 0,781).



Hình 3.23. Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của góc cổ tử cung trong dự báo sinh non <34 tuần ở nhóm mẹ điều trị dự phòng kết hợp.

Giá trị dự báo sinh non <34 tuần của góc CTC ở mức tốt (AUC = 0,802).

3.2.3. Kết quả thai kỳ ở nhóm thai phụ có có số đo góc cổ tử cung $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$ ở hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.30. Kết quả thai kỳ ở nhóm thai phụ có có số đo góc cổ tử cung $\geq 95^\circ$ ở hai nhóm nghiên cứu (n = 130).

Kết cục	Sinh non <37 tuần				Sinh non <34 tuần			
	Có n (%)	Không n (%)	OR (95% CI)	P	Có n (%)	Không n (%)	OR (95% CI)	P
Progesterone + vòng nâng CTC	13 (15,5)	71 (84,5)	0,34 (0,15-0,80)	0,01	5 (6,0)	79 (94,0)	0,30 (0,09-0,98)	0,048
Progesterone	16 (34,8)	30 (65,2)			8 (17,4)	38 (82,6)		

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phương pháp điều trị dự phòng và sinh non <37 tuần, khả năng sinh non <37 tuần ở nhóm mẹ điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng giảm so với nhóm mẹ chỉ điều trị progesterone đơn thuần, với OR (95% CI) là 0,34 (0,15-0,80).

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phương pháp điều trị dự phòng và sinh non <34 tuần, khả năng sinh non <34 tuần ở nhóm mẹ điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng giảm so với nhóm mẹ chỉ điều trị progesterone đơn thuần, với OR (95% CI) là 0,30 (0,09-0,98).

Bảng 3.31. Kết quả thai kỳ ở nhóm thai phụ có số đo góc cổ tử cung $\geq 105^\circ$ ở hai nhóm nghiên cứu (n = 81).

Kết cục	Sinh non <37 tuần				Sinh non <34 tuần			
	Có	Không	OR	p	Có	Không	OR	p
Can thiệp	n (%)	n (%)	(95% CI)		n (%)	n (%)	(95% CI)	
Progesterone + vòng nâng CTC	10 (15,4)	55 (84,6)	0,03	<0,001	4 (6,2)	61 (93,8)	0,08	0,001
Progesterone	14 (87,5)	2 (12,5)	(0,01-0,13)		7 (43,8)	9 (56,2)	(0,02-0,35)	

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nhóm mẹ điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng với tỷ lệ sinh non <37 tuần thấp hơn, với OR (95% CI) là 0,03 (0,01-0,13).

Bên cạnh đó, nhóm mẹ điều trị kết hợp cũng có tỷ lệ sinh non <34 tuần thấp hơn so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần, với OR (95% CI) là 0,08 (0,02-0,35).

Bảng 3.32. Mô hình hồi quy đa biến về mối liên quan giữa chiều dài cổ tử cung, góc cổ tử cung tại thời điểm T0 và sinh non <37 tuần (n = 225)*.

Điều trị dự phòng		Beta	OR	95% CI	p
Progesterone + vòng nâng (n = 102)	Chiều dài CTC	-0,20	0,82	0,64-1,05	0,12
	Góc CTC	0,05	1,05	1,00-1,11	0,05
	Tuổi mẹ	0,10	1,11	0,94-1,30	0,22
	Tuổi thai lúc can thiệp	-0,27	0,76	0,52-1,12	0,17
	Hình thái lỗ trong CTC	0,36	1,43	0,72-2,84	0,31
	Điều trị dọa sinh non	-2,27	0,10	0,02-0,50	0,005
	Tiền sử mổ lấy thai	0,10	1,10	0,31-3,87	0,88
Progesterone (n = 123)	Chiều dài CTC	-0,57	0,57	0,32-1,01	0,05
	Góc CTC	0,18	1,19	1,07-1,33	0,001
	Tuổi mẹ	0,23	1,26	1,05-1,51	0,02
	Tuổi thai lúc can thiệp	-0,27	0,77	0,50-1,18	0,23
	Hình thái lỗ trong CTC	-0,21	0,81	0,37-1,76	0,59
	Điều trị dọa sinh non	-2,48	0,08	0,01-0,76	0,03
	Tiền sử mổ lấy thai	-0,61	0,54	0,08-3,81	0,54

* Mô hình được hiệu chỉnh bởi chiều dài CTC, góc CTC, tuổi mẹ, tuổi thai lúc siêu âm, hình thái lỗ trong CTC, điều trị dọa sinh non và tiền sử mổ lấy thai.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa góc CTC lúc can thiệp và sinh non <37 tuần ở nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần với OR (95% CI) = 1,19 (1,07-1,33).

Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa chiều dài CTC, góc CTC ở nhóm mẹ điều trị kết hợp với sinh non <37 tuần (p >0,05).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. XÂY DỰNG BIỂU ĐỒ BÁCH PHÂN VỊ SỐ ĐO GÓC CỔ TỬ CUNG Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI TỪ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ TUẦN

4.1.1. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần

4.1.1.1. Bàn luận về đối tượng nghiên cứu

Các nghiên cứu về góc CTC đã được các tác giả trên thế giới thực hiện từ năm 2013 [33]. Sau đó, đã có nhiều nghiên cứu chứng tỏ góc CTC là một thông số siêu âm tiềm năng dự báo sinh non [66], [76]. Tuy nhiên, cho đến hiện nay chưa có nghiên cứu nào xây dựng biểu đồ BPV số đo góc CTC theo tuổi thai trên nhóm thai phụ đơn thai không chọn lọc, trừ nghiên cứu về sự phân bố số đo góc CTC ở thai phụ đơn thai không có nguy cơ sinh non [137]. Đặc biệt biểu đồ BPV về các chỉ số của mẹ hay của thai nói chung, trong đó có số đo góc CTC, còn phụ thuộc vào đặc điểm riêng của từng chủng tộc dân số, có thể bình thường với chủng tộc này nhưng lại bất thường với chủng tộc khác. Do đó việc xây dựng hằng số sinh lý giúp thiết lập biểu đồ BPV số đo góc CTC ở từng chủng tộc khác nhau là vô cùng quan trọng và có ý nghĩa trong thực tế lâm sàng.

Đối tượng nghiên cứu được lựa chọn theo đúng tiêu chuẩn đặt ra ở phần đối tượng và phương pháp nghiên cứu, giúp làm giảm sai số nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, những trường hợp sau đây không đưa vào nghiên cứu để xây dựng biểu đồ BPV số đo góc CTC theo tuổi thai, bao gồm: thai phụ đã được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone, khâu vòng CTC, hay đặt vòng nâng CTC; những trường hợp thai phụ có tư thế tử cung ngả sau do chưa có đồng thuận đo góc CTC trong những trường hợp này; thai phụ có u xơ tử cung, tử cung dị dạng, có thể dẫn đến những thay đổi về cấu trúc giải phẫu của tử cung, từ đó có thể làm thay đổi số đo góc CTC.

Trong mẫu nghiên cứu, có 14 thai phụ có bệnh lý nội khoa trước khi có thai (tăng huyết áp mạn tính, đái tháo đường, bệnh lý tuyến giáp, bệnh tự miễn). Bên cạnh đó, ngoài những thai phụ nguy cơ thấp sinh non chiếm phần lớn các trường

hợp, trong nghiên cứu có 67 thai phụ có nguy cơ sinh non (31 thai phụ có tiền sử sinh non, trong đó đồng thời có 04 trường hợp có chiều dài CTC ngắn, 02 thai phụ có tiền sử LEEP, và 38 thai phụ có chiều dài CTC ngắn). Điều này đảm bảo tính đa dạng của mẫu nghiên cứu, do đó, đảm bảo tính đại diện cho quần thể nghiên cứu để thiết lập biểu đồ BPV số đo góc CTC theo tuổi thai mà nghiên cứu hướng tới.

4.1.1.2. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần

Nghiên cứu chúng tôi thực hiện trên 1.283 thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần nhận thấy giá trị trung bình góc CTC tăng có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai trong khoảng tuổi thai này, tăng trung bình 2,25°/ tuần (95% CI: 1,66-2,85, p <0,001) (Bảng 3.3).

Farràs Llobet và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 275 thai phụ đơn thai nhận thấy số đo góc CTC trung bình tăng có ý nghĩa thống kê từ quý một đến quý hai thai kỳ (84,2° so với 94,5°, p = 0,019) [58].

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 [105].

Sawaddisana 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) [137]. Điều này có thể được giải thích là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm tất cả các thai phụ đơn thai không chọn lọc, còn trong nghiên cứu của Sawaddisana và cộng sự, tác giả chỉ chọn những trường hợp không có nguy cơ sinh non, bao gồm thai phụ không có tiền sử sinh non hay tiền sử can thiệp trên CTC trước đó, thai phụ chuyên 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⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, với r = 0,211 (p <0,001) (Hình 3.2). Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện đo góc CTC trong khoảng tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần. 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.

Cho đến hiện nay, phương pháp đo chiều dài CTC toàn bộ bằng siêu âm đường âm đạo ở thời điểm 16^{+0} - 23^{+6} tuần tuổi thai vẫn là phương pháp sàng lọc sinh non được khuyến cáo (SMFM, ACOG, ISUOG) [17], [41], [107]. Trong nghiên cứu, chúng tôi chọn thời điểm thực hiện đo góc CTC cùng thời điểm đo chiều dài CTC sàng lọc sinh non trên lâm sàng, ở tuổi thai 16^{+0} - 23^{+6} tuần.

Hạn chế của nghiên cứu này là góc CTC được đo một lần duy nhất ở mỗi thai phụ tham gia nghiên cứu, thay vì các lần đo góc CTC lặp lại (hàng tuần) ở mỗi thai phụ, điều này sẽ giúp làm rõ hơn về tiến trình thay đổi số đo góc CTC theo tuổi thai và khả năng dự báo sinh non của góc CTC. Tuy nhiên, thiết kế nghiên cứu mô tả theo dõi theo chiều dọc nói trên có những nhược điểm sau:

- Các số đo chỉ đại diện cho một nhóm đối tượng nhỏ, mà không mang tính đại diện cho cộng đồng.

- Đối tượng nghiên cứu thường bỏ cuộc (mất dấu nghiên cứu) và ảnh hưởng đến độ chính xác. Vì vậy, chi phí nghiên cứu nhiều mà kết quả không mang tính đại diện.

Do vậy, chúng tôi đã áp dụng thiết kế nghiên cứu ngang mô tả để xây dựng biểu đồ BPV số đo góc CTC theo tuổi thai. Vì là nghiên cứu cắt ngang nên dễ lấy số liệu, số lượng đối tượng nghiên cứu (dựa vào công thức) gấp hàng chục lần so với nghiên cứu theo dõi theo chiều dọc nên mang tính đại diện hơn. Do đó, kết quả nghiên cứu đạt độ chính xác đáng tin cậy không kém phương pháp nghiên cứu theo chiều dọc, mà còn mang tính đại diện cho quần thể nghiên cứu hơn.

4.1.2. Xây dựng biểu đồ bách phân vị hoặc tứ phân vị số đo góc cổ tử cung ở các dưới nhóm

4.1.2.1. Bàn luận về đối tượng nghiên cứu

Trong quá trình theo dõi kết quả thai kỳ đến lúc sinh, chúng tôi loại khỏi nghiên cứu 109 trường hợp, bao gồm 89 trường hợp mất dấu và 20 thai phụ sinh non do chỉ định y khoa. 1.174 thai phụ còn lại trong nghiên cứu được chia nhóm như sau (Sơ đồ 2.1):

- Theo tuổi thai lúc sinh, gồm nhóm sinh đủ tháng (1.078 thai phụ) và nhóm sinh non (96 thai phụ).

- *Hoặc* theo nguy cơ sinh non, gồm nhóm không có nguy cơ sinh non (1.107 thai phụ) và nhóm có nguy cơ sinh non (67 thai phụ).

Từ đó chúng tôi thiết lập biểu đồ BPV hoặc tứ phân vị số đo góc CTC của các dưới nhóm thai phụ nói trên, gồm nhóm sinh đủ tháng và sinh non, nhóm không có nguy cơ sinh non và có nguy cơ sinh non.

Theo kết quả Bảng 3.7, số đo góc CTC trung bình ở nhóm thai phụ sinh non <37 tuần lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh đủ tháng ($112,95 \pm 21,38$ độ so với $83,18 \pm 23,70$ độ, $p < 0,001$). Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của các nghiên cứu được xuất bản những năm gần đây trên thế giới về trị số góc CTC.

Tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp đầu tiên của Hessami và cộng sự (2021) cho thấy số đo góc CTC ở nhóm sinh non lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh đủ tháng (MD = 15,25, 95% CI: 11,78-18,72), với những kết quả đáng chú ý ghi nhận ở nhóm đơn thai (MD = 14,43, 95% CI: 8,79-20,06) và song thai (MD = 15,14, 95% CI: 13,42-16,87) [76].

Tương tự, tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp xuất bản gần đây (tháng 8, 2023), gồm 22 nghiên cứu trên 6.895 thai phụ với tất cả các thai kỳ được đánh giá (đơn thai, song thai, thai kỳ có hay không có triệu chứng dọa sinh non), Goldstein và cộng sự cho thấy số đo góc CTC lớn hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm sinh non so với nhóm sinh đủ tháng (MD = 13,76, 95% CI: 10,61-16,91) [66]. Sự khác biệt đáng kể về trị số góc CTC ở thai kỳ sinh non và sinh đủ tháng trên tất cả các đối tượng thai kỳ trong tổng quan nói trên đã ghi nhận góc CTC có tiềm năng là một thông số siêu âm hữu ích dự báo nguy cơ sinh non.

Bảng 4.1. So sánh số đo góc CTC ở nhóm sinh đủ tháng và sinh non giữa các nghiên cứu.

Tác giả, năm xuất bản	Số lượng đối tượng nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Tuổi thai lúc siêu âm (tuần)	Số đo góc CTC (độ)		Kết quả thai kỳ	p
				Sinh đủ tháng	Sinh non tháng		
Dziadosz và Cs, 2016 [49]	972	Thuần tập hồi cứu	20 ±3	93 ± 26	120 ± 27	Sinh non <37 tuần và <34 tuần	<0,001
Sepúlveda-Martinez và Cs, 2016 [139]	318	Bệnh chứng	23,1 (22,3-23,6)	99,5 ± 26,4	106,1 ± 26,4	Sinh non <34 tuần	0,04
Sochacki-Wójcicka và Cs, 2015 [146]	190	Bệnh chứng	Quý một (tuổi thai không cụ thể)	85 ^{o*}	115,5 ^{o*}		0,0002
			Quý hai (tuổi thai không cụ thể)	91,5 ^{o*}	126 ^{o*}		<0,0001
Farràs Llobet và Cs, 2017 [58]	275	Bệnh chứng	20.5±1	94,5 ± 22,7	105,2 ± 21,6	Sinh non <34 tuần	0,015
Sur và Cs, 2017 [151]	100	Thuần tập tiền cứu	Quý một (tuổi thai không cụ thể)	93,0 ^{o*}	114 ^{o*}	Sinh non <37 tuần	<0,001
			Quý hai (tuổi thai không cụ thể)	103,65 ^{o*}	127,66 ^{o*}		<0,001
Nguyễn Thị Hoàng Trang và Cs, 2023	1.174	Mô tả tiền cứu	16 ⁺⁰ - 23 ⁺⁶	82,18 ± 23,70	112,95 ± 21,38	Sinh non <37 tuần	<0,001

Dữ liệu được biểu thị dưới dạng trung bình (± SD).

** Dữ liệu được biểu thị dưới dạng trung vị.*

4.1.2.2. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung ở nhóm sinh đủ tháng

Ở nhóm thai phụ sinh đủ tháng trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy số đo góc CTC tăng có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 2,0°/ tuần (95% CI: 1,40-2,61 độ, $p < 0,001$) (Bảng 3.8). Số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm có mối tương quan thuận, thấp, có ý nghĩa thống kê, với $r = 0,202$ ($p < 0,001$) (Hình 3.5).

Nghiên cứu của Sawaddisana và cộng sự (2020) trên 372 thai phụ đơn thai tuổi thai 16 - 24 tuần không có nguy cơ sinh non và chuyển dạ đủ tháng cũng cho thấy có sự thay đổi số đo góc CTC trong khoảng tuổi thai nói trên, nhưng sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê (tăng trung bình 0,3°/ tuần, 95% CI: -2,1-1,5 độ, $p = 0,757$) [137].

4.1.2.3. Xây dựng biểu đồ tứ phân vị số đo góc cổ tử cung ở nhóm sinh non

Ở nhóm thai phụ sinh non <37 tuần trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy giá trị trung bình góc CTC tăng có ý nghĩa thống kê trong khoảng tuổi thai 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 1,91°/ tuần (95% CI: -0,130-3,94 độ) (Bảng 3.11).

Về mặt tương quan, số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm có mối tương quan thuận, rất thấp, với $r = 0,089$, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,389$) (Hình 3.8). Điều này có thể được giải thích là do cỡ mẫu nhóm sinh non trong nghiên cứu thấp (96 thai phụ). Hơn nữa, có thể trong nhóm thai phụ này tiềm tàng nhiều yếu tố nguy cơ sinh non khác ngoài yếu tố góc CTC mà chưa phát hiện được qua phân tích tương quan. Cụ thể, trong số 96 thai phụ sinh non <37 tuần trong nghiên cứu, 05 thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25 mm và 06 thai phụ có tiền sử sinh non.

Trong thực hành lâm sàng, tiền sử sinh non và chiều dài CTC ngắn là hai yếu tố chính dự báo nguy cơ sinh non [36], [84]. Tiền sử sinh non được báo cáo là một trong những yếu tố nguy cơ sinh non quan trọng nhất của thai kỳ kế tiếp, tuy nhiên, chỉ hiện diện ở khoảng 10% thai phụ sinh non <34 tuần [23]. Phương pháp đo chiều dài CTC bằng siêu âm đường âm đạo đến nay vẫn được chứng minh là chiến lược sàng lọc hiệu quả và tiết kiệm chi phí trong dự báo sinh non tự nhiên, không những ở thai phụ đơn thai không có triệu chứng dọa sinh non [126], [165], mà còn là phương pháp hữu ích trong chẩn đoán và quản lý bệnh nhân có triệu chứng dọa sinh non [29]. Với độ nhạy dự báo sinh non <35 tuần của ngưỡng chiều dài CTC ≤ 25

mm chỉ là 33,1% và 2/3 số trường hợp sinh non không được phát hiện [48], WHO đã khẩn trương thúc đẩy các nghiên cứu xác định các phương pháp dự báo sinh non mới nhằm tiến hành điều trị dự phòng kịp thời hơn là tập trung chủ yếu vào quản lý sinh non [37]. Các nghiên cứu hiện tại đang tập trung vào các dấu ấn sinh học dự báo sinh non trong huyết thanh hay trong dịch âm đạo - CTC người mẹ, tuy nhiên, việc áp dụng, hiệu suất, giá thành chưa phù hợp trong bối cảnh lâm sàng hiện nay [65]. Từ những lý do trên, việc nghiên cứu và phát triển các thông số dự báo mới để phát hiện những thai phụ có nguy cơ sinh non là cần thiết.

Trong những năm gần đây, góc CTC đã được đề xuất như một thông số tiềm năng dự báo sinh non [66], [76]. Góc CTC càng tù, trọng lực từ tử cung và thai nhi tác động lên lỗ trong có xu hướng dọc theo kênh CTC, có thể dẫn đến CTC ngắn lại, và đây là một trong những yếu tố gây sinh non [25], [33]. Các nghiên cứu của Dziadosz và cộng sự, Knight và cộng sự cho thấy sự kết hợp số đo góc CTC và chiều dài CTC có thể mang lại hiệu quả dự báo sinh non mạnh hơn [49], [91]. Luechathananon & Cs cho thấy ở những thai phụ có triệu chứng dọa sinh non và tuổi thai trung bình là 35^{+0} tuần (33^{+0} , 36^{+0} tuần), góc CTC (TVS) có thể được coi là một thông số siêu âm mới dự báo sinh non [102].

Singh và cộng sự (2022) [144] nghiên cứu trên 159 thai phụ đơn thai từ 16-24 tuần nhận thấy nguy cơ sinh non cao hơn ở những thai phụ có số đo góc CTC $\geq 95^\circ$ và chiều dài CTC ≤ 25 mm, với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 86,7%, 93% và 31,1%, 95,6% ($p < 0,001$). Khi so sánh hai biến số bằng phân tích hồi quy, góc CTC được coi là thông số siêu âm dự báo sinh non tốt hơn với hệ số biến thiên cao hơn (56,4%) chiều dài CTC (16,9%). Trong nghiên cứu này, các tác giả nhận thấy mối tương quan nghịch, có ý nghĩa thống kê giữa số đo góc CTC và tuổi thai khi chuyển dạ ($r = - 0,75$). Điều này có nghĩa tỷ lệ sinh non tăng lên khi góc CTC càng lớn ($\geq 95^\circ$), có mối tương quan mạnh giữa góc CTC tù và nguy cơ sinh non. Các tác giả kết luận góc CTC có thể được coi như một thông số siêu âm mới dự báo sinh non tốt hơn so với chiều dài CTC.

Ibrahim và cộng sự (2022) cũng nhận thấy tỷ lệ sinh non tăng lên khi số đo góc CTC $\geq 95^\circ$ và chiều dài CTC < 27 mm ($p < 0,001$). Qua phân tích đường cong ROC, góc CTC có thể dự báo sinh non chính xác (75,4%) với độ nhạy, độ đặc

hiệu, PPV và NPV lần lượt là 70%, 76%, 74,5% và 71,7% ($p < 0,001$). Chiều dài CTC dự báo sinh non chính xác (66%) với độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV lần lượt là 74%, 62%, 66,1% và 70,5% ($p = 0,003$). Các tác giả kết luận siêu âm đo góc CTC được thực hiện trong quý hai thai kỳ có thể hữu ích và có giá trị dự báo sinh non tốt hơn so với chiều dài CTC đơn thuần. Mô hình đa biến kết hợp số đo góc CTC và chiều dài CTC có giá trị tiên đoán cao nguy cơ sinh cực non [85].

Nghiên cứu của Natarajan và cộng sự (2023) với mục tiêu tìm hiểu mối tương quan giữa chiều dài CTC, góc CTC và siêu âm đàn hồi mô CTC với kết cục sinh non cho thấy, mặc dù chiều dài CTC trung bình ngắn hơn đáng kể ở nhóm sinh non so với nhóm sinh đủ tháng, nhưng vẫn lớn hơn ngưỡng 25mm, là ngưỡng được coi là ngắn và có nguy cơ sinh non trong thực hành lâm sàng. Góc CTC trung bình lớn hơn đáng kể ở những thai phụ sinh non so với nhóm thai phụ sinh đủ tháng. Ngưỡng giá trị góc CTC $\geq 80,5^\circ$ có liên quan với tăng nguy cơ sinh non < 37 tuần. Có mối tương quan thuận, có ý nghĩa thống kê giữa chiều dài CTC và tuổi thai khi sinh. Ngược lại, mối liên quan nghịch, có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy giữa góc CTC và tuổi thai lúc sinh [114].

4.1.2.4. Xây dựng biểu đồ bách phân vị số đo góc cổ tử cung ở nhóm không có nguy cơ sinh non và ứng dụng lâm sàng của biểu đồ bách phân vị

Nghiên cứu chúng tôi trên 1.107 thai phụ đơn thai từ 16^{+0} - 23^{+6} tuần không có nguy cơ sinh non nhận thấy giá trị trung bình của góc CTC tăng có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai từ 16^{+0} - 23^{+6} tuần, tăng trung bình 2,29%/ tuần (95% CI: 1,67-2,91) (Bảng 3.14).

Về mặt tương quan, số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm có mối tương quan thuận, thấp, có ý nghĩa thống kê, với $r = 0,219$, $p < 0,001$ (Hình 3.11).

Nghiên cứu của Sawadissan và cộng sự trên 450 thai phụ không có nguy cơ sinh non cho thấy góc CTC đo bằng TVS ở quý hai thai kỳ được xem là một yếu tố dự báo nguy cơ sinh non trung bình, với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,705. Sự khác biệt kết quả nói trên có thể xuất phát từ cỡ mẫu nhỏ trong nghiên cứu của Sawadissan và cộng sự so với cỡ mẫu trong nghiên cứu chúng tôi [136].

Để thể hiện tính ứng dụng lâm sàng của biểu đồ BPV số đo góc CTC ở nhóm không có nguy cơ sinh non đã được thiết lập, chúng tôi biểu thị sự phân bố số đo góc CTC của nhóm sinh non <37 tuần trên biểu đồ BPV số đo góc CTC của thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần không có nguy cơ sinh non cho kết quả như sau (Hình 3.12): 100% các trường hợp sinh non <37 tuần gặp ở người mẹ có số đo góc CTC từ BPV thứ 50 trở lên, với độ nhạy và độ đặc hiệu của số đo góc CTC trên khoảng BPV 50 trong sàng lọc sinh non lần lượt là 100% và 53,2%, độ chính xác của sàng lọc đạt 56%. Trong số 67 trường hợp sinh non <37 tuần trong nghiên cứu, phần lớn các trường hợp (57 trường hợp, 85,1%) có số đo góc CTC nằm trên đường BPV 75. Mẹ có số đo góc CTC từ BPV 75 trở lên có nguy cơ sinh non tăng gấp 15 lần mẹ có số đo góc CTC dưới BPV 75. Độ nhạy và độ đặc hiệu của số đo góc CTC với mốc BPV 75 trong sàng lọc sinh non lần lượt là 83,6% và 78,8%, độ chính xác của sàng lọc đạt 79% (Bảng 3.17).

Từ kết quả này, chúng tôi có chung nhận định so với đa số các tác giả trên thế giới cho thấy: số đo góc CTC lớn hơn ở thai phụ sinh non so với thai phụ sinh đủ tháng, tỷ lệ sinh non tăng lên ở những thai phụ có số đo góc CTC lớn. Như vậy, câu hỏi đặt ra là liệu đường BPV 75 của biểu đồ BPV số đo góc CTC đã xây dựng trên nhóm thai phụ không có nguy cơ sinh non ở trên có thể được chọn làm giới hạn để dự báo nguy cơ sinh non <37 tuần hay không? Cần thực hiện những nghiên cứu chuyên sâu với cỡ mẫu lớn về giá trị dự báo sinh non của góc CTC, đặc biệt khi kết hợp với chiều dài CTC ngắn.

Trong phân tích dưới nhóm thai phụ không có nguy cơ sinh non, những trường hợp có nguy cơ sinh non (tiền sử sinh non, chiều dài CTC ≤ 25 mm, hoặc tiền sử LEEP) đã bị loại khỏi mẫu nghiên cứu, dẫn đến hạn chế tính đại diện cho quần thể nghiên cứu. Tuy nhiên, điều này đồng thời cũng là ưu điểm giúp làm nổi bật vai trò của góc CTC trong dự báo sinh non, do đã loại bỏ vai trò và tác động của các yếu tố nguy cơ cao sinh non khác có thể ảnh hưởng đến kết quả thai kỳ ở nhóm thai phụ không có nguy cơ sinh non này.

Trong thực hành lâm sàng, đo chiều dài CTC toàn bộ bằng TVS ở tuổi thai 16-24 tuần là phương pháp sàng lọc sinh non hiện tại được khuyến cáo (SMFM, ACOG, ISUOG) [17], [41], [107]. Đo góc CTC cùng thời điểm đo chiều dài CTC

(16-24 tuần) có thể làm tăng hiệu quả sàng lọc sinh non, mặt khác sẽ thuận tiện trong thực hành lâm sàng và tiết kiệm chi phí khi đo cả hai thông số trên ở cùng một thời điểm trong thai kỳ.

4.1.2.5. Xây dựng biểu đồ tứ phân vị số đo góc cổ tử cung ở nhóm có nguy cơ sinh non

Trong nghiên cứu, số lượng các thai phụ trong nhóm có nguy cơ sinh non là thấp và phân bố không đều, đặc biệt ở nhóm tuổi thai từ 19^{+0} - 19^{+6} tuần chỉ có 02 thai phụ, nên không xác định được khoảng tứ phân vị trong nhóm này. Điều này có thể gây sai số trong việc xây dựng biểu đồ tứ phân vị chung trong nhóm có nguy cơ sinh non (Hình 3.15).

Nghiên cứu chúng tôi trên 67 thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16^{+0} - 23^{+6} tuần có nguy cơ sinh non nhận thấy giá trị trung bình góc CTC tăng có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai từ 16^{+0} - 23^{+6} tuần, tăng trung bình $2,82^\circ$ / tuần (95% CI: 0,65-4,99 độ) (Bảng 3.18). Số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm có mối tương quan thuận, thấp, với $r = 0,265$, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) (Hình 3.14).

Bên cạnh chiều dài CTC ngắn là yếu tố nguy cơ cao sinh non kinh điển đã được chứng minh từ hơn 30 năm qua, các nghiên cứu trong những năm gần đây ghi nhận góc CTC là một thông số siêu âm tiềm năng sàng lọc sinh non. Nguy cơ sinh non tăng khi số đo góc CTC càng lớn. Điều này có thể được giải thích là do trong trường hợp góc CTC tù, trọng lực từ tử cung và thai nhi cộng với sự gia tăng thể tích nước ối theo tuổi thai tác động lên lỗ trong CTC, có xu hướng dọc theo chiều dài kênh CTC, có thể dẫn đến sự mở rộng lỗ trong và rút ngắn nhanh chóng của chiều dài CTC, và đây là một trong các yếu tố gây sinh non. Do đó, dựa vào tác dụng của vòng nâng CTC vừa có tác dụng nâng đỡ CTC, mặt khác sự điều chỉnh góc CTC bằng vòng nâng có thể làm thay đổi góc CTC từ góc tù thành góc nhọn, làm thay đổi lực của tử cung ban đầu theo hướng xuống lỗ trong CTC thành hướng xuống cùng đồ sau nên sẽ không có xu hướng làm CTC ngắn lại. Điều này đã được chứng minh qua nghiên cứu của Cannie và cộng sự theo dõi chiều dài CTC và góc CTC trên hai nhóm thai phụ: 198 trường hợp không có nguy cơ và 73 trường hợp có nguy cơ sinh non được đặt vòng nâng Arabin ở tuần thai thứ 14-33 tuần. Các tác giả thực hiện chụp MRI CTC trước, sau khi đặt vòng và theo dõi hàng tháng đến khi

tháo vòng nâng. Kết quả cho thấy ở nhóm không có nguy cơ sinh non, số đo góc CTC không thay đổi, nhưng chiều dài CTC giảm đáng kể theo tuổi thai ($r = -0,15$, $p < 0,05$). Trong nhóm thai phụ có nguy cơ sinh non, số đo góc CTC trung bình giảm đáng kể so với trước khi đặt vòng nâng Arabin trong 63 trường hợp chuyển dạ sau 34 tuần (132° so với 146° , $p < 0,01$), nhưng không thay đổi trong 08 bệnh nhân sinh non <34 tuần (143° so với 152° , $p > 0,05$) [33].

Mặc dù có rất nhiều cơ chế phức tạp dẫn đến sinh non, sự thay đổi về mô học và giải phẫu CTC đóng vai trò then chốt trong sinh bệnh học gây nên chuyển dạ sinh non. Sự kết hợp giữa áp lực từ các cơ quan lân cận, và quan trọng hơn là từ tử cung có thai đang lớn dần, có thể tác động lên lỗ trong và làm thay đổi chức năng CTC. Sự toàn vẹn và giải phẫu CTC có thể được hiển thị qua đo chiều dài CTC và góc CTC. Về vấn đề này, có thể nói rằng góc CTC từ liên quan đến lực tác động thẳng và trực tiếp từ tử cung mang thai, trong khi giả thuyết rằng góc CTC nhọn đi kèm với tác động lực ít trực tiếp hơn lên lỗ trong CTC, có vai trò hỗ trợ việc duy trì sự toàn vẹn cũng như ngăn lỗ trong CTC mở. Nói cách khác, giả thuyết được đưa ra là góc CTC nhọn đóng vai trò như một rào chắn tác động lên tiến triển của chuyển dạ. Do đó, nhiều nghiên cứu trong những năm gần đây đã đánh giá góc CTC đo bằng TVS ở quý hai thai kỳ như một thông số siêu âm tiềm năng dự báo sinh non.

4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU CHỈNH GÓC CỔ TỬ CUNG BẰNG VÒNG NÂNG TRONG DỰ PHÒNG SINH NON Ở THAI PHỤ ĐƠN THAI CÓ CHIỀU DÀI CỔ TỬ CUNG NGẮN

4.2.1. Bàn luận về đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian thu thập mẫu, có tổng số 2.982 thai phụ đơn thai tuổi thai 16^{+0} - 23^{+6} tuần đến khám và siêu âm sàng lọc sinh non bằng đo chiều dài CTC (TVS); trong đó, có 296 thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25 mm, chiếm 9,9%. 51 trường hợp thuộc tiêu chuẩn loại của nghiên cứu bao gồm các thai phụ có tiền sử sinh non, tiền sử LEEP, khâu vòng CTC. Thai phụ có chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm) được xếp vào nhóm nguy cơ cao sinh non, sẽ được tiến hành điều trị dự phòng sinh non theo phác đồ áp dụng tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng (dựa theo khuyến cáo của Bộ Y tế và các Hiệp hội Sản Phụ khoa Thế giới), và được theo dõi kết quả thai kỳ. Trong quá trình theo dõi thai kỳ đến lúc sinh, loại các trường hợp sinh non do chỉ định y khoa,

cũng như mất dấu nghiên cứu (20 trường hợp), số lượng mẫu còn lại trong phân tích cuối cùng của mục tiêu 2 bao gồm 225 thai phụ. Trước khi tiến hành điều trị dự phòng sinh non, các thai phụ trong hai nhóm nghiên cứu được khám phụ khoa, đánh giá hệ khuẩn âm đạo, nếu có viêm âm đạo sẽ được điều trị ngoại trú trong thời gian 01 tuần và hẹn tái khám. Trong tổng số 225 thai phụ, có 24 trường hợp viêm âm đạo phải điều trị viêm trước khi can thiệp dự phòng, gồm 10 thai phụ thuộc nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần và 14 thai phụ thuộc nhóm mẹ điều trị kết hợp. Những trường hợp này sẽ được siêu âm đánh giá lại chỉ số CTC, ghi nhận số đo chiều dài CTC và góc CTC sau điều trị viêm âm đạo, giúp hạn chế tối đa sai số nghiên cứu.

Tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với những nghiên cứu trong và ngoài nước đánh giá hiệu quả dự phòng sinh non của progesterone kết hợp vòng nâng CTC, được thể hiện ở Bảng 4.2, thường áp dụng tiêu chuẩn nhận vào gồm những thai phụ có chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm).

Với tiêu chuẩn nhận tập trung vào đối tượng thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm), là yếu tố nguy cơ cao sinh non kinh điển, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá hiệu quả thay đổi góc CTC của vòng nâng trong dự phòng sinh non, thông qua đánh giá hiệu quả dự phòng sinh non của progesterone kết hợp với vòng nâng ở dưới nhóm thai phụ có số đo góc CTC tù.

Kết quả Bảng 3.22 và Bảng 3.23 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm chung giữa hai nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, chiều dài CTC tại thời điểm T0 ở nhóm mẹ điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng CTC ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần ($p < 0,05$). Trong đó, phần lớn các trường hợp (217 thai phụ, 94,6%) có chiều dài CTC từ 15-25 mm, 07 thai phụ có chiều dài CTC từ 10 - <15 mm (3,1%), 01 trường hợp thiếu số liệu về chiều dài CTC, và không thai phụ nào trong nghiên cứu có chiều dài CTC <10 mm. Tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, những thai phụ có chiều dài CTC cực ngắn (<10 mm) sẽ được tư vấn điều trị dự phòng sinh non bằng khâu vòng CTC theo khuyến cáo của các Hiệp hội Sản Phụ khoa thế giới, và sẽ thuộc tiêu chuẩn loại trong nghiên cứu này. Bên cạnh đó, số đo góc CTC tại thời điểm T0 ở nhóm mẹ điều trị kết hợp lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm

mẹ điều trị progesteron đơn thuần ($111,12 \pm 17,51$ độ so với $88,78 \pm 21,49$ độ, $p < 0,001$). Điều này có thể được giải thích là do cách chọn mẫu không ngẫu nhiên trong nghiên cứu, thai phụ được toàn quyền lựa chọn phương pháp điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone đơn thuần hoặc progesterone kết hợp vòng nâng CTC. Thai phụ có số đo góc CTC lớn thường có xu hướng muốn sử dụng phương pháp điều trị dự phòng sinh non kết hợp, với mong muốn làm giảm nguy cơ sinh non.

Bảng 4.2. Tiêu chuẩn nhận của các nghiên cứu trong và ngoài nước đánh giá hiệu quả dự phòng sinh non của progesterone kết hợp vòng nâng CTC.

Tác giả, năm xuất bản	Nơi thực hiện nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Số lượng đối tượng nghiên cứu	Tiêu chuẩn nhận
Nguyễn Hồng Nhung và Cs, 2020 [10]	Bệnh viện Từ Dũ	Báo cáo loạt ca tiền cứu	287	Thai phụ đơn thai từ 14-32 tuần có chiều dài CTC ≤ 25 mm.
Lê Văn Hiền và Cs, 2017 [4]	Bệnh viện Mekong		74	Thai phụ đơn thai và song thai có chiều dài CTC ≤ 25 mm, và những trường hợp khác như: chiều dài CTC ngắn dần qua 03 lần siêu âm khác nhau, tiền sử sinh non, tiền sử khoét chóp CTC, hở eo tử cung.
Nguyễn Tuyết Trinh, Cao Ngọc Thành, 2023 [14]	Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế & Bệnh viện Trung ương Huế	Mô tả cắt ngang	69	Thai phụ đơn thai từ 14-32 tuần có chiều dài CTC ≤ 25 mm.
Melcer và Cs, 2019 [108]	Israel	Bệnh chứng	202	Thai phụ đơn thai từ 15-29 tuần có chiều dài CTC ≤ 25 mm.
Marcelo & Cs, 2021 [63]	Tây Ban Nha	RCT	128	Thai phụ đơn thai từ 18-24 tuần có chiều dài CTC < 25 mm.
Nguyễn Thị Hoàng Trang và Cs, 2023	Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng	Bán thực nghiệm	225	Thai phụ đơn thai từ 16-24 tuần có chiều dài CTC ≤ 25 mm.

4.2.2. Bàn luận về cách tiến hành điều trị dự phòng sinh non

Cho đến nay vẫn còn tranh luận giữa các Hiệp hội Sản Phụ khoa trong sàng lọc và điều trị dự phòng sinh non, lý do bắt nguồn từ việc chưa hiểu hoàn toàn cơ chế khởi phát chuyển dạ sinh non, có đến 65% các trường hợp sinh non không có yếu tố nguy cơ được xác định trước [59]. Các tranh luận xoay quanh các câu hỏi về thời điểm sàng lọc đối tượng nguy cơ, thời điểm can thiệp tối ưu, cũng như lựa chọn phương pháp can thiệp đơn thuần hay phối hợp.

Nghiên cứu chúng tôi thực hiện trên 225 thai phụ đơn thai tuổi thai 16^{+0} - 23^{+6} tuần có chiều dài CTC ngắn, là đối tượng nguy cơ cao sinh non. Tại khoa Quản lý thai nghén & Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, tất cả các thai phụ đến khám thai đều được sàng lọc sinh non bằng siêu âm đo chiều dài CTC ở tuần thai 16-24 tuần, và tiến hành điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone vi hạt theo khuyến cáo sau khi ghi nhận chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm). Việc lựa chọn điều trị dự phòng sinh non bằng phương pháp kết hợp progesterone và vòng nâng hay chỉ điều trị progesterone đơn thuần phụ thuộc vào quyết định của bệnh nhân. Trường hợp thai phụ không tự quyết định được phương pháp điều trị, sẽ theo tư vấn của Bác sĩ, dựa trên kinh nghiệm lâm sàng của Bác sĩ và sự đồng thuận của bệnh nhân. Dữ liệu cuối cùng được phân tích trên hai nhóm: nhóm điều trị dự phòng bằng progesterone đơn thuần (123 thai phụ) và nhóm điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng (103 thai phụ). Thủ thuật đặt vòng nâng CTC được thực hiện bởi 02 Bác sĩ lâm sàng trong nhóm nghiên cứu được đào tạo bài bản về chuyên ngành Sản Phụ khoa nói chung và các kỹ thuật điều trị dự phòng sinh non nói riêng. Ngay sau khi thực hiện đặt vòng nâng CTC, thai phụ sẽ được kê toa sử dụng progesterone vi hạt. Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng Cyclogest 200 mg (Actavis UK Limited) đặt âm đạo mỗi tối. Cyclogest sẽ được sử dụng cho hai nhóm thai phụ đến hết 36 tuần tuổi thai, hoặc trong trường hợp vỡ ối non, hoặc khi nhập viện chuyển dạ sinh non.

Thời điểm tháo vòng nâng khi tuổi thai ≥ 37 tuần ở bệnh nhân không có triệu chứng. Tháo vòng nâng sớm trong trường hợp: (1) chuyển dạ khó tránh (cơn co tử cung không đáp ứng với thuốc cắt cơn co), (2) chuyển dạ, (3) xuất huyết âm đạo, (4) rỉ ối/ vỡ ối, (5) cảm giác đau, khó chịu không cải thiện, (6) hoặc do ý muốn của thai phụ.

4.2.3. Bàn luận về hiệu quả dự phòng sinh non ở hai nhóm nghiên cứu

So với chỉ điều trị bằng progesterone đơn thuần, điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng CTC không làm giảm nguy cơ sinh non <34 tuần (OR = 0,65, 95% CI: 0,21-2,01) và <37 tuần của thai kỳ (OR = 0,80, 95% CI: 0,37-1,71) (Bảng 3.26). Cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi thai trung bình lúc sinh, cân nặng trẻ sơ sinh, kết quả sơ sinh bất lợi, và nhập NICU giữa hai nhóm nghiên cứu (Bảng 3.28).

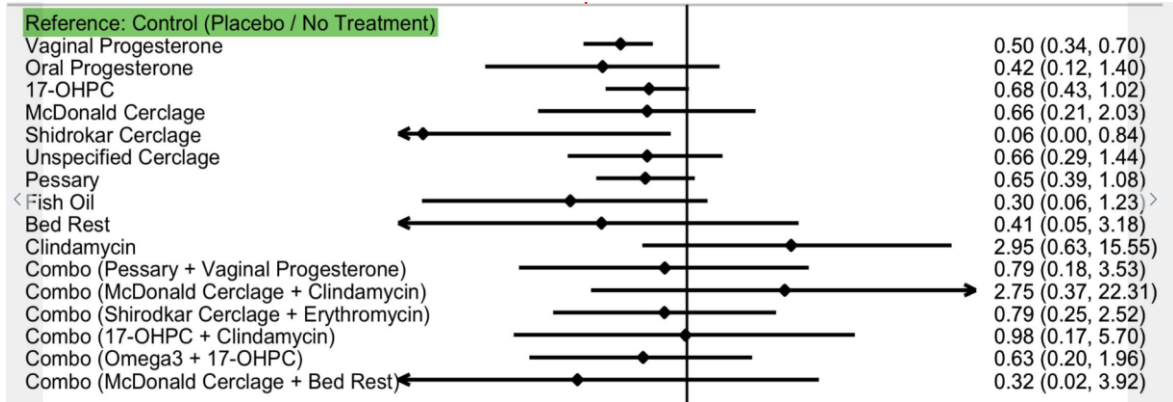
Progesterone vi hạt đã được chứng minh có hiệu quả làm giảm nguy cơ sinh non và cải thiện kết cục sơ sinh ở thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn ở ba tháng giữa thai kỳ [39], [126]. Progesteron vi hạt dường như là can thiệp dự phòng sinh non tốt nhất trong trường hợp thai phụ đơn thai có nguy cơ cao sinh non (tiền sử sinh hoặc chiều dài CTC ngắn) [150]. Progesterone được biết đến với khả năng điều hòa miễn dịch cộng với tác dụng chống viêm, tác dụng ức chế co bóp cơ tử cung và sản xuất prostaglandin chịu trách nhiệm chín muồi CTC [51]. Cơ chế của việc sử dụng progesterone vi hạt dường như đặt âm đạo tác động lên hệ thống miễn dịch thích ứng bằng cách tăng tỷ lệ CD4+ quyết định điều hòa tế bào T [64]. Đối với một số thai kỳ, có khả năng chỉ riêng progesterone vi hạt đã được chứng minh có hiệu quả làm giảm nguy cơ sinh non, do đó, bất kỳ lợi ích bổ sung hoặc cận biên của các biện pháp can thiệp dự phòng khác như đặt vòng nâng sẽ khó nhận thấy.

Phân tích tổng hợp bao gồm 61 RCT (17.723 thai phụ) công bố trên tập san BMJ năm 2022 [34] cho thấy so với giả dược/ không can thiệp:

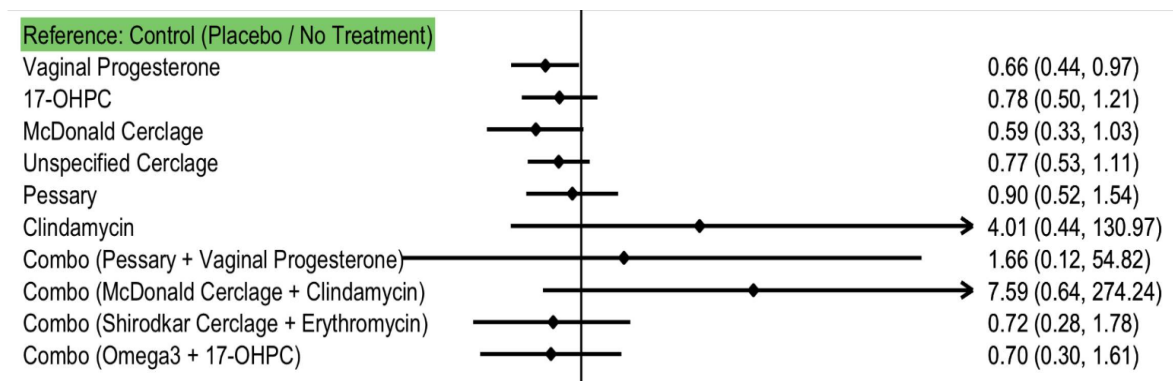
- + Progesterone âm đạo giảm nguy cơ sinh non <34 tuần (OR = 0,50, 95% CI: 0,34-0,70, mức độ chứng cứ cao).

- + Progesterone âm đạo giảm nguy cơ tử vong chu sinh (OR = 0,66, 95% CI: 0,44-0,97, mức độ chứng cứ trung bình).

- + Các can thiệp khác (nằm nghỉ, bổ sung dầu cá, clindamycin, vòng nâng CTC, khâu vòng CTC, 17-OHPC, progesterone đường uống) không cho thấy có hiệu quả hơn so với progesterone âm đạo.



Hình 4.1. Nguy cơ sinh non <34 tuần [34].



Hình 4.2. Nguy cơ tử vong chu sinh [34].

Dựa trên kết quả này, các tác giả kết luận progesterone âm đạo là biện pháp dự phòng hiệu quả nhất trên thai phụ đơn thai có nguy cơ sinh non cao gồm các thai phụ có chiều dài CTC ngắn và/ hoặc có tiền sử sinh non. Các tác giả đề xuất các RCT tiếp theo đánh giá hiệu quả các biện pháp dự phòng sinh non trên thai phụ đơn thai nên sử dụng progesterone âm đạo như một phương pháp điều trị chuẩn (nhóm chứng).

Kết quả này tương tự kết quả của phân tích tổng hợp dựa trên dữ liệu từng cá thể (IPD) công bố năm 2021 trên The Lancet (The EPPPIC trial), bao gồm 31 thử nghiệm (11.644 thai phụ và 16.185 trẻ sơ sinh), so sánh hiệu quả dự phòng sinh non của progesterone âm đạo, 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) tiêm bắp, hoặc progesterone đường uống với nhau, hoặc với nhóm chứng, ở thai phụ không triệu chứng có nguy cơ cao sinh non. Kết quả cho thấy cả progesterone âm đạo và 17-OHPC đều làm giảm tỷ lệ sinh non <34 tuần ở thai phụ đơn thai có nguy cơ cao

sinh non (RR = 0,78, 95% CI: 0,68-0,90) và (RR = 0,83, 95% CI: 0,68-1,01), tương ứng. Trong khi đó, không đủ bằng chứng ủng hộ việc sử dụng progesterone đường uống dự phòng sinh non ở đối tượng thai phụ này [124].

Các nghiên cứu trên thế giới so sánh hiệu quả điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone vi hạt kết hợp vòng nâng CTC so với chỉ điều trị progesterone đơn thuần trên thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn cho kết quả trái chiều.

Nguyễn Khánh Linh và cộng sự thực hiện RCT tại Bệnh viện Mỹ Đức trong thời gian từ 03/2016 đến 06/2017, trên 300 thai phụ song thai có chiều dài CTC <38 mm. Đối tượng được phân ngẫu nhiên vào nhóm đặt vòng nâng (n = 150) hoặc progesterone âm đạo (400 mg/ngày, n = 150) ở thời điểm 16-22 tuần tuổi thai. Kết quả cho thấy: tỉ lệ sinh non <34 tuần ở nhóm đặt vòng nâng và nhóm progesterone lần lượt là 16,2% và 22,1% (RR = 0,73, 95% CI: 0,46-1,18). Vòng nâng CTC làm giảm biến chứng sơ sinh (26,5% so với 18,6%, RR = 0,70, 95% CI: 0,43-0,93). Ở dưới nhóm thai phụ có chiều dài CTC <28 mm, vòng nâng CTC giảm tỉ lệ sinh non <34 tuần từ 54,5% (12/22) xuống còn 24,2% (8/33) và biến chứng sơ sinh từ 59,1% xuống còn 19,7% (p <0,05). Các tác giả kết luận: ở thai phụ song thai có chiều dài CTC <38 mm, vòng nâng CTC không làm giảm tỷ lệ sinh non <34 tuần cũng như không cải thiện kết cục sơ sinh. Tuy nhiên, ở dưới nhóm có chiều dài CTC <28 mm, vòng nâng CTC có vai trò làm giảm tỉ lệ sinh non <34 tuần và cải thiện kết cục sơ sinh [7].

Melcer và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 202 thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ≤ 25 mm ở tuổi thai 15-19 tuần cho thấy tỷ lệ sinh non <34 tuần thấp hơn ở nhóm kết hợp so với nhóm progesterone đơn thuần (7,4% so với 17,6%, p = 0,036), với tuổi thai trung bình lúc sinh lớn hơn ($37,2 \pm 2,1$ tuần so với $36 \pm 3,7$ tuần, p = 0,02) [108].

Phân tích tổng hợp gồm 05 RCT cho thấy so với chỉ dùng progesterone đơn thuần, điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng CTC không làm giảm nguy cơ sinh non <28 tuần (RR = 1,54, 95% CI: 0,87-2,74), <32 tuần (RR = 1,32, 95% CI:

0,89-1,97), <34 tuần (RR = 0,78, 95% CI: 0,46-1,34) và <37 tuần (RR = 1,09, 95% CI: 0,52-2,27) của thai kỳ. Cũng không có sự khác biệt về tuổi thai trung bình khi sinh, cân nặng lúc sinh, tỷ lệ sơ sinh cân nặng thấp, kết quả sơ sinh bất lợi, và tỷ lệ nhập NICU giữa hai nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$) [175].

Trái lại, phân tích tổng hợp gồm 03 nghiên cứu không phải RCT cho thấy phương pháp điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng CTC có hiệu quả giảm tỷ lệ sinh non <34 tuần (RR = 0,41, 95% CI: 0,24-0,70, $p = 0,001$). Tuy nhiên, khoảng tin cậy 95% CI dao động từ 0,14-1,18, cho thấy chưa thể có kết luận về kết quả của các phân tích tổng hợp nói trên [175].

Phân tích gộp tổng số RCT và không RCT cho thấy ý nghĩa cận biên đã đạt được trong giảm nguy cơ sinh non <34 tuần tuổi thai (RR = 0,63, 95% CI: 0,39-1,01) ở nhóm kết hợp progesterone và vòng nâng khi so sánh với progesterone đơn thuần. Khoảng tin cậy 95% CI dao động từ 0,31-1,30 cho thấy không đủ bằng chứng để xác nhận kết luận này [175].

Một nghiên cứu mới xuất bản (tháng 2/2023) của nhóm nghiên cứu Bệnh viện Mỹ Đức, theo dõi kết quả phát triển của trẻ được sinh ra ở hai nhóm thai phụ song thai có chiều dài CTC ≤ 38 mm ở quý hai thai kỳ, được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone kết hợp vòng nâng (116 thai phụ, 229 trẻ) hoặc progesterone đơn thuần (118 thai phụ, 232 trẻ), đến 24 tháng tuổi. Kết quả cho thấy tác dụng tương đương về kết quả phát triển ở trẻ ≥ 24 tháng tuổi sinh ra ở thai phụ song thai có chiều dài CTC ngắn ở hai nhóm mẹ điều trị dự phòng sinh non. Các tác giả cũng kết luận cần thêm các nghiên cứu RCT với cỡ mẫu lớn hơn để có thể đưa ra kết luận chắc chắn [156].

Bảng 4.3. Các nghiên cứu so sánh hiệu quả dự phòng sinh non bằng progesterone kết hợp vòng nâng và progesterone đơn thuần ở thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn (≤ 25 mm).

Tác giả, năm	Thiết kế NC	Progesterone đơn thuần/progesterone kết hợp vòng nâng (n)	Tuổi thai	Kết cục chính	Kết quả nghiên cứu
Nicolaides và Cs, 2016 [116]	RCT, đa trung tâm	467/465	20-25 tuần	Sinh non <34 tuần	p = 0,57
Karbasian và Cs, 2016 [86]	RCT, đơn trung tâm	71/73	18-22 tuần	Sinh non <37, <34, <32, <26 tuần	p = 0,55
Saccone và Cs, 2017 [133]	RCT, đơn trung tâm	133/125	18-24 tuần	Sinh non <34 tuần	RR = 0,48 (0,24-0,95)
Melcer và Cs, 2020 [108]	Thuần tập hồi cứu	94/108	15-29 tuần	Sinh non <34 tuần	7,4% và 17,6%, p = 0,036
Barinov và Cs, 2021 [26]	Bệnh chứng	161/79	14-24 tuần	Sinh non <34 tuần	11,8% và 20,3%, p = 0,19
Nguyễn Thị Hoàng Trang và Cs, 2023	Bán thực nghiệm	123/102	16-24 tuần	Sinh non <37 tuần	OR = 0,65 (0,21-2,01)

4.2.4. Bàn luận về mối liên quan giữa góc cổ tử cung và nguy cơ sinh non ở hai nhóm nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu chúng tôi trên 225 thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ≤ 25 mm cho thấy có mối tương quan thuận, có ý nghĩa thống kê giữa tuổi thai lúc sinh và chiều dài CTC tại thời điểm siêu âm (thời điểm T0), với $r = 0,45$, $p < 0,05$. Ngược lại, có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa tuổi thai lúc sinh và góc cổ tử cung tại thời điểm T0, với $r = -0,39$, $p < 0,05$ (Hình 3.16, 3.17).

Khi thiết lập đường cong ROC của góc CTC trong dự báo sinh non <37 tuần và <34 tuần trên 225 thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn, chúng tôi thu được đường cong có diện tích lần lượt là 0,819 và 0,839 (Hình 3.18, 3.19), cho thấy góc CTC có giá trị tốt trong dự báo sinh non <37 tuần và sinh non <34 tuần. Ở nhóm mẹ được điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone đơn thuần, giá trị dự báo sinh non <37 tuần và <34 tuần của góc CTC đều cho kết quả ở mức tốt (AUC lần lượt là 0,896 và 0,899) (Hình 3.20, 3.21). Ở nhóm mẹ được điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng CTC, kết quả dự báo sinh non <37 tuần và <34 tuần dựa vào số đo góc CTC ở mức khá và mức tốt, với diện tích dưới đường cong AUC lần lượt là 0,781 và 0,802 (Hình 3.22, 3.23).

Các nghiên cứu gần đây trên thế giới đều cho thấy số đo góc CTC lớn ở quý hai thai kỳ có liên quan đến gia tăng nguy cơ sinh non ở thai phụ đơn thai không chọn lọc. Tuy nhiên, còn ít các nghiên cứu đánh giá về giá trị dự báo sinh non của góc CTC trên nhóm thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn. Hơn nữa, khi so sánh trực tiếp giá trị dự báo sinh non giữa góc CTC và chiều dài CTC, kết quả các nghiên cứu cho thấy một bức tranh đa dạng hơn.

Nghiên cứu của Shi và cộng sự (2018) trên 1.064 đơn thai con so, được siêu âm qua đường tầng sinh môn từ 22-24 tuần cho thấy góc CTC lớn (OR = 7,64, p <0,05) và chiều dài CTC ngắn (OR = 4,15, p <0,05) là những yếu tố nguy cơ sinh non. Diện tích dưới đường cong ROC của góc CTC là 0,88 và của chiều dài CTC là 0,66. Ngưỡng giá trị của góc CTC và chiều dài CTC trong dự báo sinh non là 113° và 27 mm, với độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV lần lượt là 86,9%, 75%, 23%, 98,5%, và 71,4%, 62,1%, 13,9%, 96,2%, 62,7%. Các tác giả kết luận góc CTC là một thông số khách quan có hiệu lực để dự báo sinh non trong quý hai đo bằng siêu âm đường tầng sinh môn. Giá trị dự báo sinh non của góc CTC tốt hơn chiều dài CTC ở cùng thời điểm [143].

Nghiên cứu của Ibrahim và cộng sự (2022) cũng cho thấy tỷ lệ sinh non tăng đáng kể trong trường hợp góc CTC $\geq 95^\circ$ và chiều dài CTC ≤ 27 mm (p <0,001). Qua phân tích đường cong ROC, góc CTC có thể dự báo sinh non chính xác (75,4%) với độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV là 70%, 76%, 74,5% và 71,7%, tương ứng (p

<0,001). Chiều dài CTC có thể dự đoán sinh non chính xác (66%) với độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV lần lượt là 74%, 62%, 66,1% và 70,5% ($p = 0,003$). Các tác giả kết luận siêu âm đo góc CTC được thực hiện trong quý hai thai kỳ có thể hữu ích và có giá trị dự báo sinh non tốt hơn so với chiều dài CTC đơn thuần. Mô hình đa biến kết hợp góc CTC và chiều dài CTC có giá trị dự báo tốt nguy cơ sinh cực non [85].

Nghiên cứu của Singh và cộng sự (2022) [144] trên 159 thai phụ đơn thai, tuổi thai 16-24 tuần cho thấy nguy cơ sinh non cao hơn ở những thai phụ có góc CTC $\geq 95^\circ$ và chiều dài CTC ≤ 25 mm, với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 86,7%, 93% ($p < 0,001$) và 31,1%, 95,6% ($p < 0,001$). Góc CTC được coi là một thông số siêu âm dự báo sinh non tốt hơn với hệ số biến thiên cao hơn (56,4%) khi so sánh với chiều dài CTC (16,9%). Trong nghiên cứu này, các tác giả nhận thấy mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa góc CTC và tuổi thai khi chuyển dạ ($r = - 0,751$). Điều này có nghĩa là tỷ lệ sinh non càng tăng khi góc CTC từ ($\geq 95^\circ$). Khi so sánh hai biến số bằng phân tích hồi quy, hệ số biến thiên của góc CTC (56,4%) cao hơn của chiều dài CTC (16,9%). Các tác giả kết luận góc CTC là một thông số siêu âm mới, có thể đóng vai trò như một yếu tố dự báo sinh non tự nhiên tốt hơn so với chiều dài CTC. Có mối tương quan mạnh mẽ giữa góc CTC từ và nguy cơ sinh non tự nhiên.

Knight và cộng sự [91] nhận thấy việc sử dụng các điểm cắt tối ưu dẫn đến nâng độ chính xác dự báo sinh non <34 tuần của góc CTC so với chiều dài CTC đơn thuần (<20 mm). Các tác giả đề xuất có thể cải thiện tỷ lệ phát hiện sinh non nếu kết hợp góc CTC với các thông số khác như chiều dài CTC, tiền sử sản khoa của mẹ. Điều này sẽ có tầm quan trọng to lớn nâng cao hiệu quả dự báo sớm nguy cơ sinh non, nhằm tiến hành can thiệp điều trị dự phòng kịp thời, dẫn đến quản lý tối ưu và cải thiện kết cục sơ sinh.

Swanson và cộng sự (2018) [152] nghiên cứu khả năng dự báo kéo dài thai kì của góc CTC ở những thai phụ có chiều dài CTC ngắn ≤ 25 mm có chỉ định khâu vòng CTC. Các tác giả sử dụng ngưỡng góc CTC từ 95° và 105° để phân tích dưới nhóm. Kết quả cho thấy góc CTC không có khả năng dự báo khả năng kéo dài thai kì ở những bệnh nhân được khâu vòng CTC.

Một nghiên cứu khác của Knight và cộng sự (2017) [92] cho thấy đo góc CTC có khả năng dự báo thất bại của phương pháp khâu vòng CTC. Kết quả cho thấy góc CTC $\geq 108^\circ$ dự báo khả năng sinh non < 34 tuần với độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 65%; góc CTC $\geq 112^\circ$ dự báo khả năng sinh non < 28 tuần với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 62%.

Lynch và cộng sự (2020) thực hiện đo góc CTC lặp lại ở quý hai thai kỳ nhận thấy sự khác biệt góc CTC giữa các lần đo không có khả năng dự báo nguy cơ sinh non. Tuy nhiên, lần đo góc CTC cuối cùng $\geq 105^\circ$ trước 25 tuần có liên quan đến gia tăng nguy cơ sinh non < 34 tuần (24,2% so với 6,8%, $p = 0,01$) [103].

4.2.5. Bàn luận về giá trị dự phòng sinh non của progesterone kết hợp vòng nâng trong trường hợp góc cổ tử cung tù

Nghiên cứu chúng tôi thực hiện trên 225 thai phụ đơn thai từ 16^{+0} - 23^{+6} tuần có chiều dài CTC ngắn cho thấy, hiệu quả giảm tỷ lệ sinh non của nhóm mẹ điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng được thể hiện rõ ở dưới nhóm thai phụ có số đo góc CTC $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$.

Kết quả Bảng 3.30 và 3.31 cho thấy, trong tổng số 130 thai phụ có số đo góc CTC $\geq 95^\circ$, khả năng sinh non < 37 tuần ở nhóm mẹ điều trị kết hợp giảm so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần, với OR (95% CI) là 0,34 (0,15-0,80). Ở nhóm thai phụ có số đo góc CTC $\geq 105^\circ$ (81 thai phụ), điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng mang lại tỷ lệ sinh non < 37 tuần và < 34 tuần thấp hơn so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần, với OR (95% CI) lần lượt là 0,03 (0,01-0,13) và 0,08 (0,02-0,35).

Sinh non liên quan đến gia tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong sơ sinh. Giả thuyết cho rằng sinh non bắt nguồn từ nhiều yếu tố, trong đó nguyên nhân nổi trội là do CTC bị suy yếu. Sức bền cơ học của CTC phụ thuộc vào sức bền của mạng lưới collagen [172]. CTC suy yếu là do bị làm mềm sớm, đó là quá trình làm giảm độ đàn hồi và sức bền chống biến dạng của CTC, thông qua việc xáo trộn các sợi collagen và tăng 5% giữ nước của mô.

Việc đánh giá CTC được thực hiện bằng nhiều kỹ thuật khác nhau như TVS, siêu âm đàn hồi mô CTC, định lượng hệ số khuếch tán CTC. Phương pháp đo chiều

dài CTC (TVS) cho đến hiện nay vẫn được chứng minh là chiến lược sàng lọc hiệu quả và tiết kiệm chi phí trong dự báo nguy cơ sinh non tự nhiên. Đối với đơn thai, ngưỡng chiều dài CTC ngắn ≤ 25 mm được coi là ngưỡng của sự gia tăng nguy cơ sinh non [41]. Quá trình rút ngắn CTC này được cho là do sự xóa đoạn gân của CTC (chứa các sợi cơ gân lỗ trong CTC, sẽ hợp nhất với đoạn dưới tử cung). Tuy vậy, một vài tác giả gợi ý rằng, CTC ngắn có lẽ đơn giản là dấu hiệu đi kèm của một quá trình bất thường nào đó dẫn đến sinh non, hơn là một nguyên nhân độc lập.

Trong những năm gần đây, các nghiên cứu đã ghi nhận góc CTC như một thông số siêu âm tiềm năng dự báo sinh non [45]. Mặc dù có rất nhiều cơ chế phức tạp dẫn đến sinh non, sự thay đổi về mô học và giải phẫu CTC đóng vai trò then chốt trong sinh bệnh học gây nên chuyển dạ sinh non [159]. Sự kết hợp áp lực từ các cơ quan lân cận, quan trọng hơn là tử tử cung có thai lớn dần, có thể tác động đến lỗ trong và làm thay đổi chức năng CTC [79]. Sự toàn vẹn về giải phẫu CTC có thể được hiển thị qua đo chiều dài CTC và góc CTC. Về vấn đề này, có thể nói rằng góc CTC từ liên quan đến lực tác động thẳng và trực tiếp từ tử cung mang thai, trong khi giả thuyết rằng góc CTC nhọn đi kèm với tác động lực ít trực tiếp hơn lên lỗ trong, có vai trò hỗ trợ duy trì sự toàn vẹn cũng như ngăn lỗ trong mở, điều này có vẻ rõ ràng hơn ở thai kỳ song thai do tử cung bị căng giãn lớn [25], [164]. Nói cách khác, giả thuyết được đưa ra là góc CTC đóng vai trò như một rào chắn tác động lên tiến triển của chuyển dạ khi góc CTC là góc nhọn [88]. Do đó, nhiều nghiên cứu trong những năm gần đây đã đề xuất góc CTC như một thông số siêu âm tiềm năng dự báo sinh non, cùng thời điểm tầm soát nguy cơ sinh non ở quý hai thai kỳ bằng đo chiều dài CTC (TVS).

Góc CTC được xác định đầu tiên trên chụp cộng hưởng từ (MRI) theo nghiên cứu của Cannie và cộng sự (2013) [33]. Nghiên cứu này đã chứng minh hiệu quả dự phòng sinh non của vòng nâng CTC Arabin là do góc CTC được thu hẹp đáng kể sau đặt vòng nâng. Các tác giả theo dõi chiều dài CTC và góc CTC trên hai nhóm thai phụ: 198 trường hợp không có nguy cơ sinh non và 73 trường hợp có nguy cơ

sinh non (tiền sử sinh non, chiều dài CTC ≤ 25 mm, hoặc tiền sử khoét chóp CTC) được đặt vòng nâng Arabin ở tuần 14-33 của thai kỳ. Các tác giả thực hiện chụp MRI CTC trước, sau đặt vòng và theo dõi hàng tháng đến khi tháo vòng nâng. Kết quả cho thấy ở nhóm thai phụ không có nguy cơ sinh non, góc CTC không thay đổi, nhưng chiều dài CTC giảm có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai ($r = -0,15$, $p < 0,05$). Ở nhóm thai phụ có nguy cơ sinh non, góc CTC trung bình giảm có ý nghĩa thống kê so với trước đặt vòng nâng trong 63 trường hợp chuyển dạ sau 34 tuần (132° so với 146° , $p < 0,01$), nhưng không thay đổi trong 08 bệnh nhân sinh non trước 34 tuần (143° so với 152° , $p > 0,05$).

Điều này có thể được giải thích là do trong trường hợp góc CTC tù, trọng lực tử tử cung và thai nhi cộng với sự gia tăng thể tích nước ối theo tuổi thai tác động lên lỗ trong, có xu hướng dọc theo chiều dài kênh CTC, có thể dẫn đến lỗ trong mở rộng và chiều dài CTC rút ngắn nhanh chóng, và đây là một trong các yếu tố gây sinh non. Do đó, dựa vào tác dụng của vòng nâng CTC vừa có tác dụng nâng đỡ CTC, mặt khác sự điều chỉnh góc CTC bằng vòng nâng có thể làm thay đổi góc CTC từ góc tù thành góc nhọn, làm thay đổi lực của tử cung ban đầu theo hướng xuống lỗ trong CTC thành hướng xuống cùng đồ sau nên sẽ không có xu hướng làm CTC ngắn lại.

Trong nghiên cứu của Cannie và cộng sự, các tác giả sử dụng MRI thay vì siêu âm để theo dõi, đánh giá CTC sau đặt vòng nâng. Trên thực tế, MRI có thể cung cấp trường quan sát rộng hơn và hạn chế bóng cản của vòng nâng CTC. Hơn nữa, siêu âm qua đường âm đạo có thể làm thay đổi giải phẫu CTC, dẫn tới thay đổi giá trị góc CTC trong quá trình khám. Mặt khác, việc theo dõi một cách khách quan, khoảng cách từ lỗ trong CTC đến cột sống, và màng ối thông khó xác định bằng thăm khám lâm sàng hay siêu âm. Goya và cộng sự trước đó đã đưa ra giả thuyết cho rằng vòng nâng làm cho CTC xoay về thành sau âm đạo. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, Cannie và cộng sự cho thấy CTC thay đổi theo hướng ngược lại, dẫn tới thu hẹp góc CTC. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng về cơ chế hoạt động của vòng nâng CTC Arabin một phần là tác dụng cơ học; hơn nữa, vòng nâng có thể có tác dụng làm thay đổi hướng của kênh CTC về phía cột sống, làm thay đổi

hướng trọng lực tác động lên lỗ trong. Điều này thậm chí có thể giải thích vì sao có sự hồi phục theo thời gian ở một số bệnh nhân hở eo tử cung, theo cách làm cho hai thành CTC đóng lại và chiều dài CTC thậm chí còn dài hơn trước. Tuy nhiên việc đo góc CTC bằng MRI không khả thi nên không được áp dụng trong theo dõi lâm sàng. Cần có nghiên cứu so sánh độ chính xác của khám lâm sàng và/ hoặc siêu âm với MRI trong quá trình theo dõi sự thành bại của việc đặt vòng nâng.

Trong nghiên cứu, theo kết quả bảng 3.32, mô hình hồi quy đa biến đánh giá mối liên quan giữa chiều dài CTC và góc CTC tại thời điểm can thiệp với sinh non <37 tuần cho thấy góc CTC lúc can thiệp có mối liên quan độc lập có ý nghĩa thống kê với sinh non <37 tuần ở nhóm mẹ điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone đơn thuần, với OR (95% CI) = 1,19 (1,1-1,3). Ngược lại, ở nhóm mẹ điều trị dự phòng bằng progesterone kết hợp vòng nâng, chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa chiều dài CTC, góc CTC với sinh non <37 tuần (OR (95% CI) = 1,05 (1,0-1,1)). Sự khác biệt về kết quả nói trên giữa hai nhóm có thể là do vòng nâng đã phần nào thể hiện được vai trò làm thu hẹp góc CTC, qua đó làm giảm tỷ lệ sinh non ở nhóm bệnh nhân này.

Với mục tiêu tìm hiểu kết quả điều chỉnh góc CTC của vòng nâng trong dự phòng sinh non, chúng tôi thực hiện siêu âm đường âm đạo đo chiều dài CTC và góc CTC trên hai nhóm nghiên cứu sau can thiệp điều trị dự phòng. Trong quá trình đánh giá theo dõi, một số yếu tố sau đây có thể coi là hạn chế của nghiên cứu. Thứ nhất, để đánh giá có hay không vai trò thu hẹp góc CTC của vòng nâng một cách hiệu quả nhất thì phải theo dõi liên tục tại mỗi thời điểm thai phụ tái khám sau can thiệp (sau mỗi 2-4 tuần). Tuy nhiên, đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2 là những thai phụ có chiều dài CTC ngắn có nguy cơ cao sinh non, việc thực hiện đo các thông số chiều dài CTC và góc CTC sau can thiệp bằng siêu âm đường âm đạo liên tục, mặc dù không gây hại cho thai phụ và thai nhi, nhưng có thể dẫn đến những lo lắng tiềm ẩn cho thai phụ. Hơn nữa, số đo góc CTC có xu hướng càng lớn khi tuổi thai lớn dần, điều này có thể ảnh hưởng đến kết quả đánh giá do có thể có những yếu tố nhiễu khác không kiểm soát được. Do đó, trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ thực hiện đo các thông số trên ở thời điểm 01 tháng sau

can thiệp điều trị dự phòng (thời điểm T1). Tiếp theo, trong quá trình theo dõi sau can thiệp, mặc dù đã tư vấn đầy đủ kỹ lưỡng về lợi ích cũng như hiệu quả của việc tái khám đúng hẹn, nhưng cũng không thể tránh khỏi việc mất mẫu nghiên cứu. Các lý do mất mẫu trong quá trình theo dõi sau can thiệp thường gặp là: (1) thai phụ khám thai và sinh tại cơ sở y tế khác ngoài Bệnh viện Phụ Sản Hải phòng, (2) thai phụ có chỉ định chấm dứt thai kỳ vì lý do y khoa (tiền sản giật nặng, rau tiền đạo ra máu, thai chậm tăng trưởng trong tử cung...), (3) siêu âm đo góc CTC và chiều dài CTC sau can thiệp được thực hiện bởi một Bác sỹ siêu âm duy nhất giúp hạn chế sai số giữa các người đo khác nhau, tuy nhiên, đây cũng là lý do khiến cho việc thu thập mẫu không được đầy đủ, (4) thai phụ mất dấu nghiên cứu do không quay trở lại khám thai, cũng như không thể liên lạc qua điện thoại, (5) thai phụ không tuân thủ điều trị progesterone... Kết quả trong thời gian theo dõi thai kỳ, chúng tôi thực hiện khám thai và đo chiều dài CTC, góc CTC ở thời điểm T1 trên 61 thai phụ thuộc nhóm điều trị progesterone đơn thuần (trong đó có 01 trường hợp thiếu dữ liệu về chiều dài CTC) và 70 thai phụ thuộc nhóm điều trị kết hợp đặt vòng nâng.

Để theo dõi sự thay đổi của chiều dài CTC và góc CTC sau can thiệp dự phòng (thời điểm T1) so với trước can thiệp (thời điểm T0) của các thai phụ sau đặt vòng nâng trong nghiên cứu, chúng tôi đã sử dụng phương pháp đo chiều dài CTC và góc CTC qua siêu âm đường âm đạo theo kỹ thuật được mô tả bởi Goya và cộng sự [69]. Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, ở nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần, số đo góc CTC ở thời điểm T1 ($101,03 \pm 24,37$ độ) tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($89,92 \pm 23,36$ độ), với $p = 0,001$. Trong khi đó, ở nhóm điều trị progesterone kết hợp vòng nâng, số đo góc CTC ở thời điểm T1 ($100,85 \pm 16,10$ độ) giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($112,35 \pm 17,80$ độ), với $p < 0,001$ (Bảng 3.24). Ngược lại với sự thay đổi số đo góc CTC, ở nhóm điều trị progesterone đơn thuần, chiều dài CTC ở thời điểm T1 ($24,32 \pm 4,78$ mm) tăng không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($23,50 \pm 3,48$ mm), với $p > 0,05$. Ở nhóm điều trị kết hợp vòng nâng, số đo chiều dài CTC ở thời điểm T1 ($22,90 \pm 4,94$ mm) tăng so với thời điểm T0 ($22,78 \pm 3,12$ mm), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ (Bảng 3.25).

Các kỹ thuật siêu âm đo chiều dài CTC khác nhau đã được mô tả. Sử dụng đầu dò đường bụng thường khó có khả năng thu được hình ảnh CTC thích hợp, đặc biệt trong trường hợp CTC ngắn. Để thu được hình ảnh rõ thì bàng quang phải đầy, điều này có thể làm CTC dài giả. Siêu âm đường âm đạo (TVS) đã trở thành phương pháp tiêu chuẩn đo chiều dài CTC, cung cấp trường nhìn toàn bộ kênh CTC trong phần lớn các trường hợp. Tuy vậy, ở những thai phụ có đặt vòng nâng, hình ảnh CTC khó có thể thu nhận được do bóng của vòng nâng. Một phương pháp thay thế khác là siêu âm đường tầng sinh môn, nhưng theo Cicero và cộng sự, phương pháp này chỉ cho hình ảnh rõ nét trong khoảng 80% số trường hợp. Goya và cộng sự (2011) [69] thực hiện RCT đầu tiên so sánh giá trị của các phương pháp siêu âm đo chiều dài CTC bao gồm: TVS truyền thống, siêu âm đường tầng sinh môn (TPS), và TVS kỹ thuật mới - *siêu âm đường âm đạo trong vòng nâng CTC*, ở 43 thai phụ đặt vòng nâng trong khoảng tuổi thai 22-23 tuần. Quy trình TVS bao gồm hai cách đo: cách thứ nhất - đầu dò được đưa vào âm đạo theo hướng cùng đồ trước (kỹ thuật truyền thống), và cách thứ hai - đầu dò được đưa hướng về xương cụt, qua khoảng trống giữa vòng nâng và thành sau âm đạo, sau đó hướng đầu dò lên phía xương mu, vào trong vòng nâng, chạm vào lỗ ngoài hoặc môi trên CTC (kỹ thuật mới) (Hình 3). Hai Bác sĩ liên tục thực hiện các quy trình này và so sánh kết quả các phép đo thu được. Tổng cộng có 258 lần đo (thu được từ 43 thai phụ) được phân tích. Trong tất cả các trường hợp, kênh CTC đều được quan sát thấy khi sử dụng kỹ thuật đo mới. Hệ số tương quan nội tại của các phép đo thu được là 0,58 (95% CI: 0,34-0,75) đối với TPS, 0,65 (95% CI: 0,44-0,79) đối với kỹ thuật TVS truyền thống, và 0,97 (95% CI: 0,95-0,98) đối với kỹ thuật TVS mới. Trong 89% trường hợp không thấy được lỗ ngoài CTC khi đo bằng TPS hoặc TVS truyền thống. Tuy nhiên, lỗ ngoài và kênh CTC đều quan sát thấy bằng TVS kỹ thuật mới trong tất cả các trường hợp được phân tích. Phương pháp TVS trong vòng nâng cho thấy độ tin cậy cao hơn so với TVS truyền thống và TPS. Với cách tiếp cận mới này, sự khác biệt giữa những người đo là tối thiểu, trong khi với các kỹ thuật khác, sự khác biệt này lớn hơn đáng kể do bóng của vòng nâng trên hình ảnh siêu âm CTC, cản trở việc quan sát toàn bộ kênh CTC và chỉ cho phép đo từ lỗ trong đến phần cuối của bóng vòng nâng. Sự khác biệt này cho thấy phương pháp đo phù hợp nhất ở những

bệnh nhân có vòng nâng CTC là sử dụng kỹ thuật TVS trong vòng nâng, do có thể cung cấp trường nhìn tốt hơn về toàn bộ kênh CTC, hơn nữa, lại dễ thực hiện. Các tác giả đã đề xuất kỹ thuật TVS trong vòng nâng để đo và theo dõi chiều dài CTC ở thai phụ có vòng nâng CTC, giúp cải thiện hình ảnh trực quan CTC và tăng độ tin cậy so với các kỹ thuật siêu âm trước đây. Tuy nhiên, do cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ, nên cần những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để xác thực kết quả.

Với mục tiêu khảo sát sự thay đổi góc CTC ở thai phụ sau đặt vòng nâng CTC, đây cũng là phương pháp siêu âm đo chiều dài CTC và góc CTC chúng tôi áp dụng thực hiện trong nghiên cứu, và thu được hình ảnh rõ nét ở tất cả các trường hợp sau đặt vòng nâng CTC (70 thai phụ).

4.2.6. Bàn luận về tác dụng ngoại ý ở hai nhóm nghiên cứu

Về tác dụng ngoại ý sau điều trị dự phòng sinh non ở hai nhóm nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận tăng tiết dịch âm đạo là triệu chứng nổi trội nhất, xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm mẹ điều trị dự phòng bằng kết hợp progesterone và vòng nâng so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần (74,5% so với 17,9%, $p < 0,001$) (Bảng 3.29). Theo Nicolaides và cộng sự (2016) [116], tăng tiết dịch âm đạo là triệu chứng hay gặp nhất, chiếm 10,5% số bệnh nhân sau đặt vòng nâng Arabin, gấp 3 lần nhóm chứng. Nghiên cứu của Pacagnella và cộng sự (2021) [122] cũng cho thấy thai phụ trong nhóm đặt vòng nâng Arabin kết hợp progesterone gặp tác dụng ngoại ý nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần: tăng tiết dịch âm đạo (51,6% so với 25,4%, $p = 0,001$), tiết dịch âm đạo cần điều trị (22,3% so với 6,6%, $p < 0,001$), đau (33,1% so với 24,1%, $p = 0,002$), và ra máu âm đạo (9,7% so với 4,8%, $p = 0,004$). Theo Nguyễn Khánh Linh và cộng sự (2018), triệu chứng này gặp ở phần lớn các thai phụ trong nhóm điều trị đặt vòng nâng Arabin kết hợp progesterone, cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ chỉ điều trị progesterone đơn thuần (70,3% so với 24,2%, $p < 0,001$) [7].

Trái lại, các nghiên cứu sử dụng Hodge pessary cho thấy tỷ lệ tăng tiết dịch âm đạo sau đặt vòng nâng thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu sử dụng Arabin pessary: tỷ lệ này là 6,3% và 7,2% theo Nguyễn Hồng Nhung và cộng sự (2021) và Nguyễn Tuyết Trinh và cộng sự (2022) [10], [14]. Nguyên nhân sự khác biệt này có thể lý

giải là do cơ chế tác dụng khác nhau của 2 loại vòng nâng. Vòng Arabin ôm trọn CTC, làm tăng diện tích tiếp xúc giữa vòng nâng và CTC, gây tăng tiết dịch và ứ đọng dịch âm đạo - cổ tử cung. Vòng Hodge có dạng 2 đường cong khép kín mảnh, chủ yếu làm thay đổi trục CTC và tái phân bố lực lên CTC, do đó làm giảm diện tích tiếp xúc và ít gây tiết dịch âm đạo hơn so với vòng Arabin, ngoài ra cơ chế này cũng phần nào giải thích tỷ lệ gặp triệu chứng đau sau đặt vòng nâng ở những trường hợp sử dụng vòng Hodge lại thấp hơn vòng Arabin.

Trong nghiên cứu chúng tôi, triệu chứng đau gặp trong 04 trường hợp sau đặt vòng (3,9%), tuy nhiên trong 03 trường hợp, cảm giác đau chỉ kéo dài ngày đầu sau đặt vòng nâng và không cần phải điều trị, 01 trường hợp thai phụ có cảm giác đau kéo dài sau đặt vòng, do đó phải tháo vòng nâng, và trường hợp này đã được loại khỏi mẫu phân tích cuối cùng của nghiên cứu. Không có trường hợp nào ra máu âm đạo hay viêm âm đạo phải điều trị. Không gặp trường hợp nào có triệu chứng nhiễm trùng đường niệu, táo bón ở hai nhóm mẹ điều trị dự phòng (Bảng 3.29). Theo kết quả Bảng 3.27, tỷ lệ vỡ ối non trong hai nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần và kết hợp vòng nâng lần lượt là 16% (17/123) và 11,8% (12/102). Đây đều là các trường hợp ối vỡ tự nhiên và không tìm thấy nguyên nhân gây vỡ ối. Bệnh nhân không có các triệu chứng lâm sàng của chuyển dạ, khám mổ vạt ghi nhận không có tình trạng viêm đường sinh dục dưới.

Như vậy, có thể việc sử dụng các loại vòng nâng CTC dự phòng sinh non khác nhau có mối liên quan đến tần suất xuất hiện của các tác dụng không mong muốn sau đặt vòng nâng. Cần thực hiện nghiên cứu so sánh hiệu quả dự phòng sinh non, cũng như theo dõi các tác dụng ngoại ý sau đặt vòng giữa các loại vòng nâng CTC khác nhau, hướng tới mục tiêu đạt hiệu quả điều trị, đồng thời giảm tối đa các tác dụng không mong muốn gây khó chịu ở người mẹ.

4.3. ĐIỂM MẠNH VÀ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

4.3.1. Điểm mạnh và hạn chế của mục tiêu 1 nghiên cứu

Với mục tiêu xây dựng biểu đồ BPV số đo góc CTC ở thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam cung cấp thông tin cơ bản về sự phân bố số đo góc CTC bình thường ở thai phụ đơn thai trong khoảng tuổi thai này. Mặt

khác, thiết lập biểu đồ BPV hoặc tứ phân vị của các dưới nhóm thai phụ cụ thể, gồm nhóm sinh đủ tháng và sinh non, nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ cao sinh non, qua đó cung cấp thông tin cơ bản về giá trị góc CTC bình thường ở thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, và ở các dưới nhóm thai phụ. Thiết kế nghiên cứu tiến cứu giúp kiểm soát nguy cơ sai lệch thông tin. Hơn nữa, việc khảo sát giá trị góc CTC được thực hiện trên một mẫu nghiên cứu lớn, cũng có thể coi là điểm mạnh của nghiên cứu.

Tuy nhiên, nghiên cứu chúng tôi còn có một số hạn chế như sau: việc lựa chọn mẫu nghiên cứu từ một trung tâm sản khoa duy nhất (Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng), có thể ảnh hưởng đến tính đại diện của quần thể nghiên cứu. Bên cạnh đó, chúng tôi chưa đánh giá được sai số nội tại của phương pháp đo góc CTC trong nghiên cứu này.

4.3.2. Điểm mạnh và hạn chế của mục tiêu 2 nghiên cứu

Với mục tiêu đánh giá kết quả điều chỉnh góc CTC bằng vòng nâng trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn, thông qua đánh giá giá trị của progesterone kết hợp với vòng nâng trên nhóm thai phụ có số đo góc CTC tù, và khảo sát sự thay đổi số đo góc CTC sau đặt vòng nâng bằng kỹ thuật TVS trong vòng nâng, nghiên cứu này có một số điểm mạnh như sau:

- Nghiên cứu bán thực nghiệm có cỡ mẫu mỗi nhóm phân tích được tính toán cụ thể, đảm bảo tính đại diện và giá trị cho kết quả nghiên cứu.

- Mẫu nghiên cứu có tính đồng nhất, chỉ bao gồm những thai phụ đơn thai có chiều dài CTC ngắn ≤ 25 mm, mà không có các yếu tố nguy cơ sinh non khác (tiền sử sinh non, tiền sử can thiệp thủ thuật trên CTC trước đó...) có thể ảnh hưởng đến kết cục thai kỳ.

- Quá trình khám thai, tư vấn, thực hiện kỹ thuật đặt vòng nâng được thực hiện bởi hai Bác sỹ trong nhóm nghiên cứu được đào tạo bài bản chuyên ngành Sản Phụ khoa nói chung và các kỹ thuật điều trị dự phòng sinh non nói riêng, đảm bảo sự chính xác và hiệu quả điều trị.

Bên cạnh đó, nghiên cứu còn có một số điểm hạn chế sau:

- Nghiên cứu bán thực nghiệm có phương pháp chọn mẫu không ngẫu nhiên, quyết định đặt vòng nâng CTC ảnh hưởng bởi lựa chọn của bệnh nhân, có thể dẫn

đến sai lệch phân loại. Hầu hết các bệnh nhân lựa chọn đặt vòng nâng là những thai phụ có số đo góc CTC lớn, nên có thể chưa làm rõ được vai trò của vòng nâng trên các đối tượng khác.

- Kết quả nghiên cứu cho thấy vai trò của phương pháp điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng có khả năng làm giảm nguy cơ sinh non ở dưới nhóm thai phụ có số đo góc CTC $\geq 95^\circ$ và $\geq 105^\circ$, tuy nhiên chưa chỉ ra rõ sự thay đổi góc CTC này ảnh hưởng như thế nào tới kết cục sinh non.

- Mặc dù một số biến số đã được sử dụng để hiệu chỉnh mối liên quan giữa góc CTC, chiều dài CTC với sinh non, nghiên cứu vẫn thiếu thông tin về các yếu tố khác như mẹ tiếp xúc với thuốc lá, chỉ số khối cơ thể, nhiễm trùng, đàn hồi mô cổ tử cung... có khả năng ảnh hưởng tới kết cục sinh non.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trị số góc cổ tử cung trên siêu âm và kết quả điều chỉnh góc cổ tử cung trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai, nghiên cứu chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

1. Xây dựng biểu đồ bách phân vị của góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần.

- Giá trị trung bình góc CTC tăng có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 2,25^o/ tuần (95% CI: 1,66-2,85). Hệ số tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm $r = 0,211$ ($p < 0,001$).

- Giá trị trung bình góc CTC của nhóm sinh đủ tháng tăng có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 2,0^o/ tuần (95% CI: 1,40-2,61). Hệ số tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm $r = 0,202$ ($p < 0,001$).

- Giá trị trung bình góc CTC của nhóm sinh non tăng không có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 1,91^o/ tuần (95% CI: -0,13-3,94). Hệ số tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm $r = 0,089$ ($p = 0,389$).

- Giá trị trung bình góc CTC của nhóm không có nguy cơ sinh non tăng có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 2,29^o/ tuần (95% CI: 1,67-2,91). Hệ số tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm $r = 0,219$ ($p < 0,001$).

- Giá trị trung bình góc CTC của nhóm có nguy cơ sinh non tăng có ý nghĩa thống kê theo tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần, tăng trung bình 2,82^o/ tuần (95% CI: 0,65-4,99). Hệ số tương quan giữa số đo góc CTC và tuổi thai lúc siêu âm $r = 0,265$ ($p < 0,001$).

2. Đánh giá kết quả điều chỉnh góc cổ tử cung bằng vòng nâng trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn.

- Ở nhóm thai phụ có số đo góc CTC $\geq 95^\circ$, điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng có liên quan đến giảm khả năng sinh non <37 tuần và <34 tuần so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần, với OR (95% CI) lần lượt là 0,34 (0,15-0,80) và 0,30 (0,09-0,98).

- Ở nhóm thai phụ có số đo góc CTC $\geq 105^\circ$, điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng có liên quan đến giảm khả năng sinh non <37 tuần và <34 tuần so với nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần, với OR (95% CI) lần lượt là 0,03 (0,01-0,13) và 0,08 (0,02-0,35).

- Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa góc CTC lúc can thiệp và sinh non <37 tuần ở nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần với OR (95% CI) = 1,19 (1,07-1,33). Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa chiều dài CTC, góc CTC ở nhóm mẹ điều trị kết hợp với sinh non <37 tuần ($p > 0,05$).

- Ở nhóm mẹ điều trị progesterone kết hợp vòng nâng, số đo góc CTC ở thời điểm T1 ($100,85 \pm 16,10$ độ) giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($112,35 \pm 17,80$ độ), với $p < 0,05$. Ở nhóm mẹ điều trị progesterone đơn thuần, số đo góc CTC ở thời điểm T1 ($101,03 \pm 24,37$ độ) tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($89,92 \pm 23,36$ độ), với $p < 0,05$.

KIẾN NGHỊ

1. Tiến hành nghiên cứu mô tả sự phân bố số đo góc cổ tử cung với khoảng tuổi thai rộng hơn, nhằm cung cấp giá trị góc cổ tử cung bình thường và khảo sát sự thay đổi số đo góc cổ tử cung theo tuổi thai rộng hơn trong thai kỳ.

2. Cân nhắc lựa chọn điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng cổ tử cung dự phòng sinh non trên thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn (≤ 25 mm) và góc cổ tử cung tù ($\geq 95^\circ$).

3. Thực hiện nghiên cứu với phương pháp lấy mẫu ngẫu nhiên trên nhóm thai phụ có số đo góc cổ tử cung tù, để đánh giá cụ thể hơn vai trò dự phòng sinh non của phương pháp điều trị kết hợp progesterone và vòng nâng cổ tử cung.

4. Thực hiện nghiên cứu tiếp theo phân tích mối liên quan giữa sự thay đổi góc cổ tử cung với kết cục sinh non.

5. Nghiên cứu xác định ngưỡng cắt góc cổ tử cung dự báo sinh non, đánh giá hiệu quả dự báo sinh non của góc cổ tử cung kết hợp với chiều dài cổ tử cung, đặc biệt trên những thai phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn.

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

1. Nguyễn Thị Hoàng Trang, Bùi Văn Hiếu, Đới Tú Mai. “Nghiên cứu giá trị dự báo sinh non của góc cổ tử cung đo trên siêu âm ở quý hai ở thai phụ đơn thai có tiền sử sinh non”. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2019; 483(1): 5-8.
2. Nguyễn Thị Hoàng Trang, Bùi Văn Hiếu, Bùi Tùng Lâm. “Đánh giá kết quả dự phòng sinh non trên sản phụ có chiều dài cổ tử cung ngắn tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng”. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2021; 503 (số đặc biệt): 312-316.
3. Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm. “Giá trị tiên lượng sinh non của góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16-24 tuần”. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2022; 515(số đặc biệt): 386-397.
4. Bùi Văn Hiếu, Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Văn Quân “Giá trị dự báo nguy cơ sinh non của chiều dài cổ tử cung ở thai phụ song thai”. *Tạp chí Phụ sản* 2021; 19(3):19-25. DOI:10.46755/vjog.2021.3.1241.
5. 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 16-24 tuần”. *Tạp chí Y Dược Huế - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế - Số 7 tập 13, tháng 12/2023*. DOI: 10.34071/jmp.2023.7.14.
6. Nguyễn Thị Hoàng Trang, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vũ Văn Tâm. “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 and Childbirth* (2023) 23:301. DOI:10.1186/s12884-023-05597-3.
7. Nguyễn Thị Hoàng Trang, Vũ Văn Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2024), Uterocervical angle and cervical length measurements for preterm birth prediction in low-risk singleton pregnant women: A prospective cohort study, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4184828/v1> (Đã được chấp nhận ngày 09/07/2024, đang chờ biên tập).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Vương Đình Bảo Anh, Nguyễn Quốc Anh, Phạm Thị Thuỳ Dương và Cộng sự (2021), "Progesterone trong thực hành lâm sàng Sản - Phụ khoa", *Dự phòng sinh non*, tr. 63-75.
2. Bệnh viện Từ Dũ (2022), "Chuyên dạ sinh non", *Phác đồ điều trị sản phụ khoa 2022*, Bệnh viện Từ Dũ, tr. 208 - 219.
3. Bộ Y Tế - Vụ Sức khỏe Bà mẹ (2017), *Hướng dẫn Quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản*.
4. Lê Văn Hiền, Vũ Văn Tâm (2017), "Báo cáo loạt ca 74 trường hợp điều trị dự phòng sinh non bằng vòng nâng cổ tử cung", *Tạp chí Y học*(17), tr. 45-48.
5. Nguyễn Vũ Quốc Huy, Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm và cộng sự (2022), "Bài giảng Nội Tiết Sinh Sản", *Giáo trình Sản Phụ Khoa Sau Đại học, Tập 2*, tr. 331-339.
6. Nguyễn Vũ Quốc Huy, Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm và cộng sự (2022), "Sinh non", *Giáo trình Sản Phụ Khoa Sau Đại học, Tập 1*, tr. 204-217.
7. Nguyễn Khánh Linh (2018), "Vòng nâng cổ tử cung so với progesterone đặt âm đạo trong dự phòng sinh non ở thai phụ song thai có chiều dài cổ tử cung <38mm", *Tạp chí Phụ sản*, 16, tr. 19-25.
8. Lê Tấn Lợi, Hoàng Thy Nhạc Vũ, Nguyễn Đoàn Thảo Quyên (2023), "Phân tích chi phí-hiệu quả của phương pháp đặt vòng nâng cổ tử cung so với đặt viên progesterone âm đạo trong dự phòng sinh non tại Bệnh viện Mỹ Đức", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 524(1B), tr. 73-78.
9. Hoàng Văn Minh, Lưu Ngọc Hoạt (2020), *Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe*, Trường Đại học Y tế công cộng.
10. Nguyễn Hồng Nhung, Võ Minh Tuấn (2021), "Kết cục thai kỳ ở bệnh nhân đặt vòng nâng cổ tử cung từ 14-32 tuần để dự phòng sinh non tại Bệnh viện Từ Dũ", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 25(1), tr. 94-100.

11. Vũ Văn Tâm, Vũ Thị Minh Phương, Nguyễn Văn Lợi (2018), "Kết quả của kỹ thuật đặt vòng nâng cổ tử cung trong dự phòng đẻ non tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng", *Tạp chí Phụ sản*, 16(2), tr. 60-64.
12. Ông Quốc Thái, Huỳnh Thanh Liêm, Lâm Đức Tâm và cộng sự (2024), "Đánh giá kết quả dự phòng sinh non của vòng nâng cổ tử cung và progesterone ở thai phụ 16-28 tuần tại bệnh viện phụ sản thành phố Cần Thơ năm 2022-2024", *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, 74, tr. 112-118.
13. Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm (2017), "Nội tiết thai kỳ", *Nội tiết Phụ khoa và Y học sinh sản*, tr. 162-170.
14. Nguyễn Tuyết Trinh, Cao Ngọc Thành (2023), "Kết quả dự phòng sinh non bằng vòng nâng cổ tử cung ở thai phụ mang đơn thai từ 14 - 32 tuần", *Tạp chí Phụ sản*, 21(2), tr. 49-54.
15. Nguyễn Văn Tuấn (2015), "Y học Thực chứng (Evidence-based Medicine)", *Diễn giải nghiên cứu tiên lượng ROC curve*, tr. 151-162.

TIẾNG ANH

16. Abdel-Aleem H., Shaaban O. M., Abdel-Aleem M. A., et al (2022), "Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies", *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), p. Cd014508.
17. ACOG (2008), "Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth", *Obstet Gynecol*, 112(4), pp. 963-965.
18. ACOG (2013), "Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion", *Obstet Gynecol*, 121(6), pp. 1394-1406.
19. ACOG (2021), "Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234", *Obstet Gynecol*, 138(2), pp. e65-e90.
20. Adams M. M., Elam-Evans L. D., Wilson H. G., et al (2000), "Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery", *Jama*, 283(12), pp. 1591-1596.
21. Adams Waldorf K. M., Singh N., Mohan A. R., et al (2015), "Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates", *Am J Obstet Gynecol*, 213(6), pp. 830.e831-830.e819.

22. Allotey J., Zamora J., Cheong-See F., et al (2018), "Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children", *Bjog*, 125(1), pp. 16-25.
23. Ananth C. V., Getahun D., Peltier M. R., et al (2006), "Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth", *Am J Obstet Gynecol*, 195(3), pp. 643-650.
24. Antsaklis P., Daskalakis G., Pilalis A., et al (2011), "The role of cervical length measurement at 11–14 weeks for the prediction of preterm delivery", *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(3), pp. 465-470.
25. Arabin B., Alfirevic Z. (2013), "Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42(4), pp. 390-399.
26. Barinov S. V., Artymuk N. V., Novikova O. N., et al (2021), "Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 34(13), pp. 2071-2079.
27. Berghella V., Ciardulli A., Rust O. A., et al (2017), "Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50(5), pp. 569-577.
28. Berghella V., Owen J., MacPherson C., et al (2007), "Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth", *Obstet Gynecol*, 109(4), pp. 863-869.
29. Berghella V., Palacio M., Ness A., et al (2017), "Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49(3), pp. 322-329.

30. Berghella V., Talucci M. and Desai A. (2003), "Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies?", *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 21(2), pp. 140-144.
31. Biggio J. (2024), "SMFM Consult Series #70: Management of short cervix in individuals without a history of spontaneous preterm birth", *Am J Obstet Gynecol*, 231(2), pp. B2-b13.
32. Bloom S. L., Leveno K. J. (2017), "Unproven Technologies in Maternal-Fetal Medicine and the High Cost of US Health Care", *Jama*, 317(10), pp. 1025-1026.
33. Cannie M. M., Dobrescu O., Gucciardo L., et al (2013), "Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42(4), pp. 426-433.
34. Care A., Nevitt S. J., Medley N., et al (2022), "Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis", *Bmj*, 376, p. e064547.
35. Carter J., Seed P. T., Watson H. A., et al (2020), "Development and validation of predictive models for QUIPP App v.2: tool for predicting preterm birth in women with symptoms of threatened preterm labor", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55(3), pp. 357-367.
36. Celik E., To M., Gajewska K., et al (2008), "Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31(5), pp. 549-554.
37. Chawanpaiboon S., Vogel J. P., Moller A. B., et al (2019), "Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis", *Lancet Glob Health*, 7(1), pp. e37-e46.

38. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists (2012), "Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth", *Obstet Gynecol*, 120(4), pp. 964-973.
39. Conde-Agudelo A., Romero R., Da Fonseca E., et al (2018), "Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis", *Am J Obstet Gynecol*, 219(1), pp. 10-25.
40. Convertino V. A., Bloomfield S. A. and Greenleaf J. E. (1997), "An overview of the issues: physiological effects of bed rest and restricted physical activity", *Med Sci Sports Exerc*, 29(2), pp. 187-190.
41. Coutinho C. M., Sotiriadis A., Odibo A., et al (2022), "ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 60(3), pp. 435-456.
42. Crane J. M., Hutchens D. (2008), "Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31(5), pp. 579-587.
43. Crosby D. A., Miletin J., Semberova J., et al (2016), "Is routine transvaginal cervical length measurement cost-effective in a population where the risk of spontaneous preterm birth is low?", *Acta Obstet Gynecol Scand*, 95(12), pp. 1391-1395.
44. Cunningham, Leveno, Dashe, et al (2022), "Preterm birth ", *Williams obstetrics*, pp. 792-794.
45. Daskalakis G., Theodora M., Antsaklis P., et al (2018), "Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature", *Biomed Res Int*, 2018, p. 1837478.
46. Dodd J. M., Flenady V. J., Cincotta R., et al (2008), "Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review", *Obstet Gynecol*, 112(1), pp. 127-134.

47. Dodd J. M., Grivell R. M., CM O. B., et al (2019), "Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy", *Cochrane Database Syst Rev*, 2019(11).
48. Domin C. M., Smith E. J. and Terplan M. (2010), "Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis", *Ultrasound Q*, 26(4), pp. 241-248.
49. Dziadosz M., Bennett T. A., Dolin C., et al (2016), "Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth", *Am J Obstet Gynecol*, 215(3), pp. 376.e371-377.
50. Einerson B. D., Grobman W. A. and Miller E. S. (2016), "Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth", *Am J Obstet Gynecol*, 215(1), pp. 100.e101-107.
51. Elovitz M., Wang Z. (2004), "Medroxyprogesterone acetate, but not progesterone, protects against inflammation-induced parturition and intrauterine fetal demise", *Am J Obstet Gynecol*, 190(3), pp. 693-701.
52. Elovitz M. A., Mrinalini C. (2006), "The use of progestational agents for preterm birth: lessons from a mouse model", *Am J Obstet Gynecol*, 195(4), pp. 1004-1010.
53. Enakpene C. A., DiGiovanni L., Jones T. N., et al (2018), "Cervical cerclage for singleton pregnant patients on vaginal progesterone with progressive cervical shortening", *Am J Obstet Gynecol*, 219(4), pp. 397.e391-397.e310.
54. EPPPIC Group (2021), "Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials", *Lancet*, 397(10280), pp. 1183-1194.
55. Ercan F., Yenigul N. N. and Baser E. (2021), "Measurement of the Uterocervical Angle for Predicting the Latent Period in Pregnancy Exhibiting Premature Membrane Rupture", *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 86(1-2), pp. 200-208.

56. Esplin M. S., Elovitz M. A., Iams J. D., et al (2017), "Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women", *Jama*, 317(10), pp. 1047-1056.
57. Facchinetti F., Paganelli S., Comitini G., et al (2007), "Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate", *Am J Obstet Gynecol*, 196(5), pp. 453.e451-454; discussion 421.
58. Farràs Llobet A., Regincós Martí L., Higuera T., et al (2018), "The uterocervical angle and its relationship with preterm birth", *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(14), pp. 1881-1884.
59. Ferrero D. M., Larson J., Jacobsson B., et al (2016), "Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births", *PLoS One*, 11(9), p. e0162506.
60. Figarella A., Chau C., Loundou A., et al (2023), "The introduction of a universal transvaginal cervical length screening program is associated with a reduced preterm birth rate", *Am J Obstet Gynecol*, 228(2), pp. 219.e211-219.e214.
61. FIGO Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal M. (2015), "Best practice in maternal-fetal medicine", *Int J Gynaecol Obstet*, 128(1), pp. 80-82.
62. Fonseca E. B., Celik E., Parra M., et al (2007), "Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix", *N Engl J Med*, 357(5), pp. 462-469.
63. França M. S., Hatanaka A. R., Cruz J. J., et al (2022), "Cervical pessary plus vaginal progesterone in a singleton pregnancy with a short cervix: an experience-based analysis of cervical pessary's efficacy", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 35(25), pp. 6670-6680.

64. Furcron A. E., Romero R., Plazyo O., et al (2015), "Vaginal progesterone, but not 17 α -hydroxyprogesterone caproate, has antiinflammatory effects at the murine maternal-fetal interface", *Am J Obstet Gynecol*, 213(6), pp. 846.e841-846.e819.
65. Glover A. V., Manuck T. A. (2018), "Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review", *Semin Fetal Neonatal Med*, 23(2), pp. 126-132.
66. Goldstein M. J., Bailer J. M. and Gonzalez-Brown V. M. (2023), "Uterocervical angle in predicting spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis", *AJOG Glob Rep*, 3(3), p. 100240.
67. Goodell M., Leechalad L. and Soti V. (2024), "Are Cervical Pessaries Effective in Preventing Preterm Birth?", *Cureus*, 16(1), p. e51775.
68. Goodfellow L., Alfirevic Z. (2019), "Authors' reply re: Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: a prospective cohort study", *Bjog*, 126(13), p. 1643.
69. Goya M., Pratcorona L., Higuera T., et al (2011), "Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38(2), pp. 205-209.
70. Goya M., Pratcorona L., Merced C., et al (2012), "Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial", *The Lancet*, 379(9828), pp. 1800-1806.
71. Greco E., Gupta R., Syngelaki A., et al (2012), "First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length", *Fetal diagnosis and therapy*, 31(3), pp. 154-161.
72. Grobman W. A., Gilbert S. A., Iams J. D., et al (2013), "Activity restriction among women with a short cervix", *Obstet Gynecol*, 121(6), pp. 1181-1186.
73. Gudicha D. W., Romero R., Kabiri D., et al (2021), "Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator", *Am J Obstet Gynecol*, 224(3), pp. 288.e281-288.e217.

74. Hassan S., Romero R., Vidyadhari D., et al (2011), "Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 38(1), pp. 18-31.
75. Hessami K., D'Alberti E., Mascio D. D., et al (2024), "Universal cervical length screening and risk of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis", *Am J Obstet Gynecol MFM*, 6(5s), p. 101343.
76. Hessami K., Kasraeian M., Sepúlveda-Martínez Á., et al (2021), "The novel ultrasonographic marker of uterocervical angle for prediction of spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis", *Fetal Diagnosis and Therapy*, 48(2), pp. 81-87.
77. Hoffman M. K., Clifton R. G., Biggio J. R., et al (2023), "Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth in Individuals With a Short Cervix: The TOPS Randomized Clinical Trial", *Jama*, 330(4), pp. 340-348.
78. Honest H., Bachmann L. M., Sundaram R., et al (2004), "The accuracy of risk scores in predicting preterm birth--a systematic review", *J Obstet Gynaecol*, 24(4), pp. 343-359.
79. House M., McCabe R. and Socrate S. (2013), "Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy", *Clin Anat*, 26(1), pp. 97-104.
80. Hughes K., Ford H., Thangaratinam S., et al (2023), "Diagnosis or prognosis? An umbrella review of mid-trimester cervical length and spontaneous preterm birth", *Bjog*, 130(8), pp. 866-879.
81. Hughes K., Sim S., Roman A., et al (2017), "Outcomes and predictive tests from a dedicated specialist clinic for women at high risk of preterm labour: A ten year audit", *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 57(4), pp. 405-411.
82. Hui S. Y., Chor C. M., Lau T. K., et al (2013), "Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial", *Am J Perinatol*, 30(4), pp. 283-288.

83. Iams J. D., Goldenberg R. L., Meis P. J., et al (1996), "The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network", *N Engl J Med*, 334(9), pp. 567-572.
84. Iams J. D., Romero R., Culhane J. F., et al (2008), "Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth", *Lancet*, 371(9607), pp. 164-175.
85. Ibrahim M., Moharam N. and Rehan A. R. (2022), "Assessment of Utero-Cervical Angle as an ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth in singleton pregnancy", *International journal of health sciences*, 6(S7), pp. 915-925.
86. Karbasian N., Sheikh M., Pirjani R., et al (2016), "Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomized clinical trial", *J Obstet Gynaecol Res*, 42(12), pp. 1673-1679.
87. Keelan J. A., Blumenstein M., Helliwell R. J., et al (2003), "Cytokines, prostaglandins and parturition--a review", *Placenta*, 24 Suppl A, pp. S33-46.
88. Keeganasseril A., Suri V., Bagga R., et al (2007), "Pre-induction sonographic assessment of the cervix in the prediction of successful induction of labour in nulliparous women", *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 47(5), pp. 389-393.
89. Khader Y. S., Ta'ani Q. (2005), "Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis", *J Periodontol*, 76(2), pp. 161-165.
90. Khamees R. E., Khattab B. M., Elshahat A. M., et al (2022), "Uterocervical angle versus cervical length in the prediction of spontaneous preterm birth in singleton pregnancy", *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 156(2), pp. 304-308.

91. Knight J. C., Tenbrink E., Onslow M., et al (2018), "Uterocervical angle measurement improves prediction of preterm birth in twin gestation", *American Journal of Perinatology*, 35(07), pp. 648-654.
92. Knight J. C., Tenbrink E., Sheng J., et al (2017), "Anterior uterocervical angle measurement improves prediction of cerclage failure", *J Perinatol*, 37(4), pp. 375-379.
93. Kumar D., Moore R. M., Mercer B. M., et al (2017), "In an in-vitro model using human fetal membranes, 17- α hydroxyprogesterone caproate is not an optimal progestogen for inhibition of fetal membrane weakening", *Am J Obstet Gynecol*, 217(6), pp. 695.e691-695.e614.
94. Kusanovic J. P., Espinoza J., Romero R., et al (2007), "Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery", *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30(5), pp. 706-714.
95. Larma J. D., Iams J. D. (2012), "Is sonographic assessment of the cervix necessary and helpful?", *Clin Obstet Gynecol*, 55(1), pp. 324-335.
96. Laughon S. K., Albert P. S., Leisher K., et al (2014), "The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype", *Am J Obstet Gynecol*, 210(2), pp. 131.e131-138.
97. Li D., Liu L. and Odouli R. (2009), "Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study", *Hum Reprod*, 24(1), pp. 146-153.
98. Lim K., Butt K. and Crane J. M. (2018), "No. 257-Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies", *J Obstet Gynaecol Can*, 40(2), pp. e151-e164.
99. Lima S. A. M., El Dib R. P., Rodrigues M. R. K., et al (2018), "Is the risk of low birth weight or preterm labor greater when maternal stress is experienced during pregnancy? A systematic review and meta-analysis of cohort studies", *PLoS One*, 13(7), p. e0200594.

100. Lockwood C. J. (1999), "Stress-associated preterm delivery: The role of corticotropin-releasing hormone", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(1, Supplement 2), pp. S264-S266.
101. Lockwood C. J., Arcuri F., Toti P., et al (2006), "Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulate interleukin-8 expression in third trimester decidual cells: implications for the genesis of chorioamnionitis", *Am J Pathol*, 169(4), pp. 1294-1302.
102. Luechathananon S., Songthamwat M. and Chaiyarach S. (2021), "Uterocervical angle and cervical length as a tool to predict preterm birth in threatened preterm labor", *International Journal of Women's Health*, pp. 153-159.
103. Lynch T. A., Szlachetka K. and Seligman N. S. (2017), "Ultrasonographic change in uterocervical angle is not a risk factor for preterm birth in women with a short cervix", *American journal of perinatology*, 34(11), pp. 1058-1064.
104. Mackenzie A. P., Schatz F., Krikun G., et al (2004), "Mechanisms of abruptio-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression", *Am J Obstet Gynecol*, 191(6), pp. 1996-2001.
105. Makled A., Abuelghar W., Shabaan M., et al (2021), "Relationship between Uterocervical Angle and Prediction of Spontaneous Preterm Birth", *Evidence Based Women's Health Journal*, 11(3), pp. 256-263.
106. Makrydimas G., Barmpalia Z. and Sotiriadis A. (2019), "Cervical cerclage for women with shortening cervix while on progesterone", *Am J Obstet Gynecol*, 220(2), pp. 209-210.
107. McIntosh J., Feltovich H., Berghella V., et al (2016), "The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention", *Am J Obstet Gynecol*, 215(3), pp. B2-7.

108. Melcer Y., Kovo M., Maymon R., et al (2020), "Arabin cervical pessary with vaginal progesterone versus vaginal progesterone for preventing preterm delivery", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 33(20), pp. 3439-3444.
109. Mella M. T., Berghella V. (2009), Prediction of preterm birth: cervical sonography, *Seminars in perinatology*, Elsevier, pp. 317-324.
110. Mendoza Cobaleda M., Ribera I., Maiz N., et al (2019), "Cervical modifications after pessary placement in singleton pregnancies with maternal short cervical length: 2D and 3D ultrasound evaluation", *Acta Obstet Gynecol Scand*, 98(11), pp. 1442-1449.
111. Mendoza M., Goya M., Gascón A., et al (2017), "Modification of cervical length after cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30(13), pp. 1596-1601.
112. Miller E. S., Tita A. T. and Grobman W. A. (2015), "Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women: An Evaluation of Risk-Based Strategies", *Obstet Gynecol*, 126(1), pp. 61-66.
113. Movahedi M., Goharian M., Rasti S., et al (2024), "The uterocervical angle-cervical length ratio: A promising predictor of preterm birth?", *Int J Gynaecol Obstet*, pp. 1-8.
114. Natarajan S., Alavandar E., Kashyap R., et al (2023), "Correlation of Cervical Length, Anterior Uterocervical Angle, and Cervical Elastography with the Incidence of Preterm Labor", *Journal of Fetal Medicine*.
115. NICE (2015), " Preterm labour and birth", *NICE Guideline 25, Methods, evidence and recommendations*
116. Nicolaides K. H., Syngelaki A., Poon L. C., et al (2016), "A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth", *N Engl J Med*, 374(11), pp. 1044-1052.
117. Norman J. E., Marlow N., Messow C. M., et al (2016), "Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial", *Lancet*, 387(10033), pp. 2106-2116.

118. OECD/World Health Organization (2018), *Preterm birth and low birth weight*, Health at a glance: Asia/Pacific : Measuring progress towards universal health coverage, OECD Publishing Paris.
119. Oner C., Schatz F., Kizilay G., et al (2008), "Progesterone-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in term decidual cells: implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery", *J Clin Endocrinol Metab*, 93(1), pp. 252-259.
120. Owen J., Hankins G., Iams J. D., et al (2009), "Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length", *Am J Obstet Gynecol*, 201(4), pp. 375.e371-378.
121. Özdemirci Ş., Demirdağ E., Kasapoğlu T., et al (2016), "Obstetric outcome of second trimester antenatal bleeding", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29(20), pp. 3395-3399.
122. Pacagnella R. C., Mol B. W., Borovac-Pinheiro A., et al (2019), "A randomized controlled trial on the use of pessary plus progesterone to prevent preterm birth in women with short cervical length (P5 trial)", *BMC Pregnancy Childbirth*, 19(1), p. 442.
123. Park H. S., Kwon H., Kwak D. W., et al (2019), "Addition of Cervical Elastography May Increase Preterm Delivery Prediction Performance in Pregnant Women with Short Cervix: a Prospective Study", *J Korean Med Sci*, 34(9), p. e68.
124. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234 (2021), *Obstet Gynecol*, 138(2), pp. e65-e90.
125. QUIPP app website (2017), accessed, from <https://quipp.org/>.
126. Romero R., Conde-Agudelo A., Da Fonseca E., et al (2018), "Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data", *Am J Obstet Gynecol*, 218(2), pp. 161-180.

127. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J. P., et al (2006), "The preterm parturition syndrome", *Bjog*, 113 Suppl 3(Suppl 3), pp. 17-42.
128. Romero R., Kusanovic J., Espinoza J., et al (2007), "What is amniotic fluid 'sludge'?", *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30(5), p. 793.
129. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A., et al (2012), "Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data", *Am J Obstet Gynecol*, 206(2), pp. 124.e121-119.
130. Rozenberg P. (2017), "Universal cervical length screening for singleton pregnancies with no history of preterm delivery, or the inverse of the Pareto principle", *Bjog*, 124(7), pp. 1038-1045.
131. Saccone G., Berghella V., Venturella R., et al (2018), "Effects of exercise during pregnancy in women with short cervix: Secondary analysis from the Italian Pessary Trial in singletons", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 229, pp. 132-136.
132. Saccone G., Ciardulli A., Xodo S., et al (2017), "Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis", 36(8), pp. 1535-1543.
133. Saccone G., Maruotti G. M., Giudicepietro A., et al (2017), "Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial", *Jama*, 318(23), pp. 2317-2324.
134. Salomon L. J., Alfirevic Z., Berghella V., et al (2022), "ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 59(6), pp. 840-856.
135. Sanchez-Ramos L., Kaunitz A. M. and Delke I. (2005), "Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials", *Obstet Gynecol*, 105(2), pp. 273-279.

136. Sawaddisan R., Kor-Anantakul O., Pruksanusak N., et al (2020), "Uterocervical angle measurement for preterm birth prediction in singleton pregnant women with no history of preterm birth and normal cervical length: A prospective cohort study", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 252, pp. 30-35.
137. Sawaddisan R., Kor-Anantakul O., Pruksanusak N., et al (2021), "Distribution of uterocervical angles in the second trimester of pregnant women at low risk for preterm delivery", *J Obstet Gynaecol*, 41(1), pp. 77-82.
138. Schaaf J. M., Ravelli A. C., Mol B. W., et al (2012), "Development of a prognostic model for predicting spontaneous singleton preterm birth", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 164(2), pp. 150-155.
139. Sepúlveda-Martínez A., Díaz F., Muñoz H., et al (2017), "Second-trimester anterior cervical angle in a low-risk population as a marker for spontaneous preterm delivery", *Fetal diagnosis and therapy*, 41(3), pp. 220-225.
140. Sfakianaki A. K., Norwitz E. R. (2006), "Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19(12), pp. 763-772.
141. Sheiner E., Mazor-Drey E. and Levy A. (2009), "Asymptomatic bacteriuria during pregnancy", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22(5), pp. 423-427.
142. Shennan A., Suff N., Leigh Simpson J., et al (2021), "FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery", *Int J Gynaecol Obstet*, 155(1), pp. 16-18.
143. Shi W., Qin J., Ding Y., et al (2018), "The predictive role of transperineal ultrasound measuring anterior uterocervical angle and cervical length on preterm birth", *Int J Clin Exp Med*, 11(6), pp. 5980-5985.
144. Singh P. K., Srivastava R., Kumar I., et al (2022), "Evaluation of Uterocervical Angle and Cervical Length as Predictors of Spontaneous Preterm Birth", *Indian J Radiol Imaging*, 32(1), pp. 10-15.

145. Sinkey R. G., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S., et al (2020), "Thrombin-Induced Decidual Colony-Stimulating Factor-2 Promotes Abruption-Related Preterm Birth by Weakening Fetal Membranes", *Am J Pathol*, 190(2), pp. 388-399.
146. Sochacki-Wójcicka N., Wojcicki J., Bomba-Opon D., et al (2015), "Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46(3), pp. 377-378.
147. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella (2012), "Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice", *Am J Obstet Gynecol*, 206(5), pp. 376-386.
148. Souka A. P., Maritsa V. A. and Eleftheriades M. (2024), "Screening vs. no screening for preterm delivery in low-risk singleton pregnancies: comparison by propensity score analysis", *Arch Gynecol Obstet*, 309(1), pp. 133-138.
149. Sperling J. D., Dahlke J. D. and Gonzalez J. M. (2017), "Cerclage Use: A Review of 3 National Guidelines", *Obstet Gynecol Surv*, 72(4), pp. 235-241.
150. Stewart L. A., Simmonds M., Duley L., et al (2021), "Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials", *The Lancet*, 397(10280), pp. 1183-1194.
151. Sur B., Misra S. and Dash S. (2017), "Evaluation of the anterior cervical angle of the uterus to predict spontaneous preterm birth", *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 6(6), pp. 2323-2327.
152. Swanson K., Grobman W. A. and Miller E. S. (2018), "Is Uterocervical Angle Associated with Gestational Latency after Physical Exam Indicated Cerclage?", *Am J Perinatol*, 35(9), pp. 840-843.

153. The Fetal Medicine Foundation (2016), *Cervical assessment*, accessed, from Available from: <https://fetalmedicine.org/education/cervical-assessment>.
154. The Fetal Medicine Foundation (2023), *Risk assessment. Risk for spontaneous birth at < 28, < 31, < 34 or < 37 week.*, accessed, from <https://fetalmedicine.org/research/assess/preterm/cervix>.
155. To M., Skentou C., Royston P., et al (2006), "Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study", *27(4)*, pp. 362-367.
156. Tran V. T. T., Nguyen N. A., Nguyen N. T., et al (2023), "Development of children born to women with twin pregnancies treated with cervical pessary or vaginal progesterone: Follow-up of a randomized controlled trial", *Acta Obstet Gynecol Scand*, 102(5), pp. 626-634.
157. Tsunoda Y., Fukami T., Yoneyama K., et al (2020), "The presence of amniotic fluid sludge in pregnant women with a short cervix: an independent risk of preterm delivery", *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(6), pp. 920-923.
158. Vaisbuch E., Romero R., Erez O., et al (2010), "Clinical significance of early (< 20 weeks) vs. late (20–24 weeks) detection of sonographic short cervix in asymptomatic women in the mid-trimester", *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 36(4), pp. 471-481.
159. Vink J., Mourad M. (2017), "The pathophysiology of human premature cervical remodeling resulting in spontaneous preterm birth: Where are we now?", *Semin Perinatol*, 41(7), pp. 427-437.
160. Wang B., Zhang Y., Chen S., et al (2019), "Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery: A systematic review and meta-analysis", *Medicine (Baltimore)*, 98(29), p. e16449.

161. Watson H. A., Carlisle N., Seed P. T., et al (2021), "Evaluating the use of the QUIPP app and its impact on the management of threatened preterm labour: A cluster randomised trial", *PLoS Med*, 18(7), p. e1003689.
162. Watson H. A., Carter J., Seed P. T., et al (2019), "Re: Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: a prospective cohort study", *Bjog*, 126(13), p. 1642.
163. Watson H. A., Seed P. T., Carter J., et al (2020), "Development and validation of predictive models for QUIPP App v.2: tool for predicting preterm birth in asymptomatic high-risk women", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55(3), pp. 348-356.
164. Weiner E., Dekalo A., Feldstein O., et al (2017), "The placental factor in spontaneous preterm birth in twin vs. singleton pregnancies", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 214, pp. 1-5.
165. Werner E. F., Hamel M. S., Orzechowski K., et al (2015), "Cost-effectiveness of transvaginal ultrasound cervical length screening in singletons without a prior preterm birth: an update", *Am J Obstet Gynecol*, 213(4), pp. 554.e551-556.
166. WHO (09-05-2023), *152 million babies born preterm in the last decade*, accessed, from <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-152-million-babies-born-preterm-in-the-last-decade?s=03>.
167. Wikström T., Kuusela P., Jacobsson B., et al (2022), "Cost-effectiveness of cervical length screening and progesterone treatment to prevent spontaneous preterm delivery in Sweden", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 59(6), pp. 778-792.
168. Word R. A., Li X. H., Hnat M., et al (2007), "Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts", *Semin Reprod Med*, 25(1), pp. 69-79.
169. Wozniak S., Czuczwar P., Szkodziak P., et al (2014), "Elastography in predicting preterm delivery in asymptomatic, low-risk women: a prospective observational study", *BMC Pregnancy Childbirth*, 14, p. 238.

170. Xiong Y. Q., Tan J., Liu Y. M., et al (2022), "Cervical pessary for preventing preterm birth in singletons and twin pregnancies: an update systematic review and meta-analysis", *J Matern Fetal Neonatal Med*, 35(1), pp. 100-109.
171. Xu H., Gonzalez J. M., Ofori E., et al (2008), "Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth?", *Am J Obstet Gynecol*, 198(3), pp. 314.e311-318.
172. Yoshida K., Jiang H., Kim M., et al (2014), "Quantitative evaluation of collagen crosslinks and corresponding tensile mechanical properties in mouse cervical tissue during normal pregnancy", *PloS one*, 9(11), p. e112391.
173. Yost N. P., Owen J., Berghella V., et al (2004), "Second-trimester cervical sonography: features other than cervical length to predict spontaneous preterm birth", *Obstet Gynecol*, 103(3), pp. 457-462.
174. Zhang M., Li S., Tian C., et al (2024), "Changes of uterocervical angle and cervical length in early and mid-pregnancy and their value in predicting spontaneous preterm birth", *Frontiers in Physiology*, 15, pp. 1-9.
175. Zhuang Y., Li H., Na Q., et al (2023), "Prevention of Preterm Birth by Cervical Pessary Combined with Vaginal Progesterone: a Systematic Review and Meta-analysis with Trial Sequential Analysis", *Reprod Sci*, 30(1), pp. 93-110.

PHỤ LỤC

PHIẾU NGHIÊN CỨU (MỤC TIÊU 1)
“NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ GÓC CỔ TỬ CUNG VÀ KẾT QUẢ
ĐIỀU CHỈNH GÓC CỔ TỬ CUNG TRONG DỰ PHÒNG SINH NON Ở
THAI PHỤ ĐƠN THAI TỪ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ TUẦN”

STT/ Số phiếu:

Mã khám bệnh:

Số bệnh án:

I. THÔNG TIN CHUNG

1. Họ và tên:

2. Tuổi:

3. Địa chỉ:

4. Dân tộc:

5. Điện thoại:

6. Nghề nghiệp:

7. Chiều cao: Cân nặng:

8. Kiểu thai: Tự nhiên Hỗ trợ sinh sản

II. TIỀN SỬ

1. Tiền sử sản khoa

PARA:

Con so Có Không

Con rạ không có tiền sử sinh non Có Không

Con rạ có tiền sử sinh non từ 1 lần trở lên Có Không

2. Tiền sử can thiệp trên CTC Có Không

3. Bệnh lý nền của người mẹ Có Không

Bệnh lý cụ thể:

III. KẾT QUẢ SIÊU ÂM

1. Tuổi thai lúc siêu âm:

2. Chiều dài cổ tử cung (mm):

3. Số đo góc cổ tử cung (độ):

4. Hình thái lỗ trong cổ tử cung: đóng kín chữ U chữ Y chữ V

IV. KẾT CỤC THAI KỲ

1. Tuổi thai lúc sinh:

2. Phương pháp sinh: Sinh thường Mổ lấy thai Sinh thủ thuật

3. Trọng lượng sơ sinh lúc sinh:

4. Điểm APGAR 5 phút:

5. Kết cục sơ sinh:

Ổn định: Có Không

Nhập NICU: Có Không

Thời gian (ngày):

Kết cục bất lợi: Có Không

Cụ thể:

Tử vong: Có Không

V. NƠI SINH

1. Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng

2. Cơ sở y tế khác

Hải Phòng, ngày.....tháng.....năm.....

NCS. Nguyễn Thị Hoàng Trang

PHIẾU NGHIÊN CỨU (MỤC TIÊU 2)
“NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ GÓC CỔ TỬ CUNG VÀ KẾT QUẢ
ĐIỀU CHỈNH GÓC CỔ TỬ CUNG TRONG DỰ PHÒNG SINH NON Ở
THAI PHỤ ĐƠN THAI TỪ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ TUẦN”

STT/ Số phiếu:

Mã khám bệnh:

Số bệnh án:

I. THÔNG TIN CHUNG

1. Họ và tên:

2. Tuổi:

3. Địa chỉ:

4. Dân tộc:

5. Điện thoại:

6. Nghề nghiệp:

7. Chiều cao: Cân nặng:

8. Kiểu thai: Tự nhiên Hỗ trợ sinh sản

II. TIỀN SỬ

1. Tiền sử sản khoa (PARA):

III. KẾT QUẢ SIÊU ÂM

1. Tuổi thai lúc siêu âm:

2. Chiều dài cổ tử cung (mm):

3. Số đo góc cổ tử cung (độ):

4. Hình thái lỗ trong cổ tử cung: đóng kín chữ U chữ Y chữ V

IV. DIỄN BIẾN THAI KỲ

1. Điều trị dọa sinh non: Có Không

Thời gian (ngày):

2. Ối vỡ non: Có Không

IV. CAN THIỆP ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG

1. Phương pháp dự phòng

Progesterone đơn thuần

Progesterone kết hợp vòng nâng cổ tử cung

2. Tái khám sau điều trị dự phòng (1 tháng)

- Tuổi thai:

- Chiều dài cổ tử cung (mm):

- Góc cổ tử cung (độ):

3. Tuân thủ điều trị progesterone (Cyclogest 200mg/ ngày): Có Không

4. Tác dụng không mong muốn

Tăng tiết dịch âm đạo Có Không

Ra máu âm đạo Có Không

Đau Có Không

Triệu chứng khác Có Không

Cụ thể:

IV. KẾT CỤC THAI KỲ

1. Tuổi thai lúc sinh:

2. Phương pháp sinh: Sinh thường Mổ lấy thai Sinh thủ thuật

3. Trọng lượng sơ sinh lúc sinh:

4. Điểm APGAR 5 phút:

5. Kết cục sơ sinh:

Ổn định: Có Không

Nhập NICU: Có Không

Thời gian (ngày):

Kết cục bất lợi: Có Không

Cụ thể:

Tử vong: Có Không

V. NƠI SINH

1. Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng

2. Cơ sở y tế khác

Hải Phòng, ngày.....tháng.....năm.....

NCS. Nguyễn Thị Hoàng Trang

PHỤ LỤC 3
BẢN THÔNG TIN NGHIÊN CỨU
VÀ ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

“Nghiên cứu giá trị góc cổ tử cung và kết quả điều chỉnh góc cổ tử cung trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần”.

Nghiên cứu viên: NCS. Nguyễn Thị Hoàng Trang

Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

I. THÔNG TIN NGHIÊN CỨU

1. Mục đích nghiên cứu

Sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong chu sinh. Để giảm các biến chứng của sinh non, cần tập trung vào các phương pháp dự báo nguy cơ sinh non, từ đó có thể sử dụng hiệu quả các biện pháp dự phòng nhằm cải thiện kết cục thai kỳ. Bên cạnh chiều dài cổ tử cung ngắn, góc cổ tử cung trong những năm gần đây đã được đề xuất như một thông số siêu âm tiềm năng sàng lọc sinh non. Góc cổ tử cung càng tù, trọng lực từ tử cung và thai nhi tác động lên lỗ trong có xu hướng dọc theo chiều dài kênh cổ tử cung, có thể dẫn đến cổ tử cung ngắn dần. Điều trị dự phòng sinh non bằng progesterone là nền tảng trong trường hợp thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn (≤ 25 mm). Một phương pháp dự phòng sinh non không xâm lấn khác là vòng nâng cổ tử cung, với giả thuyết về cơ chế dự phòng sinh non là thu hẹp góc cổ tử cung, làm phân tán lực tác động từ tử cung và thai nhi xuống cùng đồ sau, do đó không làm cho cổ tử cung ngắn lại. Với giả thuyết rằng phương pháp điều trị cơ học (vòng nâng cổ tử cung) kết hợp với điều trị sinh hoá (progesterone) sẽ có hiệu quả bổ sung làm giảm tỷ lệ sinh non trên nhóm thai phụ có góc cổ tử cung tù. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với hai mục tiêu sau:

- Xây dựng biểu đồ bách phân vị của góc cổ tử cung ở thai phụ đơn thai tuổi thai từ 16⁺⁰ - 23⁺⁶ tuần.

- Đánh giá kết quả điều chỉnh góc cổ tử cung bằng vòng nâng cổ tử cung trong dự phòng sinh non ở thai phụ đơn thai.

2. Cách tiến hành nghiên cứu

Nếu chị đồng ý tham gia nghiên cứu, chúng tôi sẽ tiến hành theo dõi tư vấn phù hợp cho chị. Chị có quyền lựa chọn sử dụng phương pháp điều trị nào dưới đây. Trong trường hợp chị không muốn tự mình đưa ra quyết định, có thể hoàn toàn theo ý kiến của Bác sĩ điều trị. Khi đó, Bác sĩ điều trị sẽ lựa chọn phương pháp dự phòng phù hợp, dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và có sự đồng ý của chị bằng văn bản này.

Progesterone đơn thuần

Progesterone kết hợp đặt vòng nâng cổ tử cung Arabin

(Chị vui lòng tích vào một trong hai ô trên về quyết định lựa chọn phương pháp điều trị dự phòng sinh non).

Sau khi chị sinh, chúng tôi sẽ liên lạc bằng điện thoại (những trường hợp không sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng) để phỏng vấn một số câu hỏi về kết quả thai kỳ và tình trạng bé.

3. Tính bảo mật

Tất cả các thông tin của chị mà chúng tôi thu thập được đảm bảo tính bảo mật:

- Tên của chị sẽ được viết tắt trong tất cả tài liệu liên quan
- Không ghi địa chỉ cụ thể
- Chỉ có nhóm nghiên cứu mới được quyền tiếp cận hồ sơ
- Các thông tin liên quan chỉ nhằm phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học.

4. Lợi ích của việc tham gia nghiên cứu

Chúng tôi sẽ tư vấn cho chị những vấn đề mà chị gặp phải trong suốt thai kỳ, thời điểm chuyển dạ và thời kỳ hậu sản.

Những thông tin thu được từ nghiên cứu này sẽ giúp chúng tôi hiểu biết rõ ràng hơn về hiệu quả dự phòng sinh non của vòng nâng cổ tử cung kết hợp với progesterone trên nhóm thai phụ có góc cổ tử cung tù, để có hướng điều trị phù hợp đối với những thai phụ khác trong tương lai.

5. Sự tự nguyện tham gia

Chị không bị bắt buộc tham gia nghiên cứu này và cũng không gặp bất lợi nào nếu từ chối tham gia nghiên cứu.

Chị có thể quyết định ngừng tham gia nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không ảnh hưởng đến quá trình thăm khám và điều trị tiếp theo.

6. Liên hệ

BS. Nguyễn Thị Hoàng Trang, Khoa Quản lý thai nghén & Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng.

SĐT: 093 887 9590. E-mail: nthtrang@hpmu.edu.vn.

II. ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này.

Tôi đã trao đổi trực tiếp với Nghiên cứu viên và được trả lời thoả đáng tất cả các câu hỏi.

Tôi nhận một bản sao của Bản thông tin cho người tham gia nghiên cứu và Đồng thuận tham gia nghiên cứu này.

Tôi tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

Chữ ký của người tham gia nghiên cứu:

Ký tại (địa điểm)..... vào (ngày)..... /202__.

Chữ ký của người tham gia

Chữ ký của Nghiên cứu viên:

Tôi (tên), *Bác sĩ* xác nhận: đã giải thích thông tin trong phiếu này cho

Tôi đã khuyến khích người tham gia đặt câu hỏi và dành đủ thời gian để trả lời chúng. Tôi hài lòng về việc người tham gia đã hiểu đầy đủ về tất cả các khía cạnh của nghiên cứu, như đã thảo luận ở trên.

Ký tại (địa điểm)..... vào (ngày)..... /202__.

Chữ ký của nghiên cứu viên

PHỤ LỤC 4

THÁO VÒNG NÂNG CỔ TỬ CUNG ARABIN

1. Nhận diện bệnh nhân

- Đảm bảo chính xác bệnh nhân (dựa vào họ tên, năm sinh, địa chỉ)

2. Kiểm tra lại chỉ định: có một trong các tình trạng sau:

- Thai ≥ 37 tuần
- Chuyển dạ khó tránh (cơ co tử cung không đáp ứng với thuốc cắt cơn co)
- Chuyển dạ
- Xuất huyết âm đạo nhiều
- Rỉ ối/ vỡ ối
- Cảm giác đau, khó chịu không cải thiện
- Ý muốn thai phụ

3. Giải thích thủ thuật cho bệnh nhân:

- Lý do lấy vòng
- Cách lấy vòng
- Có thể cảm giác thốn, khó chịu

4. Chuẩn bị dụng cụ:

- 01 đôi găng
- Kéo đầu tù cắt tầng sinh môn

5. Mang găng sạch

6. Luồn tay vào giữa vòng và CTC

- Đưa ngón trỏ và ngón giữa (của tay thuận) vào âm đạo, xác định vị trí CTC và vòng nâng

7. Tháo vòng ra khỏi CTC:

- Đưa 2 ngón tay rà soát quanh chu vi đường kính trong của vòng
- Luồn ngón trỏ vào giữa CTC và vòng nâng, vị trí 6h hay 12h cho đến khi vòng nâng tách khỏi CTC
- Trường hợp vòng bám chắc vào CTC, có thể đẩy nhẹ CTC theo hướng từ ngoài vào trong trước khi lấy vòng.

- Kéo vòng xuống dưới ra khỏi CTC
- Trong trường hợp vòng bám chặt vào CTC, có thể:
 - + Dùng ngón trỏ đẩy nhẹ CTC theo hướng từ ngoài vào trong
 - + Kẹp mép vòng nâng giữa ngón trỏ và ngón giữa
 - + Dùng kéo luôn theo hướng dẫn của ngón trỏ và ngón giữa đi vào âm đạo
 - + Xác định rõ vị trí CTC và vòng
 - + Cắt vòng

8. Lấy vòng ra khỏi âm đạo:

- Gập vòng bằng ngón cái và các ngón còn lại
- Lấy vòng ra khỏi âm đạo theo chiều dọc
- Có thể dùng các ngón của tay còn lại hỗ trợ để gập vòng từ bên ngoài

9. Khám lại CTC, âm đạo:

- Xác định độ xóa mở CTC, ối, viêm CTC hay âm đạo (nếu có)

10. Ghi hồ sơ

- Ghi thông tin thủ thuật vào hồ sơ/ sổ khám thai (lý do lấy vòng, tình trạng trước và sau thủ thuật)

PHỤ LỤC 5
KHUYẾN CÁO MỨC ĐỘ BẰNG CHỨNG

1. Mức độ khuyến cáo

Nhóm	Mức độ khuyến cáo	Thuật ngữ sử dụng
I	Bằng chứng và/ hoặc sự đồng thuận cho thấy việc điều trị mang lại lợi ích và hiệu quả.	Khuyến cáo dùng, chỉ định
II	Bằng chứng còn đang bàn cãi và/hoặc ý kiến khác nhau về lợi ích và hiệu quả của việc điều trị	
-IIa	Bằng chứng/ ý kiến ủng hộ mạnh về tính hiệu quả của việc điều trị	Nên chỉ định
-IIb	Bằng chứng/ ý kiến cho thấy ít có hiệu quả của điều trị	Có thể chỉ định
III	Bằng chứng và/hoặc sự đồng thuận cho thấy việc điều trị không mang lại lợi ích hiệu quả, trong một vài trường hợp có thể gây hại.	Không được dùng, không được chỉ định

2. Mức độ bằng chứng

A	Dữ liệu có từ nhiều nguồn nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên hoặc phân tích gộp
B	Dữ liệu có từ một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu lâm sàng lớn, không ngẫu nhiên
C	Sự đồng thuận của các chuyên gia và / hoặc các nghiên cứu nhỏ, nghiên cứu hồi cứu.

PHỤ LỤC 6
CASE LÂM SÀNG MINH HOẠ MỤC TIÊU 1 NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÍNH

- Họ tên người bệnh: LÊ THỊ THU H. Tuổi: 30
- Địa chỉ: Thiệu Mỹ, xã Vĩnh Lập, Thanh Hà, Hải Dương
- Nghề nghiệp: Công nhân
- Ngày khám thai: 26/09/2021

II. BỆNH SỬ

- PARA: 1001, sinh thường lần 1 năm 2018 con nặng 3000gr lúc sinh hiện sống khoẻ mạnh.
- Khám thai sàng lọc quý I bình thường. Nay thai 18 tuần 02 ngày (DKS: 27/04/2021), đến khám thai định kỳ.

III. TIỀN SỬ

- Bản thân: không mắc bệnh nội khoa mạn tính
- Gia đình: khoẻ mạnh

IV. KHÁM

1. Toàn thân

- Tỉnh táo, da niêm mạc hồng
- Không phù. Tuyến giáp không lớn

2. Bộ phận

- Tim đều rõ, phổi thông khí rõ
- Các cơ quan khác chưa thấy dấu hiệu bệnh lý

3. Khám sản

- Tim thai 140 lần/phút. Con co tử cung âm tính
- Âm đạo: không có máu, dịch bất thường

Mạch: 80 lần/phút

Nhiệt độ: 37^o C

HA: 110/70 mmHg

Chiều cao: 155cm

Cân nặng: 57kg

V. XÉT NGHIỆM

1. Siêu âm:

- Siêu âm thai: 01 thai tương đương 18 tuần 02 ngày (theo DKS), 17 tuần 06 ngày (theo siêu âm). Hiện chưa thấy bất thường hình thái thai nhi.

- Siêu âm đường âm đạo: chiều dài CTC 34 mm, góc CTC 101,75°.



Hình 1. Tuổi thai 18 tuần 2 ngày, chiều dài cổ tử cung 34mm, góc cổ tử cung 101,75°.

2. Nước tiểu 10 thông số: bình thường.

VI. CHẨN ĐOÁN

Thai lần 1, 18 tuần 02 ngày đang phát triển

VII. THEO DÕI KẾT QUẢ THAI KỲ

Sinh thường đường âm đạo ở tuổi thai 36 tuần 05 ngày, nhi gái 2500gr, Apgar tốt. Trong và sau sinh không có tai biến gì xảy ra.

CASE LÂM SÀNG MINH HOẠ MỤC TIÊU 2 NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÍNH

- Họ tên người bệnh: TRẦN THỊ THANH X. Tuổi: 40
- Địa chỉ: 15 Nguyễn Công Trứ, phường Hàng Kênh, quận Lê Chân, Hải Phòng
- Nghề nghiệp: nội trợ
- Ngày khám thai: 10/09/2022

II. BỆNH SỬ

- PARA: 3003, sinh thường 1 lần năm 2005, mổ đẻ 2 lần năm 2016 và 2018 con đủ tháng hiện sống khoẻ mạnh.
- Thai lần này 23 tuần 5 ngày (DKS: 05/06/2022) đến khám thai định kỳ.

III. TIỀN SỬ

- Bản thân: không mắc bệnh lý nội khoa mạn tính
- Gia đình: khoẻ mạnh

IV. KHÁM

1. Toàn thân

- Tỉnh táo, da niêm mạc hồng
- Không phù. Tuyến giáp không lớn

2. Bộ phận

- Tim đều rõ, phổi thông khí rõ
- Các cơ quan khác chưa thấy dấu hiệu bệnh lý

3. Khám sản

- BCTC 20cm
- Tim thai 145 lần/phút. Con co tử cung âm tính.
- Âm đạo không có máu hay dịch bất thường
- CTC ngắn, đóng kín
- Hai phần phụ bình thường

Mạch: 80 lần/phút
Nhiệt độ: 37 ^o C
HA: 110/70 mmHg
Chiều cao: 160cm
Cân nặng: 50kg

V. XÉT NGHIỆM

1. Siêu âm: 01 thai tương đương 22 tuần 03 ngày (theo DKS), 22 tuần 01 ngày (theo siêu âm). Hiện chưa thấy bất thường hình thái thai nhi.

Siêu âm đường âm đạo: chiều dài CTC 17,2 mm, lỗ trong hình chữ V, góc CTC 125,44°.



Hình 2a. Tuổi thai 22 tuần 3 ngày, chiều dài cổ tử cung 17,2mm, góc cổ tử cung 125,44°.

2. Nước tiểu 10 thông số: bình thường.

VI. CHẨN ĐOÁN

- Thai lần 1, 22 tuần 03 ngày/ chiều dài CTC ngắn.

VII. TIÊN LƯỢNG

- Nguy cơ cao sinh non

VIII. ĐIỀU TRỊ

- Progesterone đặt âm đạo + đặt vòng nâng CTC dự phòng sinh non.

- Bệnh nhân được đặt vòng nâng CTC cùng ngày tại Phòng khám, Khoa Quản lý thai nghén và Chẩn đoán trước sinh.

- kê toa Cyclogest 200mg x 30 viên, đặt âm đạo 1 viên/ ngày (tối).

- Hẹn tái khám sau 01 tháng, hoặc khi có dấu hiệu bất thường.

IX. TÁI KHÁM (08/10/2022)

- Tĩnh táo, da niêm mạc hồng.
- Sinh hiệu ổn định.
- Tim thai 140l/ph. Không có cơn co tử cung.
- Âm đạo không có máu, dịch bất thường
- Siêu âm:

+ Siêu âm thai: 01 thai tương đương 27 tuần (theo DKS), 26 tuần 05 ngày (theo siêu âm), trọng lượng thai ước 950gram. Hiện chưa thấy bất thường hình thái thai nhi.

+ Siêu âm đường âm đạo: chiều dài CTC 15,5mm, lỗ trong hình chữ V, góc CTC 118,37°.



Hình 2b. Tuổi thai 27 tuần, chiều dài cổ tử cung 15,5mm, góc cổ tử cung 118,37°.

X. THEO DÕI KẾT QUẢ THAI KỲ

Mổ lấy thai lúc 37 tuần 05 ngày, nhi trai 2750gr, Apgar tốt.

Người hướng dẫn khoa học 1

Người hướng dẫn khoa học 2

GS.TS. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY

PGS.TS. VŨ VĂN TÂM

Nghiên cứu sinh

NGUYỄN THỊ HOÀNG TRANG