

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**PHẠM MINH SƠN**

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

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2024**

**ĐẠI HỌC HUẾ**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**PHẠM MINH SƠN**

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

**NGÀNH: Sản Phụ khoa**

**Mã số: 9 72 01 05**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**GS. TS. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY**

**TS. TRẦN ĐÌNH VINH**

**HUẾ - 2024**

**Công trình được hoàn thành tại:  
Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế**

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

**Phản biện 1:** .....

**Phản biện 2:** .....

**Phản biện 3:** .....

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp  
Đại học Huế họp tại 03 Lê Lợi - Thành phố Huế  
vào lúc ..... giờ. .... ngày.....tháng.....năm....20.....

**Có thể tìm hiểu luận án tại:**

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

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai chậm tăng trưởng được định nghĩa là sự tăng trưởng của thai nhi không đáp ứng được tiềm năng của thai do yếu tố bệnh lý. Thai chậm tăng trưởng chiếm tỷ lệ từ 3% - 7% trong tổng số thai kỳ và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây ra thai chết lưu, tử vong sơ sinh và các bệnh lý. Trong 3 năm gần đây, liên đoàn và các hiệp hội sản phụ khoa có uy tín đã công bố các khuyến nghị mới nhất cho thực hành lâm sàng đối với thai chậm tăng trưởng. Tuần hoàn phổi thai nhi chỉ chiếm 21% cung lượng tim nhưng những thay đổi của các chỉ số Doppler ở tĩnh mạch phổi và động mạch phổi đã được quan sát thấy khi thai chậm tăng trưởng. Trong đó, chỉ số xung tĩnh mạch phổi và động mạch phổi của thai chậm tăng trưởng tăng cao so với thai tăng trưởng bình thường. Tuy nhiên, vai trò của Doppler hệ tuần hoàn phổi thai nhi trong quản lý thai chậm tăng trưởng vẫn chưa được đề cập trong các khuyến nghị vừa nêu. Đồng thời, các biến đổi của Doppler hệ tuần hoàn phổi ở thai chậm tăng trưởng liệu có đóng góp thêm những giá trị tiên lượng đối với sức khỏe thai nhi hoặc kết cục sơ sinh hay không vẫn còn chưa được công bố. Vì vậy, chúng tôi thực hiện: **“Nghiên cứu giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi và các chỉ số Doppler động mạch phổi chính ở những thai chậm tăng trưởng trong tử cung”**, với hai mục tiêu sau:

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

## **ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN**

Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam được thực hiện để thiết lập khoảng tham chiếu cho các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi và động mạch phổi thai nhi. Trên thế giới, số lượng nghiên cứu về vai trò của chỉ số xung tĩnh mạch phổi và các chỉ số Doppler động mạch phổi ở thai chậm tăng trưởng đối với tiên lượng sức khỏe thai nhi và trẻ sơ sinh vẫn còn rất hiếm. Kết quả của nghiên cứu này đã thiết lập được khoảng tham chiếu cho các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi và động mạch phổi của thai tăng trưởng bình thường. Thêm vào đó, chỉ số xung tĩnh mạch phổi có giá trị tiên lượng pH máu động mạch rốn và kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng. Đồng thời, tỷ số AT/ET động mạch phổi có giá trị tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng. Nghiên cứu đã xác định được giá trị chẩn đoán và tiên lượng theo điểm cắt cũng như theo bách phân vị của các chỉ số Doppler vừa nêu đối với sức khỏe thai nhi và trẻ sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng.

## **CẤU TRÚC LUẬN ÁN**

Luận án bao gồm 123 trang, trong đó: Đặt vấn đề: 2 trang; Tổng quan tài liệu: 25 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 23 trang; Kết quả nghiên cứu: 34 trang; Bàn luận: 36 trang; Kết luận: 2 trang; Kiến nghị: 1 trang. Luận án có: 35 bảng, 30 biểu đồ và 17 hình minh họa và 187 tài liệu tham khảo (13 tài liệu tiếng Việt, 174 tài liệu tiếng Anh). Phụ lục: 8 trang. Nghiên cứu đã có 10 công trình đã được công bố trên tạp chí và hội nghị có uy tín của ngành Y trong nước và ngoài nước.

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1 ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG**

Thai chậm tăng trưởng được định nghĩa là tình trạng thai nhi không đáp ứng được tiềm năng tăng trưởng do yếu tố bệnh lý, thường gặp nhất là do rối loạn chức năng bánh nhau. Trong thực hành lâm sàng, trọng lượng thai nhi ước tính hoặc chu vi bụng thai nhi dưới một ngưỡng nhất định như bách phân vị thứ 10 hoặc thứ 3 thường được sử dụng nhất để phân loại thai có nguy cơ chậm tăng trưởng.

Nhiều nghiên cứu cho rằng nên mở rộng phân loại thai chậm tăng trưởng dựa trên tuổi thai tại thời điểm chẩn đoán, bao gồm thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm (<32 tuần) và thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn (≥32 tuần).

#### **1.2 BỆNH NGUYÊN THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG**

Phân loại bệnh nguyên dẫn đến thai chậm tăng trưởng bao gồm các nhóm nguyên nhân do thai nhi, người mẹ, bánh nhau.

#### **1.3. SINH BỆNH HỌC**

Sinh bệnh học chưa hoàn toàn rõ ràng, nhưng dường như giảm tưới máu cho bánh nhau có ảnh hưởng đến việc vận chuyển chất dinh dưỡng đến thai nhi và gây ra thai chậm tăng trưởng.

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

Các nguy cơ đối với thai chậm tăng trưởng bao gồm các vấn đề liên quan đến thai nhi và các biến chứng sản khoa. Những trường hợp thai chậm tăng trưởng có bất thường kèm theo sẽ gia tăng tỷ lệ các kết cục chu sinh bất lợi, như cần được hỗ trợ hô hấp gấp 3 lần và thở máy gấp 10 lần so với các trường hợp không có bất thường.

#### **1.5. DỰ BÁO SỚM THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG**

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

#### **1.6. PHÁT HIỆN THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG**

Đánh giá sự phát triển của thai nhi bằng đo sinh trắc học thai nhi trong một lần siêu âm là tiêu chuẩn thực hành lâm sàng, mặc dù siêu âm thai nhi duy nhất một lần thì chỉ có thể xác định kích thước chứ không phải khảo sát sự tăng trưởng. Hiện nay, phương pháp chính xác nhất để xác định kích thước thai nhi là ước lượng cân nặng thai nhi.

Trong thực hành lâm sàng thì định nghĩa thai chậm tăng trưởng thường dựa trên sự kết hợp của sinh trắc học thai nhi phối hợp với các kết quả bất thường về Doppler của dòng máu.

## **1.7. QUẢN LÝ THAI CHẬM TĂNG TRƯỞNG**

### **1.7.1 Quản lý thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm**

Đối với thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm, đã có sự đồng thuận dựa trên các bằng chứng có liên quan đến quy trình để chẩn đoán, theo dõi và xác định thời điểm đẻ sinh. Ngoài các chỉ định sinh từ người mẹ, thì chỉ định sinh còn được xét đến dựa vào CTG, CTG vi tính hóa, chỉ số trắc đồ sinh vật lý, Doppler của ống tĩnh mạch và động mạch rốn.

### **1.7.2 Quản lý thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn**

Thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn là nguyên nhân gây ra 50% trường hợp thai tử lưu. Thời điểm chỉ định sinh không còn dựa vào ống tĩnh mạch mà phải căn cứ vào Doppler động mạch rốn, CTG và CTG vi tính hóa.

### **1.7.3 Thời điểm sinh**

Thời điểm sinh đối với thai chậm tăng trưởng được quyết định dựa trên tuổi thai, mức độ nặng và các dấu hiệu xuất hiện trong quá trình theo dõi thai chậm tăng trưởng, cũng như các triệu chứng của người mẹ.

## **1.8. CÁC CAN THIỆP NỘI KHOA**

Trưởng thành phổi thai nhi bằng corticosteroid được đặt ra khi thai nhi có nguy cơ sinh non. Sự tối ưu của phương pháp dự phòng này đạt được khi liệu trình điều trị được thực hiện trong khoảng 2-7 ngày trước sinh.

Điều trị magnesium sulfate cho các thai phụ có nguy cơ sinh non đã được chứng minh có vai trò bảo vệ thần kinh cho trẻ, bởi vì sẽ làm giảm bớt nguy cơ tử vong chu sinh, bại não và các rối loạn vận động thô.

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

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

Tăng chỉ số hiệu suất cơ tim được tìm thấy từ tuần thai thứ 24 ở những trường hợp thai chậm tăng trưởng khởi phát sớm. Tuy nhiên, điều này không thể hiện sự cải thiện về hiệu suất cơ tim mà do thời gian thư giãn tâm thu bị kéo. Rối loạn chức năng tim thai cũng tăng lên từ tuổi thai 35 tuần ở những trường hợp thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn với các biểu hiện như tim lớn và chuyển dạng hình cầu

nhiều hơn. Đồng thời các chỉ số về rối loạn chức năng tim cũng xuất hiện, trong đó bao gồm bất thường của giai đoạn tâm thu thư giãn.

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

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

### **1.10.1 Động mạch phổi thai chậm tăng trưởng**

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

Nghiên cứu tiến cứu của Hosseinzadeh R. và cộng sự cho thấy chỉ số xung của động mạch phổi ở nhóm thai chậm tăng trưởng cao hơn so với nhóm thai phát triển bình thường. Đối với nhóm thai chậm tăng trưởng, chỉ số xung động mạch phổi trên bách phân vị thứ 95 có liên quan với trẻ sơ sinh cần được điều trị tại NICU do gặp phải các vấn đề về hô hấp. Ngoài ra, 100% trẻ sơ sinh trong nhóm này đều cần liệu pháp oxy. Siêu âm Doppler động mạch phổi có thể đưa ra những dự báo cần thiết để giảm tỷ lệ tử vong và mắc bệnh ở những trẻ sơ sinh có thai kỳ chậm tăng trưởng.

### **1.10.2 Tĩnh mạch phổi thai chậm tăng trưởng**

Nghiên cứu của Bravo-Valenzuela và cộng sự cho thấy chỉ số xung tĩnh mạch phổi của thai chậm tăng trưởng tăng cao và phản ánh sự giảm giãn nở của thất trái cũng như sự thay đổi hoạt động của nhĩ trái.

Nghiên cứu của Lee và Cho xác định tại điểm cắt 1,13; chỉ số xung tĩnh mạch phổi có giá trị tiên đoán thai nhỏ so tuổi thai với độ nhạy 70,27% và độ đặc hiệu 92,3%, giá trị dự báo dương 78,79% và giá trị dự báo âm 88,54%. Thêm vào đó, diện tích dưới đường cong ROC của chỉ số xung tĩnh mạch phổi đối với dự đoán thai nhỏ so tuổi thai không có sự khác biệt với chỉ số bách phân vị của trọng lượng ước tính thai nhi.



## Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

**2.1.1 Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu:** 420 thai kỳ đơn thai (210 thai chậm tăng trưởng và 210 thai tăng trưởng bình thường) đến khám và điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng, từ tháng 6/2017 đến tháng 12/2021

**2.1.2 Tiêu chuẩn chọn bệnh:**

*2.1.2.1 Tiêu chuẩn chung của 02 nhóm (nhóm thai chậm tăng trưởng và nhóm thai chậm tăng trưởng):* tuổi thai trong khoảng 28 tuần – 40 tuần, thai nhi không có bất thường hình thái, trọng lượng thai nhi ước tính bằng siêu âm được tính theo công thức Hadlock – 4, bách phân vị của trọng lượng ước tính trên siêu âm và trọng lượng trẻ ngay sau sinh được so sánh với bảng tham chiếu Hadlock – 4, giá trị của các chỉ số về Doppler động mạch rốn, tỷ số não – rốn được phân loại bất thường hoặc bình thường theo Hướng dẫn Doppler sản khoa của Tổ chức Y học thai nhi New Zealand, những thai nhi có kết quả siêu âm 2 chiều và siêu âm Doppler xung trong vòng 48 giờ trước khi sinh mới được chọn vào mẫu nghiên cứu, đồng ý tham gia nghiên cứu.

*2.1.2.2 Tiêu chuẩn riêng của nhóm thai chậm tăng trưởng (nhóm bệnh):* Trọng lượng thai nhi ước tính trên siêu âm dưới BPV 3<sup>th</sup>; hoặc TLTN ước tính trên siêu âm từ BPV 3<sup>th</sup> đến dưới BPV 10<sup>th</sup> kèm theo chỉ số xung ĐMR trên BPV 95<sup>th</sup>; hoặc TLTN ước tính trên siêu âm từ BPV 3<sup>th</sup> đến dưới BPV 10<sup>th</sup> kết hợp với tỷ số não – bánh nhau dưới BPV 5<sup>th</sup>. Trọng lượng của thai sau khi sinh đúng theo phân loại với giai đoạn trước khi sinh

*2.1.2.3 Tiêu chuẩn riêng của nhóm thai tăng trưởng bình thường (nhóm chứng):* Sản phụ khỏe mạnh, không có tiền sử về bệnh lý chuyển hóa – tự miễn – tim mạch, không bị bệnh lý về hô hấp, tim mạch, tăng huyết áp, tiết niệu và tự miễn trong suốt quá trình mang thai, trọng lượng ước tính của thai nhi trên siêu âm trước sinh và cân nặng thai nhi sau khi sinh trong khoảng từ BPV 10<sup>th</sup> đến BPV 90<sup>th</sup>, Doppler động mạch rốn bình thường và tỷ số não – bánh nhau bình thường.

**2.1.3 Tiêu chuẩn loại trừ:** không có sinh dự đoán dựa vào thời điểm thai 8 tuần – 10 tuần, không thu thập được đầy đủ các biến số cần nghiên cứu (do thành bụng người mẹ quá dày, đa ối hoặc không có đủ dữ liệu các biến số cần thu thập ở giai đoạn sau sinh).

## 2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.2.1 Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp thuận tập ghép cặp, tiền cứu. Tiến trình ghép cặp được thực hiện khi có chỉ định chấm dứt thai kỳ, trong đó sự ghép cặp được chọn lựa giữa tuổi thai của nhóm bệnh và tuổi thai của nhóm chứng.

### 2.2.2 Cỡ mẫu:

- Cỡ mẫu ước tính cho mục tiêu 1: theo quy ước thì cần tối thiểu 120 thai kỳ khỏe mạnh để xây dựng các khoảng giá trị tham chiếu cho các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi và động mạch phổi thai nhi. Bởi vì có sự ghép cặp tương ứng với số lượng 210 thai chậm tăng trưởng ở mục tiêu 2, nghiên cứu này có 210 thai tăng trưởng bình thường thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh đã được chọn lựa để khảo sát và thiết lập khoảng tham chiếu cho các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi, động mạch phổi của thai nhi.

- Cỡ mẫu ước tính cho mục tiêu 2: công thức tính cỡ mẫu cho nghiệm pháp chẩn đoán đã được lựa chọn:

$$n(spe) = \frac{TN + FP}{1 - P} \quad \text{và} \quad TN + FP = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 * Spe * (1 - Spe)}{d^2}$$

Trong đó,  $n(spe)$ : số lượng cỡ mẫu tính theo độ đặc hiệu; TN: số âm tính thật; FP: số dương tính giả; Spe: độ đặc hiệu (Spec = 93%);  $d$ : dao động của độ đặc hiệu với 95% khoảng tin cậy ( $d = 0,05$ );  $Z_{1-\alpha/2}$ : mức ý nghĩa thống kê 5% ( $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ),  $P$ : tỷ lệ mắc bệnh ( $P = 0,32$ ). Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cho mục tiêu 2 là 142 thai chậm tăng trưởng. Nghiên cứu này có 210 thai chậm tăng trưởng thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh và các tiêu chuẩn loại trừ.

**2.2.3 Phương tiện nghiên cứu:** phiếu thu thập số liệu in sẵn, bệnh án sản khoa, cân người lớn TANTA, cân trẻ sơ sinh INFANT SCALE, bảng tham chiếu cân nặng ước lượng của thai nhi trên siêu âm theo Hadlock, máy siêu âm GE Voluson S6 (đầu dò bụng convex có tần số 3.5 – 6 MHz), máy Monitoring BT-350, máy xét nghiệm khí máu GASTAT 1835 (số Serial 0128202).

### 2.2.4 Các bước tiến hành

2.2.4.1 *Phòng vấn các đặc điểm chung*

2.2.4.2 *Khai thác các yếu tố tiền sử, bệnh sử:* có liên quan đến tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ

2.2.4.3 *Khai thác các đặc điểm của thai phụ ở thời điểm trước mang thai:* chiều cao, cân nặng, BMI, phân loại BMI.

2.2.4.4 *Khám lâm sàng thai phụ ở lần mang thai hiện tại*: xác định tuổi thai, đo mạch nhiệt huyết áp, tính số cân đã tăng trong thai kỳ, phân loại tăng cân

2.2.4.5 *Siêu âm 2 chiều*: đo các chỉ số sinh trắc học của phần đầu, phần bụng và chiều dài xương đùi để ước tính trọng lượng thai nhi, đánh giá các đặc điểm của bánh nhau và nước ối, khảo sát hình thái thai nhi để loại trừ các trường hợp có bất thường bẩm sinh về cấu trúc.

2.2.4.6 *Siêu âm Doppler xung*: khảo sát và phân loại chỉ số xung của động mạch rốn, động mạch não giữa, ống tĩnh mạch, tính tỷ số não – bánh nhau và tỷ số rốn – não. Khảo sát các chỉ số Doppler của dòng máu ở tĩnh mạch phổi thai nhi, bao gồm: vận tốc đỉnh tâm thu, vận tốc đỉnh tâm trương, vận tốc cuối tâm trương, chỉ số vận tốc đỉnh, chỉ số xung. Khảo sát các chỉ số Doppler của dòng máu ở động mạch chính thai nhi, bao gồm: vận tốc đỉnh tâm thu, chỉ số xung, thời gian tăng tốc, thời gian tổng xuất, tỷ số giữa thời gian tăng tốc với thời gian tổng xuất.

2.2.4.7 *Ghi nhận và phân loại CTG*: theo tiêu chuẩn của Hiệp hội sản phụ khoa thế giới đề xuất vào năm 2015.

2.2.4.8 *Theo dõi và xử trí thai kỳ*: Nhóm thai tăng trưởng bình thường được theo dõi chuyên dạ tự nhiên hoặc chấm dứt thai kỳ theo các chỉ định từ người mẹ, thai nhi. Nhóm thai chậm tăng trưởng được theo dõi và xử trí theo phác đồ cụ thể. Những trường hợp có tuổi thai trước 34 tuần được bổ sung một liệu trình trường thành phổi bằng Corticosteroid nếu trước đó thai kỳ chưa được điều trị. Thêm vào đó, liệu trình Magne Sulfate cũng được bổ sung cho những thai kỳ có tuổi thai nhỏ hơn 32 tuần.

2.2.4.9 *Thu thập các dữ liệu khi thai kỳ kết thúc*: Tất cả các kết quả của 2 nhóm nghiên cứu đều được thu thập, đặc biệt các dữ liệu trên siêu âm được lấy từ lần thực hiện cuối cùng và phải trong vòng 48 giờ trước sinh. Các dữ liệu được thu thập bao gồm: tuổi thai lúc sinh, phương pháp sinh, pH máu động mạch rốn, giới tính trẻ sinh ra, điểm số Apgar ở phút thứ nhất và phút thứ năm, trọng lượng thai nhi lúc mới sinh ra, tình trạng trẻ sơ sinh phải chuyển đến điều trị tại đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực, tình trạng suy hô hấp sơ sinh, nguyên nhân dẫn đến suy hô hấp sơ sinh, kết cục sơ sinh bất lợi

**2.3 THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU**: dữ liệu thu thập được ghi vào phiếu thu thập số liệu, phân tích dữ liệu được thực hiện bằng SPSS phiên bản 20 và Medcalc phiên bản 20.1. Các thuật toán được sử dụng

trong thống kê ở nghiên cứu này bao gồm tính toán tỷ lệ phần trăm, ước lượng thống kê, kiểm định giả thuyết có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , tỷ số Odds, hệ số tương quan Pearson (r), độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ số khả dĩ dương, tỷ số khả dĩ âm, giá trị dự báo dương, giá trị dự báo âm. Đánh giá tính hữu ích của một phương pháp chẩn đoán bằng phân tích đường biểu diễn ROC. So sánh diện tích dưới đường cong (AUC) của các phương pháp chẩn đoán để kiểm định sự khác biệt về giá trị chẩn đoán. Thiết lập khoảng giá trị tham chiếu cho các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi và động mạch phổi của thai tăng trưởng bình thường theo tuổi thai, kèm theo ngưỡng giới hạn của các giá trị tương ứng ở mức BPV thứ 95 và BPV thứ 5. Mô hình hồi quy tuyến tính bội được sử dụng để ước tính giá trị của một biến phụ thuộc, và để xây dựng mô hình dự báo pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng. Phân tích hồi quy logistic nhị phân (Binary logistic) được áp dụng để xây dựng mô hình dự báo khả năng xảy ra suy hô hấp sơ sinh đối với thai chậm tăng trưởng.

**2.4 ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU:** Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Trường đại học Y Dược Huế chấp thuận theo quyết định số H2017/15, ký ngày 28/4/2017. Đồng thời, nghiên cứu cũng đã được Hội đồng Khoa học kỹ thuật của Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng đồng ý cho phép tiến hành theo Biên bản đã ký vào ngày 02/05/2017

## **Chương 3**

### **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

#### **3.1 ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU**

##### **3.1.1 Đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu**

Tuổi trung bình của mẹ ở nhóm thai chậm tăng trưởng là  $30,01 \pm 5,75$ , và nhóm thai tăng trưởng bình thường là:  $29,72 \pm 5,69$  ( $p > 0,05$ ). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) khi xét đến phân loại BMI, tăng cân của mẹ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Khác biệt về số lượng thai phụ có vết mổ cũ cũng không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ). Tuổi thai trung bình khi kết thúc thai kỳ của nhóm bệnh là:  $35,71 \pm 2,35$  (tuần) và nhóm chứng là:  $35,47 \pm 2,60$  (tuần), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

##### **3.1.2 Đặc điểm của thai kỳ có thai chậm tăng trưởng**

Tỷ lệ thai chậm tăng trưởng mức độ nặng ở trong nghiên cứu này chiếm 65,7% số lượng nhóm bệnh. Tỷ lệ thai chậm tăng trưởng sau 32 tuần chiếm tỷ lệ 91,4% của nhóm bệnh. Nguy cơ mổ lấy thai ở nhóm thai chậm tăng trưởng cao hơn nhóm thai tăng trưởng bình thường với OR: 3,76; 95% CI: 2,32 – 6,09;  $p < 0,0001$ .

##### **3.1.3 Đặc điểm của kết cục thai kỳ theo phân loại tăng trưởng thai nhi**

- Cân nặng trẻ lúc sinh của nhóm bệnh là  $1959 \pm 410$  gram và của nhóm chứng là  $2493 \pm 651$  gram. Điểm số Apgar trung bình ở thời điểm 1 phút và 5 phút lần lượt là  $7,12 \pm 1,20$  và  $7,84 \pm 1,21$ ; còn ở nhóm chứng lần lượt là  $7,53 \pm 1,01$  và  $8,39 \pm 0,93$ . pH máu động mạch rốn ở thời điểm ngay sau sinh của nhóm thai chậm tăng trưởng là  $7,22 \pm 0,04$  và nhóm thai tăng trưởng bình thường là  $7,26 \pm 0,02$ . Các chỉ số vừa nêu ở nhóm thai chậm tăng trưởng đều thấp hơn so với nhóm thai tăng trưởng bình thường, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

- Thai chậm tăng trưởng làm tăng nguy cơ kết cục sơ sinh bất lợi lên 1,97 lần (95% CI: 1,33 – 2,91;  $p < 0,001$ ). Trong đó, nguy cơ Apgar ở thời điểm 1 phút  $< 7$  điểm là 2,45 lần (95% CI: 1,46 – 4,10;  $p < 0,001$ ), nguy cơ Apgar ở thời điểm 5 phút  $< 7$  điểm là 5,76 lần (95% CI: 2,62 – 12,65;  $p < 0,001$ ); nguy cơ chuyển điều trị đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực là 1,55 lần (95% CI: 1,05 – 2,30;  $p < 0,05$ ) và nguy cơ pH máu động mạch rốn  $< 7,20$  là 153,95 lần ( $p < 0,001$ ).

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

### **3.1.4 Đặc điểm của chỉ số xung động mạch rốn**

- Chỉ số xung động mạch rốn của thai chậm tăng trưởng cao hơn so với thai tăng trưởng bình thường ( $1,13 \pm 0,27$  so với  $0,91 \pm 0,13$ ). Trong cả hai nhóm nghiên cứu, thai có kết cục sơ sinh bất lợi có chỉ số xung động mạch rốn cao hơn. Các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Sự tương quan nghịch mức độ yếu giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai tăng trưởng bình thường ( $r = -0,17$ ;  $p < 0,05$ ). Sự tương quan nghịch mức độ mạnh giữa chỉ số xung động mạch rốn với pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,001$ ).

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

### **3.1.5 Đặc điểm của tỷ số não - bánh nhau và tỷ số rốn - não**

- So với nhóm thai tăng trưởng bình thường thì nhóm thai chậm tăng trưởng có tỷ số não - bánh nhau thấp hơn ( $1,22 \pm 0,22$  so với  $1,90 \pm 0,28$ ) và tỷ số rốn - não cao hơn ( $0,85 \pm 0,20$  so với  $0,54 \pm 0,07$ ), các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

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

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

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

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

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

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

Ghi chú: LN (logarit tự nhiên)

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

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

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

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

### **3.2.3 So sánh một số chỉ số Doppler của tĩnh mạch phổi và động mạch phổi thai nhi giữa thai tăng trưởng bình thường và thai chậm tăng trưởng**

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

- So với thai tăng trưởng bình thường, tỷ số AT/ET động mạch phổi của thai chậm tăng trưởng cao hơn ( $0,237 \pm 0,024$  so với  $0,220 \pm 0,032$ ),  $p < 0,001$ .

- So với thai tăng trưởng bình thường, chỉ số xung động mạch phổi của thai chậm tăng trưởng cao hơn ( $2,73 \pm 0,26$  so với  $2,60 \pm 0,29$ ),  $p < 0,001$ .

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

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

#### *3.3.1.1 Mối tương quan giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với một số chỉ số ở thai chậm tăng trưởng*

- Sự tương quan thuận mức độ mạnh giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với chỉ số xung động mạch rốn ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ).

- Sự tương quan nghịch mức độ trung bình giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với tỷ số não – bánh nhau ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ).

- Sự tương quan nghịch mức độ mạnh giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi với pH máu động mạch rốn ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,001$ ).

#### *3.3.1.2 Giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi đối với pH máu động mạch rốn của thai chậm tăng trưởng*

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

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

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

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

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

- AUC: 0,78 (95% CI: 0,72 – 0,84)

#### *3.3.1.3 Mô hình tiên lượng pH máu động mạch rốn của thai chậm tăng trưởng*



- Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến kết hợp các đặc điểm về tuổi thai, CTG, chỉ số xung động mạch rốn và chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi có hệ số  $R^2$  hiệu chỉnh cao nhất đối với tiên lượng pH máu động mạch rốn của thai chậm tăng trưởng ( $R^2 = 0,615$ ;  $p < 0,001$ ).

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

Mô hình dự báo	Biến độc lập	Hệ số ( $\beta$ ) chưa chuẩn hóa	Hệ số ( $\beta$ ) chuẩn hóa	t	Ý nghĩa	Thống kê đa cộng tuyến
Tuổi thai	<i>Tuổi thai</i>	- 0,004	- 0,228	- 4,550	< 0,001	1,365
- CTG	<i>CTG</i>	- 0,026	- 0,458	- 9,665	< 0,001	1,225
PI ĐMR	<i>PI ĐMR</i>	- 0,059	- 0,371	- 6,776	< 0,001	1,632
PI TMP	<i>PI TMP</i>	- 0,064	- 0,312	- 5,173	< 0,001	1,988
	<i>Hằng số</i>	7,524		184,8	< 0,001	

(Ghi chú: ĐMR – động mạch rốn; TMP – tĩnh mạch phổi; PI – chỉ số xung; CTG: biểu đồ ghi tim thai – con go tử cung)

### 3.3.1.4 Giá trị tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng

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

- Sự khác biệt về AUC của chỉ số xung tĩnh mạch phổi và AUC của chỉ số xung động mạch rốn trong tiên lượng kết cục thai kỳ bất lợi ở thai chậm tăng trưởng không có ý nghĩa thống kê (0,783 so với 0,768;  $p > 0,05$ ).

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

#### 3.3.2.1 Giá trị tiên lượng của các chỉ số Doppler động mạch phổi đối với pH máu động mạch rốn của thai chậm tăng trưởng

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

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

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

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

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

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

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

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

## Chương 4 BÀN LUẬN

### 4.1 ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

#### 4.1.1 Đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu

##### 4.1.1.1 Tuổi của thai phụ

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

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

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh với nhóm chứng về phân loại BMI của mẹ trước mang thai và phân loại tăng cân đúng chuẩn của mẹ trong thai kỳ. Theo nghiên cứu của Nguyễn Trần Thảo Nguyên và cs (2020), mức tăng cân trung bình của

người mẹ ở nhóm thai chậm tăng trưởng là  $9,52 \pm 4,35$  (kg) và thấp hơn so với nhóm thai tăng trưởng bình thường là  $13,58 \pm 4,19$  (kg).

#### 4.1.1.3 Tuổi thai ở thời điểm sinh

Nghiên cứu của chúng tôi được thiết kế theo phương pháp ghép cặp theo tuổi thai giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ở thời điểm trẻ được kết thúc thai kỳ. Trong đó, tuổi thai trung bình của nhóm bệnh là  $35,71 \pm 2,35$  (tuần) và nhóm chứng là  $35,47 \pm 2,60$  (tuần). Quyết định chấm dứt thai kỳ trong bối cảnh thai chậm tăng trưởng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó tuổi thai đóng vai trò quan trọng.

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

Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thai chậm tăng trưởng là một yếu tố nguy cơ dẫn đến mổ lấy thai với OR: 3,76; 95% CI: 2,32 – 6,09;  $p < 0,0001$ . Nghiên cứu của Wilk C. và cs cho thấy kết quả nguy cơ mổ sinh do thai chậm tăng trưởng tăng lên gấp đôi (với OR: 2,00; 95% CI: 1,78 – 2,25).

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

Trọng lượng trung bình của trẻ ngay sau sinh ở nhóm thai chậm tăng trưởng ( $1959 \pm 410$  gr) thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ( $2493 \pm 651$  gr). Với tuổi thai trung bình khi chấm dứt thai kỳ lớn hơn thì trọng lượng thai nhi sẽ nặng hơn. Thai chậm tăng trưởng có nguy cơ bị kết cục sơ sinh bất lợi gấp 1,97 lần so với thai tăng trưởng bình thường (OR: 1,97; 95% CI: 1,33 – 2,91). Trong nghiên cứu này, giá trị trung bình của pH máu động mạch rốn thai tăng trưởng bình thường ( $7,26 \pm 0,02$ ) lớn hơn thai chậm tăng trưởng ( $7,22 \pm 0,04$ ), và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

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

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

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số xung ĐMR có giá trị tiên lượng ở mức trung bình đối với các kết cục chu sinh bất lợi đối với thai chậm tăng trưởng. Chẩn đoán kết cục sơ sinh bất lợi bằng chỉ số xung ĐMR tại điểm cắt 1,08 có độ nhạy 68,9% và độ đặc hiệu 73,1%. Nguyễn Trần Thảo Nguyên và cs đã chọn điểm cắt 1,43 cho chỉ số xung ĐMR để

tiên lượng kết cục sơ sinh bất lợi với độ nhạy 56,67% và độ đặc hiệu 89,74%. Nghiên cứu của Yilmaz C. trên các thai chậm tăng trưởng khởi phát muộn có tuổi thai trung bình lúc sinh 37 tuần, với điểm cắt 1,23 của ĐMR cho kết quả dự báo kết cục sơ sinh bất lợi có AUC = 0,853 ( $p < 0,001$ ) và độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 97,4%.

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ số não - bánh nhau và tỷ số rốn - não đều có giá trị dự báo thấp với kết cục chu sinh bất lợi. Nghiên cứu trên thai chậm tăng trưởng của Coenen H. cho thấy khả năng tiên lượng của tỷ số não - bánh nhau đối với pH máu ĐMR  $< 7,20$  có AUC là 0,461. Nghiên cứu tiền cứu của Rizzo G. trên đơn thai bị chậm tăng trưởng khởi phát muộn, AUC của tỷ số não - bánh nhau trong dự báo kết cục chu sinh bất lợi cũng ở mức thấp.

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

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

Trong nghiên cứu này, vận tốc của đỉnh tâm thu và đỉnh tâm trương có sự gia tăng đáng kể từ tuổi thai 28 tuần. Vận tốc đỉnh của tâm thu và tâm trương có sự tương quan thuận với mức độ mạnh so với tuổi thai. Chỉ số vận tốc đỉnh và chỉ số xung tĩnh mạch phổi giảm dần theo tuổi thai, có nghĩa là xung động sóng của dòng chảy giảm theo thai kỳ. Phạm vi giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi được chúng tôi xác lập cũng phù hợp với những nghiên cứu của các tác giả Lenz F., Laudy JAM., Dong FQ., Hong Y., Bahlmann F..

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

Trong nghiên cứu này, các chỉ số Doppler của động mạch phổi như vận tốc đỉnh tâm thu, thời gian tăng tốc, thời gian tổng máu, tỷ số AT/ET đều tăng dần và tương quan thuận với tuổi thai. Chỉ số xung động mạch phổi có sự tương quan nghịch với tuổi thai. Phạm vi giá trị tham chiếu của các chỉ số Doppler động mạch phổi cũng phù hợp với những nghiên cứu của các tác giả Chaoui R., Guan Y., Mielke G., Sosa-Olavarria A., Yamamoto Y..

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy giá trị trung bình của chỉ số xung tĩnh mạch phổi thai nhi ở nhóm thai chậm tăng trưởng (1,13

$\pm 0,21$ ) cao hơn so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ( $0,85 \pm 0,15$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nghiên cứu của Bravo - Valenzuela và cs cũng đã cho thấy chỉ số xung TMP ở nhóm thai chậm tăng trưởng ( $1,27 \pm 0,39$ ) cao hơn nhóm thai tăng trưởng bình thường ( $0,75 \pm 0,12$ ) với  $p < 0,001$ .

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

Nghiên cứu này đã cho thấy tỷ số AT/ET ở nhóm thai chậm tăng trưởng ( $0,220 \pm 0,032$ ) thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ( $0,237 \pm 0,024$ ). Một nghiên cứu của Sahin cũng đã cho kết quả về sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) giữa nhóm thai phát triển bình thường và nhóm thai nhỏ so tuổi thai, trong đó tỷ số AT/ET của hai nhóm lần lượt là  $0,348 \pm 0,213$  và  $0,309 \pm 0,18$ . Giá trị trung bình của tỷ số AT/ET ở nghiên cứu của Sahin lớn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi bởi vì mẫu nghiên cứu của Sahin có tuổi thai lúc sinh lớn hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số xung động mạch phổi ở nhóm thai chậm tăng trưởng ( $2,73 \pm 0,26$ ) tăng cao so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ( $2,60 \pm 0,29$ ), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của Cynober E. cho thấy chỉ số xung động mạch phổi ở nhóm thai chậm tăng trưởng là  $2,71 \pm 0,33$ , giá trị này cao hơn so với nhóm thai tăng trưởng bình thường ( $p < 0,01$ ).

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

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

- Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm thấy có sự tương quan thuận giữa chỉ số xung ĐMR với chỉ số xung TMP ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,0001$ ) ở nhóm thai chậm tăng trưởng. Thêm vào đó, có sự tương quan nghịch mức độ trung bình giữa chỉ số xung tĩnh mạch phổi với tỷ số não – bánh nhau ở thai chậm tăng trưởng ( $r = - 0,34$  và  $p < 0,01$ ). Khi tìm kiếm trên y văn, chúng tôi nhận thấy rằng đây là nghiên cứu đầu tiên xét đến các mối tương quan này.

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tương quan nghịch giữa chỉ số xung TMP và pH máu ĐMR với  $r = - 0,61$  ở thai chậm tăng trưởng ( $p < 0,001$ ). Năm 2021, Suekane T. đã công bố có

sự tương quan nghịch ( $r = -0,677$ ) giữa chỉ số xung ống tĩnh mạch với pH máu động mạch rốn của thai chậm tăng trưởng.

- Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chỉ số xung tĩnh mạch phổi của thai chậm tăng trưởng đối với pH máu động mạch rốn dưới 7,20 (bảng 3.14) có độ nhạy: 87,5% (95% CI: 75,9% - 94,8%), độ đặc hiệu: 70,1% (95% CI: 62,2% - 77,2%, AUC = 0,78 (95% CI: 0,72 - 0,84), giá trị tiên lượng dương: 51,6% (95% CI: 45% - 58%) và giá trị tiên lượng âm: 93,9% (95% CI: 88,5% - 96,8%). Tìm kiếm trong y văn, đây là nghiên cứu đầu tiên khảo sát vai trò của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trong chẩn đoán và tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng.

- Kết quả của nghiên cứu này đã dẫn đến đề xuất nên thêm Doppler TMP vào trong theo dõi thai chậm tăng trưởng. Bởi vì sự tích gộp chỉ số xung vào trong mô hình dự báo pH ĐMR chỉ bao gồm: tuổi thai, CTG và chỉ số xung ĐMR, sẽ làm tăng độ chính xác hơn của kết quả ( $R^2$  từ 0,569 tăng lên 0,615).

- Mô hình dự báo pH máu động mạch rốn  $< 7,20$  ở thai chậm tăng trưởng đã được thiết lập dựa vào kết quả phân tích hồi quy đa biến (bảng 3.16):

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

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

(Ghi chú: ĐMR – động mạch rốn; TMP – tĩnh mạch phổi; PI – chỉ số xung; CTG: biểu đồ ghi tim thai – con go từ cung)

- Phương trình hồi quy tuyến tính mới được thiết lập sẽ cho biết thêm một số đặc điểm về pH máu động mạch rốn của thai chậm tăng trưởng như sau: tuổi thai tăng thêm 1 tuần thì pH máu giảm bớt 0,004; kết quả CTG nghi ngờ hoặc bất thường thì pH máu giảm bớt lần lượt là 0,026 và 0,052; chỉ số xung động mạch rốn tăng thêm 1 đơn vị thì pH máu ĐMR giảm bớt 0,059, chỉ số xung tĩnh mạch phổi tăng thêm 1 đơn vị thì pH máu giảm bớt 0,064. Đồng thời, mức độ tác động của các yếu tố ảnh hưởng đến dự báo pH máu động mạch rốn của thai chậm tăng trưởng được sắp xếp theo thứ tự từ cao đến thấp như sau: kết quả CTG, chỉ số xung động mạch rốn, chỉ số xung tĩnh mạch phổi, tuổi thai.

- Giá trị chẩn đoán kết cục sơ sinh bất lợi tại điểm cắt chỉ số xung phổi là 1,09 sẽ có độ nhạy 62,9%; độ đặc hiệu 83,3% và có thể áp dụng trong thực hành lâm sàng bởi vì  $AUC = 0,783$  ( $p < 0,001$ ). Đồng thời, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) khi so sánh giá trị chẩn đoán kết cục sơ sinh bất lợi giữa chỉ số xung động mạch rốn ( $AUC = 0,768$ ) và chỉ số xung tĩnh mạch phổi ( $AUC = 0,783$ ) đối với kết cục sơ sinh bất lợi ở thai chậm tăng trưởng). Tìm kiếm trên y văn, chúng tôi nhận thấy đây là một hướng nghiên cứu mới được thực hiện và công bố kết quả đầu tiên.

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

- Mặc dù sự thay đổi của tỷ số AT/ET và chỉ số xung động mạch phổi thai nhi ở nhóm thai chậm tăng trưởng có ý nghĩa thống kê nhưng nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy những thay đổi này chỉ là những biến động của huyết động ở thai chậm tăng trưởng. Tỷ số AT/ET có khả năng dự báo pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng nhưng ở mức không tốt ( $AUC = 0,620$  và  $p = 0,006$ ). Thêm vào đó, chỉ số xung động mạch phổi của thai chậm tăng trưởng không có giá trị dự báo pH máu động mạch rốn  $< 7,20$  ( $AUC = 0,571$ ;  $p > 0,05$ ). Trong khả năng tìm kiếm các công bố liên quan thì đây là nghiên cứu đầu tiên tìm kiếm mối liên quan giữa tỷ số AT/ET, chỉ số xung của động mạch phổi với pH máu động mạch rốn.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm cắt 0,219 của tỷ số AT/ET ĐMP để chẩn đoán suy hô hấp sơ sinh ở nhóm thai chậm tăng trưởng với độ nhạy 72,7%; độ đặc hiệu 85,0%;  $AUC = 0,849$  và  $p < 0,001$ . Điểm cắt tối ưu của tỷ số AT/ET để chẩn đoán suy hô hấp sơ sinh ở trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu đã công bố trước đây. Có hai điểm khác biệt chính dẫn đến kết quả này. Trước hết, tuổi thai trung bình của mẫu nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây. Thêm vào đó, các nghiên cứu trước đây chỉ tập trung vào giá trị tiên lượng của tỷ số AT/ET đối với hội chứng suy hô hấp, trong khi đó hội chứng suy hô hấp chỉ là một trong những nguyên nhân của suy hô hấp sơ sinh.

- Nhằm hạn chế những sai số trong chẩn đoán suy hô hấp sơ sinh do điểm cắt AT/ET ĐMP phụ thuộc tuổi thai trung bình của mẫu nghiên cứu, chúng tôi đề xuất sử dụng phân loại bách phân vị của tỷ số AT/ET ĐMP để thay thế cho điểm cắt. Do vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ số AT/ET dưới BPV thứ 5 theo tuổi thai có ý

ngừa tiên lượng suy hô hấp sơ sinh ở thai chậm tăng trưởng, với độ nhạy 68,8% (95%CI: 57,2% – 79,9%) và độ đặc hiệu 84,9% (95% CI: 77,7% - 90,6%); AUC: 0,77 (95% CI: 0,70 – 0,82); giá trị dự báo dương: 72,6% (95% CI: 63,3% - 80,3%) và giá trị dự báo âm: 82,5% (95% CI: 77% - 86,8%) (bảng 3.18). Tìm kiếm trong y văn, nghiên cứu này có thể là nghiên cứu đầu tiên thực hiện để đánh giá vai trò của tỷ số AT/ET đối với tiên lượng suy hô hấp ở thai chậm tăng trưởng. Công bố của Guan Y. vào năm 2015 đã cho thấy nếu sử dụng phân loại tỷ số AT/ET dưới BPV 5<sup>th</sup> thì sẽ có thể chẩn đoán hội chứng suy hô hấp sơ sinh ở thai tăng trưởng bình thường với độ nhạy 71,4% và độ đặc hiệu 93,1%.



## KẾT LUẬN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

+ AUC: 0,78 (95% CI: 0,72 – 0,84)

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

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

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

(Ghi chú: ĐMR – động mạch rốn; TMP – tĩnh mạch phổi; PI – chỉ số xung; CTG: biểu đồ ghi tim thai – con go tử cung)

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

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

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

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

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

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

+ Độ nhạy: 68,8% (95% CI: 57,2% – 78,9%)

+ Độ đặc hiệu: 84,9% (95% CI: 77,7% - 90,6%)

+ Giá trị dự báo dương: 72,6% (95%CI: 63,3% - 80,3%)

+ Giá trị dự báo âm: 82,5 % (95% CI: 77,0% - 86,8%)

+ AUC: 0,77 (95% CI: 0,70 – 0,82)

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

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

## KIẾN NGHỊ

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

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

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

# DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

## A. CÁC BÀI BÁO KHOA HỌC

1. Phạm Minh Sơn, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Trần Đình Vinh (2018), “Tổng quan về xử trí thai chậm tăng trưởng trong tử cung”, *Tạp chí Y Dược học – Trường Đại học Y Dược Huế*, 8(6): 184-195. DOI:10.34071/jmp.2018.6.25

2. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2021), “Nghiên cứu thiết lập khoảng giá trị tham chiếu cho các chỉ số Doppler tĩnh mạch phổi ở thai nhi có tăng trưởng bình thường”, *Tạp chí Y Dược học – Trường Đại học Y Dược Huế*, 11(3): 86-93. DOI:10.34071/jmp.2021.3.12

3. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2021), “Nghiên cứu thiết lập khoảng giá trị tham chiếu cho các chỉ số Doppler động mạch phổi ở thai nhi có tăng trưởng bình thường”, *Tạp chí Phụ sản*, 19(1): 16-22. DOI:10.46755/vjog.2021.1.1177

4. Minh Sơn Phạm, Dinh Vinh Tran, Chi Kong Pham, Thi Linh Giang Truong, Vu Quoc Huy Nguyen (2023). “Added value of the pulmonary vein pulsatility index and its correlation to neonatal umbilical artery pH in fetal growth restrictions: a Vietnamese matched cohort study”, *BMC Pregnancy and Childbirth* 23, 625. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05910-0>.

## B. CÁC BÁO CÁO HỘI NGHỊ

5. M. Pham, D. Tran, V. Nguyen (2023), “Predictive value of the fetal pulmonary artery Doppler echocardiography for neonatal respiratory distress in pregnancy with fetal growth restriction”, *Int J Gyn Obstet, Special Issue: Abstracts of the XXIV FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics*, 163(Suppl. 1), 480-481

6. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2018), “Tổng quan về chẩn đoán và quản lý thai chậm tăng trưởng theo các khuyến cáo cập nhật”, Báo cáo tại Hội nghị Khoa học sau đại học 2018 – Trường Đại học Y Dược Huế, Thành phố Huế, tháng 12.

7. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2021), “Thiết lập khoảng tham chiếu cho các chỉ số Doppler của hệ tuần hoàn phổi thai nhi và tiềm năng ứng dụng vào thực hành lâm sàng trong tương lai”, Báo cáo tại Hội nghị Phụ sản Miền Trung Tây Nguyên mở rộng lần thứ IX, Thừa Thiên Huế, tháng 10.

8. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2022), “Nghiên cứu giá trị của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trong tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng”, Báo cáo tại Hội nghị Sau Đại học – Nghiên cứu sinh quốc tế lần thứ VI, Thành phố Huế, tháng 07.

9. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2023), “*Vai trò dự báo của hệ tuần hoàn phổi thai nhi đối với một số kết cục thai kỳ ở thai hạn chế tăng trưởng*”, Báo cáo tại Hội nghị siêu âm toàn quốc lần thứ V, Thành phố Huế, tháng 02.

10. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2024), “*Dự báo pH máu động mạch rốn của thai hạn chế tăng trưởng bằng siêu âm Doppler và CTG*”, Báo cáo tại Hội nghị siêu âm toàn quốc lần thứ VI, Thành phố Huế, tháng 03.

**HUE UNIVERSITY  
HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

**PHAM MINH SON**

**RESEARCH ON THE PREDICTIVE VALUE  
OF PULMONARY VEINS PULSATILITY INDEX  
AND MAIN PULMONARY ARTERY DOPPLER  
INDICES IN FETAL GROWTH RESTRICTION**

**SUMMARY OF THE PH.D. THESIS IN MEDICINE**

**HUE – 2024**

**HUE UNIVERSITY  
HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

**PHAM MINH SON**

**RESEARCH ON THE PREDICTIVE VALUE  
OF PULMONARY VEINS PULSATILITY INDEX  
AND MAIN PULMONARY ARTERY DOPPLER  
INDICES IN FETAL GROWTH RESTRICTION**

**Major:** Obstetrics and Gynecology  
**Code:** 9 72 01 05

**SUMMARY OF THE PH.D. THESIS IN MEDICINE**

**Academic Supervisors:**

Professor. PhD. MD. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY

PhD. MD. TRẦN ĐÌNH VINH

**HUE - 2024**

**The Ph.D. thesis has been completed at:  
Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University**

**Academic Supervisors:**

Professor. Ph.D. MD. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY

PhD. MD. TRẦN ĐÌNH VINH

**Examiner 1:** .....

**Examiner 2:** .....

**Examiner 3:** .....

The Ph.D. thesis will be orally defended at the Examining  
Committee for the Ph.D. thesis

Time:

Venue: Hue University, 03 Le Loi Street, Hue City

The original of this Ph.D. thesis is accessible for reference at:

- Hue University of Medicine and Pharmacy Library,

Hue University

- National Library of Vietnam

## INTRODUCTION

Fetal growth restriction is the term used to describe fetal growth that falls below the fetal potential because of pathological reasons. Fetal growth restriction, which occurs in 3% - 7% of pregnancies, is the leading cause of stillbirth, neonatal mortality, and diseases. Over the last three years, prestigious federations and obstetric-gynecological societies have released the most up-to-date guidelines for clinical practice regarding fetal growth restriction. The fetal pulmonary circulation constitutes just 21% of the whole cardiac output. However, changes in Doppler indices have been detected in both the pulmonary veins and pulmonary arteries when the fetus has restricted growth. Specifically, the pulsatility indices of the pulmonary venous and pulmonary artery in fetuses with growth retardation exhibited an increase as compared to fetuses with normal growth.

Nevertheless, the guidelines stated earlier do not include any information about the significance of Doppler in fetal pulmonary circulation for managing fetal growth restriction. There is no published information about whether Doppler changes in the pulmonary circulation of growth-restricted fetuses have extra predictive value for fetal health or newborn outcomes. Hence, we conducted a study titled “*Research on the predictive value of pulmonary vein pulsatility index and main pulmonary artery Doppler indices in fetal growth restriction*” with the dual objectives:

1. *Evaluate the pulmonary vein pulsatility index and pulmonary artery Doppler indices in fetuses with normal growth and restricted growth fetuses.*

2. *Investigate the predictive significance of the pulmonary vein pulsatility index and the pulmonary artery Doppler indices for the health of growth-restricted fetuses at both the fetal and newborn stages.*



## **NEW CONTRIBUTION OF THE THESIS**

No studies in Vietnam have established reference intervals for the fetal pulmonary vein and pulmonary artery Doppler indices. Research on the influence of pulmonary vein pulsatility index and pulmonary artery Doppler indices in growth-restricted fetuses on fetal and neonatal health prediction remains relatively rare worldwide. The findings of this research provided a reference range for pulmonary vein and pulmonary artery Doppler indices in adequately growing fetuses. Furthermore, the pulmonary vein pulsatility index has predictive relevance for fetal umbilical artery blood pH and adverse neonatal outcomes in growth-restricted fetuses. At the same time, the pulmonary artery AT/ET ratio predicts neonatal respiratory distress in growth-restricted fetuses. The research used the cutoff point and percentile to determine the Doppler indices's diagnostic and predictive significance, as mentioned above, for fetal and neonatal health in growth-restricted fetuses.

## **THESIS STRUCTURE**

The thesis is structured 123 pages as follows: Introduction (02 pages), Literature Review (25 pages), Subjects and Methodology of the research (23 pages), Research results (34 pages), Discussion (36 pages), Conclusion (02 pages), and Proposal (1 page). The thesis incorporates various visual aids such as 35 tables, 30 charts, and 17 drawings, along with 187 reference papers in Vietnamese (13 articles) and English (174 articles). An appendix (8 pages) is also included. The study has yielded ten projects published in major medical publications and conferences, both locally and abroad.

## **CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW**

### **1.1 DEFINITION AND CLASSIFICATION OF FETAL GROWTH RESTRICTION**

Fetal growth restriction is a medical condition in which a fetus does not reach all of its growth potential owing to pathological causes, which typically involve placental malfunction. In clinical practice, estimated fetal weight or abdominal circumference below a given threshold, such as the 10th or 3rd percentile, is often used to identify fetuses at risk of growth restriction.

Studies recommend expanding the categorization of fetal growth restriction based on gestational age at diagnosis to include early-onset (<32 weeks) and late-onset ( $\geq$ 32 weeks).

### **1.2 ETIOLOGY OF FETAL GROWTH RESTRICTION**

Causes of fetal growth restriction are classified into three groups: fetus, mother, and placenta-related.

### **1.3.PATHOGENESIS OF FETAL GROWTH RESTRICTION**

The pathophysiology is unclear. However, hypoperfusion of the placenta impairs nutrition transfer to the fetus and induces fetal growth restriction.

### **1.4. RISKS OF PREGNANCY WITH FETAL GROWTH RESTRICTION**

Risks for fetal growth restriction include fetal problems and obstetric complications. Fetal growth restriction with accompanying abnormalities increases the risk of adverse perinatal outcomes, such as needing three times more respiratory assistance and ten times more mechanical ventilation than in instances without abnormalities.

### **1.5. EARLY PREDICTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION**

There is presently no test that can accurately predict fetal growth restriction. As a result, the routine application of fetal growth restriction prediction models should be considered with caution.

## **1.6. DETECTING FETAL GROWTH RESTRICTION**

Assessing fetal growth through measuring fetal biometrics during a single ultrasound is routine clinical practice, even though a single fetal ultrasound can only identify size and can not inspect the fetus. Currently, the most precise approach for evaluating fetal size is to estimate fetal weight. In clinical practice, fetal growth restriction is often defined as a combination of fetal biometrics and aberrant blood flow Doppler findings.

## **1.7. MANAGEMENT OF FETAL GROWTH RESTRICTION**

### **1.7.1 Management of early-onset fetal growth restriction**

An evidence-based agreement exists on diagnostic, monitoring, and delivery timing for early-onset fetal growth restriction. In addition to maternal birth indications, delivery indications are examined based on CTG, computerized CTG, biophysical profile, and Doppler of the ductus venous and umbilical artery.

### **1.7.2 Management of late-onset fetal growth restriction**

Late-onset fetal growth restriction is responsible for 50% of stillbirths. The umbilical artery Doppler, CTG, and computerized CTG are now used to determine the delivery time rather than the ductus venosus.

### **1.7.3 Time of delivery**

The gestational age, severity, and signals detected during monitoring of the growth-restricted fetus and the mother's symptoms are used to determine the delivery timing.

## **1.8 MEDICAL INTERVENTIONS**

When a fetus is at risk of premature delivery, corticosteroids are administered to mature the fetal lung. The optimality of this prophylactic method is achieved when the treatment course is carried out between 2-7 days before giving birth.

Magnesium sulfate treatment in pregnant women at risk of preterm delivery has been demonstrated to have

neuroprotective effects on the newborn, lowering the risk of perinatal mortality, cerebral palsy, and gross motor impairments.

Several trials are being conducted to evaluate the potential of resolving perfusion deficiencies between the uterus and the placenta. However, no intervention method has been successful for instances of fetal growth restriction.

## **1.9. CHARACTERISTICS OF HEART AND LUNGS IN FETAL GROWTH RESTRICTION**

Increased myocardial performance index was found in early-onset fetal growth restriction cases from the 24th week of pregnancy. However, this does not represent an improvement in myocardial performance due to prolonged systolic relaxation time. Fetal cardiac dysfunction also increases from 35 weeks gestation in cases of late-onset fetal growth restriction with manifestations such as an enlarged heart and more spherical shape. At the same time, signs of cardiac dysfunction also appear, which include abnormalities of the systolic relaxation phase.

Pulmonary complications caused by intrauterine growth restriction have not been uniformly described. This may stem from differences between individuals with intrauterine growth restriction due to different etiologies. However, clear evidence from many studies has shown that chronic hypoxia is associated with disruption of lung development in growth-restricted fetuses. At the same time, respiratory system injuries are also likely to occur in the postpartum period.

## **1.10. SEVERAL STUDIES INVESTIGATING THE CORRELATION BETWEEN DOPPLER INDICES OF THE FETAL PULMONARY CIRCULATORY SYSTEM AND PREGNANCY OUTCOMES IN FETAL GROWTH RESTRICTION HAVE BEEN PUBLISHED**

### **1.10.1 Fetal main pulmonary artery pulsatility index**

Research by Sun L. and colleagues has demonstrated a correlation between oxygen in the fetal blood at birth and flow

in the fetal pulmonary artery in late-stage fetuses with growth retardation. Reduced flow and changes in the flow velocity waveforms in pulmonary artery branches can be early signs of fetal distress. In addition, it occurs before the change in the pulsatility index of the middle cerebral artery.

Prospective research by Hosseinzadeh R. and colleagues showed that the pulmonary artery pulsatility index in fetuses with growth restriction was higher than in the group of fetuses with appropriate growth. For the fetal growth restriction group, a pulmonary artery pulsatility index above the 95<sup>th</sup> percentile was associated with infants needing treatment in the NICU due to respiratory problems. Additionally, 100% of newborns in this group required oxygen therapy. Pulmonary artery Doppler ultrasound can provide the necessary predictions to reduce mortality and morbidity in infants with growth-restricted pregnancies.

### **1.10.2 Fetal pulmonary veins pulsatility index**

Bravo-Valenzuela and colleagues' research shows that the pulmonary venous pulsatility index of growth-restricted fetuses is increased and reflects a decrease in left ventricular compliance and a change in left atrial activity.

Lee and Cho's research determined the cutoff point to be 1.13 of the pulmonary vein pulsatility index, which has a predictive value for small gestational age fetuses with a sensitivity of 70.27% and a specificity of 92.3%, a positive predictive value of 78.79% and a negative predictive value of 88.54 %. In addition, the area under the ROC curve of the pulmonary vein pulsatility index for predicting small gestational age fetuses had no difference from the estimated fetal weight percentile index.

## CHAPTER 2 SUBJECTS AND METHODS OF RESEARCH

### 2.1 RESEARCH SUBJECTS

**2.1.1 Subjects, location, and time of study:** 420 singleton pregnancies (210 fetuses with restricted growth and 210 fetuses with appropriate growth) came for examination and treatment at Da Nang Hospital for Women and Children from June 2017 to December 2021

#### **2.1.2 Disease selection criteria**

*2.1.2.1 General criteria of two groups* (fetal growth restriction group and fetal appropriate growth group): gestational age between 28 weeks - 40 weeks, the fetus has no morphological abnormalities, estimated fetal weights were calculated using the Hadlock-4 formula on fetal ultrasound, the percentile of the estimated fetal weight on ultrasound and the baby's weight immediately after birth are compared with the Hadlock-4 reference table, the values of Doppler index of the umbilical artery, cerebro-placental ratio are classified as abnormal or normal according to the New-Zealand Obstetric Ultrasound Guidelines, fetuses with two-dimensional ultrasound and pulsed Doppler ultrasound results within only 48 hours before birth were selected for the research sample and agreed to participate in the study.

*2.1.2.2 Specific criteria for the fetal growth restriction group* (case group): estimated fetal weight on ultrasound below 3<sup>rd</sup> percentile; or estimated fetal weight between 3<sup>rd</sup> percentile to below 10<sup>th</sup> percentile combined umbilical artery pulsatility index above 95<sup>th</sup> percentile; or estimated birth weight between 3<sup>rd</sup> percentile to below 10<sup>th</sup> percentile combined with cerebro-placental ratio below 5<sup>th</sup> percentile. Fetal weight after birth is in accordance with the classification of the prenatal period.

*2.1.2.3 Specific criteria for the fetal appropriate growth group* (control group): Healthy pregnant women, no history of

metabolic - autoimmune - cardiovascular diseases, no respiratory or cardiovascular diseases, no hypertension, urinary, and autoimmune during pregnancy, estimated fetal weight on prenatal ultrasound and postnatal fetal weight ranged from 10<sup>th</sup> percentile to 90<sup>th</sup> percentile, normal umbilical artery Doppler and cerebro-placental ratio values.

**2.1.3 Exclusion criteria:** It is crucial to note that participants were excluded if there was no estimated date of delivery based on the gestational age of 8 weeks - 10 weeks or if it was impossible to collect all the variables that needed to be researched. This could be due to factors such as the mother's abdominal wall being too thick, polyhydramnios, or insufficient data on variables that need to be collected postpartum.

## 2.2 RESEARCH METHODS

**2.2.1 Research design:** The study used a prospective, paired cohort method. The matching process is performed when there is an indication for delivery, in which the matching is selected between the gestational age of the disease group and the gestational age of the control group.

### 2.2.2 Sample size:

- *Estimated sample size for the first objective:* As per convention, at least 120 healthy pregnancies are required to establish reference value ranges for fetal pulmonary vein and pulmonary artery Doppler indices. For the second objective, there were 210 fetuses with growth restriction. Hence, this study included 210 fetuses with appropriate growth that met the disease selection criteria. This was to ensure a robust investigation and establishment of the reference range of the fetal pulmonary vein and pulmonary artery Doppler indices.

- *Estimated sample size for the second objective:* formula to calculate sample size for selected diagnostic test:

$$n(spe) = \frac{TN + FP}{1 - P} \quad \text{and} \quad TN + FP = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 * Spe * (1 - Spe)}{d^2}$$

In which  $n(\text{spe})$  represents the number of sample sizes calculated by specificity; TN is the number of true negatives; FP is the number of false positives; Spe is the specificity (Spec = 93%);  $d$  is the variation of specificity with 95% confidence interval ( $d = 0.05$ );  $Z_{1-\alpha/2}$  is the statistical significance level 5% ( $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ ), and  $P$  is the disease incidence ( $P = 0.32$ ). Applying this formula, the minimum sample size for the second objective is 142 fetuses with growth restriction. This study had 210 growth-restricted fetuses that met the inclusion and exclusion criteria.

**2.2.3 Research tools:** printed data collection form, obstetric medical records, TANTA adult scale, INFANT SCALE newborn scale, reference table for estimated fetal weight on ultrasound according to Hadlock, machine GE Volusion S6 ultrasound (convex abdominal probe with frequency 3.5 - 6 MHz), Monitoring BT-350 machine, GASTAT 1835 blood gas testing machine (Serial number 0128202).

### **2.2.4 Procedures**

*2.2.4.1 Interviewing common characteristics*

*2.2.4.2 Exploiting historical and medical history factors related to disease selection criteria and exclusion criteria*

*2.2.4.3 Exploiting characteristics of pregnant women before pregnancy: height, weight, BMI, BMI classification.*

*2.2.4.4 Clinical examination of pregnant women in the current pregnancy: determine gestational age, measure pulse and blood pressure, calculate weight gained during pregnancy, classify weight gain*

*2.2.4.5 Two-dimensional ultrasound: Collect biometric measurements of the head, abdomen, and femur length to estimate fetal weight, evaluate the characteristics of the placenta and amniotic fluid, and survey the morphology of the fetus to rule out cases of congenital structural abnormalities.*

*2.2.4.6 Pulsed Doppler ultrasound: Step 1-Survey and classify the umbilical artery, middle cerebral artery, and ductus venosus*



pulsatility index. Step 2-Calculate the cerebro-placental ratio. Step 3-Investigating Doppler blood flow indices in the fetal pulmonary veins, including peak systolic velocity, peak diastolic velocity, end-diastolic velocity, peak velocity index, and pulse index. Step 4-Investigating Doppler blood flow indices in the fetal pulmonary main artery, including peak systolic velocity, pulse index, acceleration time, ejection time, and the ratio between acceleration time and ejection time.

*2.2.4.7 Recording and classifying CTG:* according to the criteria proposed by the International Federation of Gynecology and Obstetrics in 2015.

*2.2.4.8 Pregnancy monitoring and management:* The group of fetuses with appropriate growth are monitored for labor or delivery according to indications from the mother and fetus. The group of fetuses with restricted growth was monitored and treated according to a specific protocol. Cases with a gestational age before 34 weeks are supplemented with a course of lung maturation with Corticosteroids if the pregnancy has not been treated before. In addition, Magne Sulfate treatment is also added for pregnancies with a gestational age of less than 32 weeks.

*2.2.4.9 Collecting data at the end of pregnancy:* All results of the two groups are collected, especially ultrasound data taken from the last time performed, and must be within 48 hours before birth. Collected data include gestational age at delivery, birth method, umbilical artery blood pH, newborn's sex, Apgar scores at the first and fifth minutes, fetal weight at birth, neonatal transfer to a neonatal intensive care unit, neonatal respiratory distress, causes of neonatal respiratory distress, adverse neonatal outcomes.

## **2.3 DATA COLLECTION AND PROCESSING**

The collected data are meticulously recorded on data collection sheets, and the analysis is performed using SPSS version 20 and Medcalc version 20.1. The statistical algorithms

used in this study, including percentage calculation, statistical estimation, and testing of statistically significant hypotheses with  $p < 0.05$ , are all crucial components of our robust methodology. These techniques, along with others such as relative risk, correlation coefficient, Pearson correlation ( $r$ ), sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, positive predictive value, and negative predictive value, are all instrumental in our research. We also evaluate the usefulness of a diagnostic method using ROC curve analysis and compare the area under the curve (AUC) of diagnostic methods to test for differences in diagnostic value.

Establishing the reference value range for pulmonary veins and pulmonary artery Doppler indices of fetuses growing normally according to gestational age and the limit values of the corresponding values at the 95<sup>th</sup> percentile and 5<sup>th</sup> percentile is a significant part of our study.

The multiple linear regression model estimates a dependent variable's value and builds a prediction model for umbilical artery blood pH in growth-restricted fetuses. Binary logistic regression analysis is applied to create a model to predict the likelihood of neonatal respiratory failure in fetal growth restriction.

#### **2.4 RESEARCH ETHICS:**

The research was approved by the Ethics Council in Biomedical Research of Hue University of Medicine and Pharmacy according to decision No. H2017/15, signed on April 28, 2017. The research was also approved by the Scientific and Technical Council of Da Nang Hospital for Women and Children, according to the Minutes signed on May 2, 2017.

## **CHAPTER 3 RESEARCH RESULTS**

### **3.1 GENERAL CHARACTERISTICS OF THE RESEARCH SAMPLE**

#### **3.1.1 Common characteristics of the two research groups**

The average age of mothers in the fetal growth restriction group was  $30.01 \pm 5.75$ , and the normal fetal growth group was  $29.72 \pm 5.69$  ( $p > 0.05$ ). The difference between the case and control groups was insignificant ( $p > 0.05$ ) when considering BMI classification and maternal weight gain. The difference in the number of pregnant women with C-sections was also not statistically significant between the two groups ( $p > 0.05$ ). The average gestational age at the end of pregnancy in the case group is  $35.71 \pm 2.35$  (weeks), and the control group is  $35.47 \pm 2.60$  (weeks); the difference is not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

#### **3.1.2 Characteristics of pregnancy with fetal growth restriction**

This study's severe fetal growth restriction rate accounted for 65.7% of the disease group. The rate of fetal growth restriction after 32 weeks accounts for 91.4% of the disease group. The risk of cesarean section in the group with restricted growth is higher than the group with normal growth with OR: 3.76; 95% CI: 2.32 – 6.09;  $p < 0.0001$ .

#### **3.1.3 Characteristics of pregnancy outcomes according to fetal growth classification**

The neonatal weight of the disease group at birth was  $1959 \pm 410$  grams, and that of the control group was  $2493 \pm 651$  grams. Mean Apgar scores at 1 minute and 5 minutes were  $7.12 \pm 1.20$  and  $7.84 \pm 1.21$ , respectively; and in the control group, it was  $7.53 \pm 1.01$  and  $8.39 \pm 0.93$ , respectively. The umbilical artery blood pH immediately after the group's birth with restricted growth was  $7.22 \pm 0.04$ , and the group with normal growth was  $7.26 \pm 0.02$ . The indicators mentioned above in the

group of fetuses with restricted growth were all lower than those with normal growth, and the difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

Fetal growth restriction increases the risk of adverse neonatal outcomes by 1.97 times (95% CI: 1.33 - 2.91;  $p < 0.001$ ). In particular, the risk of Apgar at 1 minute  $< 7$  points is 2.45 times (95% CI: 1.46 - 4.10;  $p < 0.001$ ), the risk of Apgar at 5 minutes  $< 7$  points is 5.76 times (95% CI: 2.62 - 12.65;  $p < 0.001$ ); The risk of transfer to a neonatal intensive care unit is 1.55 times (95% CI: 1.05 - 2.30;  $p < 0.05$ ) and the risk of umbilical artery blood pH  $< 7.20$  is 153.95 times ( $p < 0.001$ ).

When compared with the group with fetal growth restriction with weight above the 3rd percentile, the group with severe fetal growth restriction is more likely to have a low Apgar score and transfer the newborn to the NICU for treatment ( $p < 0.01$ ).

### **3.1.4 Characteristics of the umbilical artery pulsatility index**

The umbilical artery pulse index of fetuses with growth retardation is higher than that of fetuses with normal growth ( $1.13 \pm 0.27$  compared to  $0.91 \pm 0.13$ ). In both study groups, fetuses with adverse neonatal outcomes had higher umbilical artery pulsatility index. These differences are statistically significant with  $p < 0.001$ .

Weak negative correlation between umbilical artery pulsatility index and umbilical artery blood pH in appropriate growing fetuses ( $r = -0.17$ ;  $p < 0.05$ ). A strong negative correlation exists between the umbilical artery pulsatility index and umbilical artery blood pH in growth-restricted fetuses ( $r = -0.53$ ;  $p < 0.001$ ).

The predictive value of the umbilical artery pulse index for adverse neonatal outcomes in growth-restricted fetuses is moderate (AUC = 0.768;  $p < 0.001$ ).

### **3.1.5 Characteristics of cerebro-placental ratio and umbilico-cerebral ratio**

Compared to the group with normal growth, the group with slow growth had a lower cerebro-placental ratio ( $1.22 \pm 0.22$  compared to  $1.90 \pm 0.28$ ) and a higher umbilico-cerebral ratio ( $0.85 \pm 0.20$  vs.  $0.54 \pm 0.07$ ), these differences are statistically significant with  $p < 0.001$ .

The cerebro-placental ratio has no significant predictive value for adverse neonatal outcomes in growth-restricted fetuses (AUC = 0.525;  $p > 0.05$ ).

The umbilico-cerebral ratio has no significant predictive value for adverse neonatal outcomes in growth-restricted fetuses (AUC = 0.522;  $p > 0.05$ ).

### **3.2 DOPPLER INDICES OF PULMONARY VEINS AND PULMONARY ARTERY IN FETAL APPROPRIATE GROWTH AND FETAL GROWTH RESTRICTION**

#### **3.2.1 Reference value range of pulmonary veins Doppler indices in normally growing fetuses**

**Table 3.10: Regression formula of Doppler indices of pulmonary veins according to gestational age**

<b>Parameter</b>	<b>Transformation</b>	<b>Constant (<math>\alpha</math>)</b>	<b>Slope (<math>\beta</math>)</b>	<b>Significance</b>
<i>Peak systolic velocity (cm/s)</i>	-	-26,420	1,749	< 0,001
<i>Peak diastolic velocity (cm/s)</i>	-	-26,01	1,64	< 0,001
<i>End-diastolic velocity (cm/s)</i>	-	-17,149	0,829	< 0,001
<i>Peak velocity index</i>	NL	0,101	-0,0064	< 0,001
<i>Pulsatility index</i>	NL	0,36	-0,0123	< 0,001

(NL: Natural Logarithm)

### 3.2.2 Reference value range of the main pulmonary artery's Doppler indices in normally growing fetuses

**Table 3.11: Regression formulas for Doppler indices of fetal pulmonary main artery according to gestational age**

Parameter	Transformation	Constant ( $\alpha$ )	Slope ( $\beta$ )	Significance
<i>Peak systolic velocity (cm/s)</i>	NL	1,441	0,0132	< 0,001
<i>Acceleration time (ms)</i>	-	-16,292	1,630	< 0,001
<i>Ejection time (ms)</i>	-	92,478	2,331	< 0,001
<i>AT/ET ratio</i>	-	0,0244	0,006	< 0,001
<i>Pulsatility index</i>	NL	0,742	-0,00928	< 0,001

(NL: Natural Logarithm; AT: Acceleration Time; ET: Ejection Time)

### 3.2.3 Comparison of some Doppler indices of fetal pulmonary veins and main pulmonary artery between fetuses with normal growth and fetuses with growth retardation

Compared with fetuses with normal growth, the pulmonary vein pulsatility index of fetuses with restricted growth is higher ( $1.13 \pm 0.21$  compared to  $0.85 \pm 0.15$ ); this difference is statistically significant with  $p < 0.001$ .

Compared with fetuses with normal growth, the pulmonary main artery's AT/ET ratio of fetuses with restricted growth was higher ( $0.237 \pm 0.024$  vs.  $0.220 \pm 0.032$ ),  $p < 0.001$ .

Compared with fetuses with normal growth, the pulmonary main artery pulsatility index of fetuses with restricted growth was higher ( $2.73 \pm 0.26$  compared to  $2.60 \pm 0.29$ ),  $p < 0.001$ .

### **3.3 PREDICTIVE VALUE OF PULMONARY VEIN PULSATILITY INDEX AND FETAL MAIN PULMONARY ARTERY DOPPLER INDICES FOR FETAL AND NEONATAL HEALTH IN FETAL GROWTH RESTRICTION**

#### **3.3.1 Predictive value of pulmonary vein pulsatility index for fetal and neonatal health in fetal growth restriction**

##### *3.3.1.1 Correlation between pulmonary vein pulsatility index and some parameters in fetal growth restriction*

A strong positive correlation exists between the fetal pulmonary veins pulsatility index and the umbilical artery pulsatility index ( $r = 0.59$ ;  $p < 0.001$ ).

A moderate negative correlation exists between the fetal pulmonary vein pulsatility index and cerebro-placental ratio ( $r = -0.34$ ;  $p < 0.001$ ).

A strong negative correlation exists between the fetal pulmonary vein pulsatility index and umbilical artery blood pH ( $r = -0.61$ ;  $p < 0.001$ ).

##### *3.3.1.2 Predictive value of fetal pulmonary vein pulsatility index for umbilical artery blood pH of fetal growth restriction*

Diagnostic and predictive value of fetal pulmonary venous pulsatility index above the 95<sup>th</sup> percentile for umbilical artery blood pH  $< 7.20$  in fetal growth restriction:

- Sensitivity: 87.5% (95% CI: 75.9% – 94.8%)
- Specificity: 70.1% (95% CI: 62.2% - 77.2%)
- Positive predictive value: 51.6 % (95% CI: 45.0% - 58.0%)
- Negative predictive value: 93.9 % (95% CI: 88.5% - 96.8%)
- AUC: 0.78 (95% CI: 0.72 – 0.84)

##### *3.3.1.3 Predictive Model of umbilical artery blood pH in fetal growth restriction*

Multivariable linear regression model combining characteristics of gestational age, CTG, umbilical artery pulse index, and fetal pulmonary vein pulsatility index has the highest adjusted  $R^2$  coefficient for predicting umbilical artery pH blood of fetuses with restricted growth ( $R^2 = 0.615$ ;  $p < 0.001$ ).

**Table 3.16: Analysis of the role of variables in multivariable regression models to predict umbilical artery blood pH in fetal growth restriction** (excerpt from part of table 3.16)

Model	Dependent Variable	Unstandardized Coefficient ( $\beta$ )	Standardized Coefficient ( $\beta$ )	t	Significance	Collinearity Statistics VIF
GA -	GA	- 0,004	- 0,228	- 4,550	< 0,001	1,365
CTG	CTG	- 0,026	- 0,458	- 9,665	< 0,001	1,225
-	UAPI	- 0,059	- 0,371	- 6,776	< 0,001	1,632
UAP	PVPI	- 0,064	- 0,312	- 5,173	< 0,001	1,988
I- PVPI	Constant	7,524		184,8	< 0,001	

(GA: Gestation Age; CTG: Cardio Toco Graphy; UAPI: Umbilical Artery Pulsatility Index; PVPI: Pulmonary Vein Pulsatility Index)

#### 3.3.1.4 Predictive value of pulmonary vein pulsatility index for adverse neonatal outcomes in fetal growth restriction

The predictive value of the pulmonary vein pulsatility index for adverse neonatal outcomes in growth-restricted fetuses is moderate (AUC = 0.783;  $p < 0.001$ ).

The AUC values of the pulmonary vein pulsatility index and the umbilical artery pulsatility index, 0.783 and 0.768 respectively, show no statistically significant difference in predicting adverse pregnancy outcomes in growth-restricted fetuses ( $p > 0.05$ ).

### 3.3.2 Predictive value of pulmonary main artery Doppler indices for fetal and neonatal health in fetal growth restriction

#### 3.3.2.1 Predictive value of pulmonary main artery Doppler indices for umbilical artery blood pH of fetal growth restriction

The predictive value of the pulmonary main artery's AT/ET ratio for umbilical artery blood pH < 7.20 is not good (AUC = 0.620;  $p < 0.001$ ).



The pulmonary main artery pulsatility index has no predictive value for umbilical artery blood pH < 7.20 (AUC = 0.571; p > 0.05).

### 3.3.2.2 Diagnostic and predictive value of fetal pulmonary main artery's AT/ET ratio for neonatal respiratory distress

Diagnostic and predictive value of pulmonary main artery's AT/ET ratio below the 5<sup>th</sup> percentile for neonatal respiratory distress in fetal growth restriction:

- Sensitivity: 68.8% (95% CI: 57.2% – 78.9%)
- Specificity: 84.9% (95% CI: 77.7% - 90.6%)
- Positive predictive value: 72.6 % (95% CI: 63.3% - 80.3%)
- Negative predictive value: 82.5 % (95% CI: 77.0% - 86.8%)
- AUC: 0.77 (95% CI: 0.70 – 0.82)

### 3.3.2.3 Predictive model for neonatal respiratory distress in fetal growth restriction

**Table 3.19: Variables in the logistic regression model for predicting neonatal respiratory distress in fetal growth restriction**

Variable	Regression Coefficient	OR	95% CI	Significance
<i>Gestation Age</i>	- 0,672	0,51	0,39 – 0,65	< 0,0001
<b>C <math>\frac{AT}{ET}</math></b>	1,979	7,24	3,35 – 15,61	< 0,0001
<i>Constant</i>	22,637			

(C  $\frac{AT}{ET}$  : Classify the ratio of Acceleration time / Ejection time according to the 5<sup>th</sup> percentile)

## CHAPTER 4 DISCUSSION

### 4.1 GENERAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY SAMPLE

#### 4.1.1 Common characteristics of the two study groups

##### 4.1.1.1 Maternal age

The age of pregnant women in both the case and control groups was similar, with the case group averaging  $30.01 \pm 5.75$  (years) and the control group at  $29.72 \pm 5.69$  (years). This similarity in maternal age between the two study groups, as indicated by a non-statistically significant difference ( $p = 0.603$ ; table 3.1), aligns with findings from both domestic and foreign studies, providing a solid baseline for our research.

##### 4.1.1.2 mother's pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy

The difference was not statistically significant between the case and control groups regarding the Mother's BMI classification before pregnancy and the mother's standard weight gain classification during pregnancy. According to research by Nguyen Tran Thao Nguyen and colleagues (2020), the average weight gain of the mother in the case group was  $9.52 \pm 4.35$  (kg), which was lower than the control group's  $13.58 \pm 4.19$  (kg).

##### 4.1.1.3 Gestational age at the time of birth

Our study was designed using the method of matching according to gestational age between the case group and the control group at the time of delivery. In particular, the average gestational age of the case group is  $35.71 \pm 2.35$  (weeks), and the control group is  $35.47 \pm 2.60$  (weeks). The decision to deliver in the context of fetal growth restriction depends on many factors, of which gestational age plays an important role.

##### 4.1.2 Relationship between delivery method with fetal growth classification

The results of our study show that fetal growth restriction is a risk factor for cesarean section with OR: 3.76; 95% CI: 2.32

– 6.09;  $p < 0.0001$ . The study by Wilk C. et al. showed that the risk of cesarean section due to fetal growth restriction doubled (with OR: 2.00; 95% CI: 1.78 - 2.25).

#### **4.1.3 Compare pregnancy outcome characteristics between the two study groups**

The average weight of children immediately after birth in the fetal growth restriction group ( $1959 \pm 410$  grams) was statistically significantly lower ( $p < 0.001$ ) than in the normal growth group ( $2493 \pm 651$  grams). The fetus's weight will be heavier if it has a higher average gestational age at birth. Fetal growth restriction is 1.97 times more likely to have adverse neonatal outcomes than fetuses with normal growth (OR: 1.97; 95% CI: 1.33 - 2.91). In this study, the average umbilical arterial blood pH of normally growing fetuses ( $7.26 \pm 0.02$ ) was greater than that of restricted growing fetuses ( $7.22 \pm 0.04$ ), and the difference was significant statistically.

The results of this study, which align with current recommendations, underscore the crucial role of the weight percentile cutoff in diagnosing fetal growth restriction. This finding is of significant importance, providing further evidence for the consensus in the field.

#### **4.1.4 Predictive value of umbilical artery pulsatility index, cerebro-placental ratio, umbilico-cerebral ratio for adverse neonatal outcomes**

Our study shows that the umbilical pulsatility index has moderate predictive value for adverse perinatal outcomes in fetal growth restriction. Diagnosing adverse neonatal outcomes using the umbilical artery pulsatility index at the cutoff point of 1.08 has a sensitivity of 68.9% and specificity of 73.1%. Nguyen Tran Thao Nguyen and colleagues chose a cutoff point of 1.43 for the umbilical artery pulsatility index to predict adverse neonatal outcomes with a sensitivity of 56.67% and specificity of 89.74%. Yilmaz C.'s study on late-onset growth restriction fetuses with an average gestational age at birth of 37 weeks, with

a cutoff point of 1.23 of the umbilical artery pulsatility index, showed results in predicting adverse neonatal outcomes with AUC = 0.853 ( $p < 0.001$ ) and sensitivity 75%, specificity 97.4%.

The results of our study show that the cerebro-placental ratio and the umbilico-cerebral ratio both have low predictive value for adverse perinatal outcomes. Research on growth-restricted fetuses by Coenen H. showed that the predictive ability of the cerebro-placental ratio for umbilical artery blood pH  $< 7.20$  has an AUC of 0.461. Rizzo G.'s prospective study on single fetuses with late-onset growth restriction, the AUC of the cerebro-placental ratio in predicting adverse perinatal outcomes was also low.

## **4.2 DOPPLER INDICES OF PULMONARY VEINS AND MAIN PULMONARY ARTERY IN FETAL NORMAL GROWTH AND FETAL GROWTH RESTRICTION**

### **4.2.1 Reference value range of pulmonary vein Doppler indices in normally growing fetuses**

In this study, peak systolic and diastolic velocities increased significantly from 28 weeks gestation. Peak systolic and diastolic velocities strongly correlate with gestational age. The peak velocity index and pulmonary vein pulsatility index gradually decrease with gestational age, meaning the wave pulsation of flow decreases with pregnancy. The reference value range of pulmonary vein Doppler indices we established is also consistent with the studies of authors Lenz F., Laudy JAM., Dong FQ., Hong Y., Bahlmann F.

### **4.2.2 Reference value range of main pulmonary artery Doppler indices in normally growing fetuses**

In this study, Doppler indices of the main pulmonary artery, such as peak systolic velocity, acceleration time, ejection time, and AT/ET ratio, gradually increased and correlated positively with gestational age. The pulmonary artery pulsatility index has a negative correlation with gestational age. The range of reference values of pulmonary artery Doppler indices is also

consistent with the studies of authors Chaoui R., Guan Y., Mielke G., Sosa-Olavarria A., Yamamoto Y.

#### **4.2.3 Characteristics of fetal pulmonary venous pulse index according to fetal growth classification**

Our study results showed that the average value of the fetal pulmonary venous pulse index in the group of fetuses with growth restriction ( $1.13 \pm 0.21$ ) was higher than in the group of fetuses with normal growth ( $0.85 \pm 0.15$ ); this difference is statistically significant with  $p < 0.001$ . The study of Bravo-Valenzuela et al. also showed that the pulmonary vein pulsatility index in the fetal growth restriction group ( $1.27 \pm 0.39$ ) was higher than the normal growth fetus group ( $0.75 \pm 0.12$ ) with  $p < 0.001$ .

#### **4.2.4 Characteristics of AT/ET ratio and main pulmonary artery pulsatility index of the fetus according to fetal growth classification**

This study showed that the AT/ET ratio in the group of fetuses with growth restriction ( $0.220 \pm 0.032$ ) was statistically significantly lower ( $p < 0.001$ ) than in the group of fetuses with normal growth ( $0.237 \pm 0.024$ ). A study by Sahin also showed a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) between the group of fetuses with normal growth and the group of fetuses small for gestational age, in which the AT/ET ratio of the two groups was  $0.348 \pm 0.213$  and  $0.309 \pm 0.18$ , respectively. The average value of the AT/ET ratio in Sahin's study is higher than in our study because Sahin's study sample had a higher gestational age at birth.

Our study shows that the pulmonary artery pulsatility index in the group of fetal growth restriction ( $2.73 \pm 0.26$ ) is higher than the group of fetuses with normal growth ( $2.60 \pm 0.29$ ); the difference is statistically significant. Cynober E.'s research showed that the pulmonary artery pulsatility index in the group of fetuses with growth restriction was  $2.71 \pm 0.33$ ; this value was higher than that in the group of fetuses with normal growth ( $p < 0.01$ ).

### **4.3 PREDICTIVE VALUE OF PULMONARY VEIN PULSATILITY INDEX AND FETAL MAIN PULMONARY ARTERY DOPPLER INDEX FOR FETAL AND NEONATAL HEALTH IN FETAL GROWTH RESTRICTION**

#### **4.3.1 Predictive value of main pulmonary vein pulsatility index for fetal and neonatal health in fetal growth restriction**

In this study, we found a positive correlation between the umbilical artery pulsatility index and the pulmonary vein pulsatility index ( $r = 0.59$ ;  $p < 0.0001$ ) in the group of fetuses with growth restriction. In addition, there was a moderate negative correlation between the pulmonary venous pulse index and the brain-placental ratio in growth-restricted fetuses ( $r = -0.34$  and  $p < 0.01$ ). When we searched the literature, we found this was the first study to consider these correlations.

Our study results show a negative correlation between the pulmonary vein pulsatility index and the umbilical artery blood pH with  $r = -0.61$  in growth-restricted fetuses ( $p < 0.001$ ). In 2021, Suekane T. announced a negative correlation ( $r = -0.677$ ) between the ductus venosus pulsatility index and umbilical artery blood pH of fetal growth restriction.

The diagnostic and predictive value of the pulmonary vein pulsatility index of fetal growth restriction for umbilical artery blood pH below 7.20 (table 3.14) has sensitivity: 87.5% (95% CI: 75, 9% - 94.8%), specificity: 70.1% (95% CI: 62.2% - 77.2%), AUC = 0.78 (95% CI: 0.72 – 0.84), positive predictive value: 51.6% (95% CI: 45% - 58%) and negative predictive value: 93.9% (95% CI: 88.5% - 96.8%). Searching the literature, this is the first study to investigate the role of the pulmonary vein pulsatility index in the diagnosis and predict the pH of umbilical artery blood in fetal growth restriction.

Our study's results have practical implications, suggesting that pulmonary vein Doppler should be incorporated into the monitoring of fetal growth restriction. By integrating the pulmonary vein pulsatility index into the pH of the umbilical

blood prediction model, which currently includes only gestational age, CTG, and the umbilical artery pulsatility index, we can enhance the accuracy of the results (R2 increasing from 0.569 to 0.615), thereby improving the management of fetal growth restriction in clinical settings.

A prediction model for umbilical artery blood pH < 7.20 in fetal growth restriction has been established based on the results of multivariate regression analysis (table 3.16):

(a) Unstandardized regression equation: UA pH = (-.004) \* GA + (-0.026) \* CTG + (-0.059) \* UAPI + (-0.064) \* PVPI + 7.524.

(b) Standardized regression equation: UA pH = (-0.228) \* GA + (-0.458) \* CTG + (-0.371) \* UAPI + (-0.312) \* PVPI + 7.524.

(*UA: Umbilical Artery; CTG: Cardio Toco Graphy; UAPI: Umbilical Artery Pulsatility Index; PVPI: Pulmonary Vein Pulsatility Index*)

The newly established linear regression equation will reveal some additional characteristics of umbilical artery blood pH of growth-restricted fetuses as follows: one week increase in gestational age reduces blood pH by 0.004; If CTG results are suspicious or abnormal, blood pH decreases to 0.026 and 0.052, respectively; The umbilical artery pulsatility index increases by 1 unit, the blood pH decreases by 0.059, the pulmonary vein pulsatility index increases by 1 unit, the blood pH decreases by 0.064. At the same time, the impact level of factors affecting the prediction of umbilical artery blood pH in growth-restricted fetuses is arranged from high to low as follows: CTG results, umbilical artery pulse index, pulmonary vein pulsatility index, and gestational age.

The diagnostic value of adverse neonatal outcomes at the pulmonary vein pulsatility index's cutoff point of 1.09, with a sensitivity of 62.9% and specificity of 83.3%, can be applied in clinical practice because AUC = 0.783 ( $p < 0.001$ ). Interestingly, the difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ) when comparing the diagnostic value of the umbilical artery pulsatility

index (AUC = 0.768) with the pulmonary vein pulsatility index (AUC = 0.783) for adverse neonatal outcomes in growth-restricted fetuses. Searching the medical literature, we found that this research direction was newly conducted, and the first results were published.

#### **4.3.2 Predictive value of main pulmonary artery Doppler indices for fetal and neonatal health in fetal growth restriction**

Although the changes in the AT/ET ratio and fetal pulmonary artery pulsatility index in the fetal growth restriction group were statistically significant, our study found that these were only hemodynamic fluctuations. The AT/ET ratio can predict umbilical artery blood pH in fetal growth restriction but at a poor level (AUC = 0.620 and  $p = 0.006$ ). In addition, the pulmonary artery pulsatility index of growth-restricted fetuses had no predictive value for umbilical artery blood pH  $< 7.20$  (AUC = 0.571;  $p > 0.05$ ). Regarding the ability to search for related publications, this is the first study to examine the relationship between AT/ET ratio, pulmonary artery pulse index, and umbilical artery blood pH.

In our study, the cutoff point of 0.219 of the pulmonary artery's AT/ET ratio was used to diagnose neonatal respiratory distress in the group of fetuses with growth restriction with a sensitivity of 72.7%; Specificity 85.0%; AUC = 0.849 and  $p < 0.001$ . The optimal cutoff point of the AT/ET ratio to diagnose neonatal respiratory distress in our study is lower than in previously published studies. Two main differences lead to this result. First, our study sample's average gestational age was lower than in previous studies. In addition, previous studies only focused on the predictive value of the AT/ET ratio for respiratory distress syndrome, while respiratory distress syndrome is only one of the causes of respiratory distress in newborns.



To limit errors of the main pulmonary artery's AT/ET cutoff point in predicting neonatal respiratory distress because it depends on the average gestational age of the study sample, we propose to use the percentile classification of the AT/ET ratio to replace the cutoff point. Therefore, our study shows that the AT/ET ratio below the 5th percentile according to gestational age is meaningful in predicting neonatal respiratory distress in growth-restricted fetuses, with a sensitivity of 68.8% (95% CI: 57.2% - 79.9%); specificity of 84.9% (95% CI: 77.7% - 90.6%); AUC: 0.77 (95% CI: 0.70 – 0.82); positive predictive value: 72.6% (95% CI: 63.3% - 80.3%) and negative predictive value: 82.5% (95% CI: 77% - 86.8%) ( table 3.18). After searching the literature, this study may be the first to evaluate the role of the AT/ET ratio in predicting respiratory distress in fetal growth restriction. Guan Y.'s publication in 2015 showed that if using the AT/ET ratio classification below the 5th percentile, it would be possible to diagnose neonatal respiratory distress syndrome in normally growing fetuses with a sensitivity of 71.4. % and specificity 93.1%.

## CONCLUSION

### **1. PULMONARY VEIN PULSATILITY INDEX AND PULMONARY ARTERY DOPPLER INDICES IN FETAL APPROPRIATE GROWTH AND FETAL GROWTH RESTRICTION**

Reference value ranges for Doppler indices of fetal pulmonary veins and fetal main pulmonary artery have been established for normally growing fetuses with gestational ages from 28 weeks to 40 weeks.

The pulmonary venous pulse index of growth-restricted fetuses is higher than that of fetuses with normal growth ( $p < 0.001$ ).

The pulmonary main artery's AT/ET ratio in fetuses with growth restriction is lower than in fetuses with normal growth ( $p < 0.001$ ).

The pulmonary artery pulsatility index of growth-restricted fetuses was higher than that of fetuses with normal growth ( $p < 0.001$ ).

### **2. PREDICTIVE VALUE OF PULMONARY VENOUS PULSE INDEX AND PULMONARY ARTERY DOPPLER INDICES FOR FETAL AND NEONATAL HEALTH IN FETAL GROWTH RESTRICTION**

#### **2.1 Predictive value of pulmonary vein pulsatility index for fetal and neonatal health in fetal growth restriction**

Negative correlation between pulmonary venous pulse index and umbilical artery blood pH in growth-restricted fetuses:  $r = -0.61$  ( $p < 0.001$ ).

Diagnostic and prognostic value of pulmonary venous pulse index above the 95th percentile for umbilical artery blood pH  $< 7.20$  in growth-restricted fetuses:

- + Sensitivity: 87.5% (95% CI: 75.9% – 94.8%)
- + Specificity: 70.1% (95% CI: 62.2% - 77.2%)
- + Positive predictive value: 51.6 % (95% CI: 45.0% - 58%)
- + Negative predictive value: 93.9 % (95% CI: 88.5% - 96.8%)

+ AUC: 0.78 (95% CI: 0.72 – 0.84)

Model to predict umbilical artery blood pH < 7.20 in fetal growth restriction:

(a) Unstandardized regression equation: UA pH = (-.004) \* GA + (-0.026) \* CTG + (-0.059) \* UAPI + (-0.064) \* PVPI + 7.524.

(b) Standardized regression equation: UA pH = (-0.228) \* GA + (-0.458) \* CTG + (-0.371) \* UAPI + (-0.312) \* PVPI + 7.524.

(UA: Umbilical Artery; CTG: Cardio Toco Graphy; UAPI: Umbilical Artery Pulsatility Index; PVPI: Pulmonary Vein Pulsatility Index)

The cutoff point of 1.09 of the pulmonary vein pulsatility index is valuable for diagnosing adverse neonatal outcomes in growth-restricted fetuses with a sensitivity of 62.9% and specificity of 83.3% (AUC = 0.783; p < 0.001).

## **2.2 Predictive value of the main pulmonary artery Doppler indices for fetal and neonatal health in fetal growth restriction**

The pulmonary artery AT/ET ratio of growth-restricted fetuses has little predictive value in umbilical artery blood pH < 7.20.

The pulmonary artery pulsatility index of growth-restricted fetuses has no predictive value in umbilical artery blood pH < 7.20.

The cutoff point of 0.219 of the main pulmonary artery AT/ET ratio is valuable for diagnosing neonatal respiratory distress in fetal growth restriction with a sensitivity of 72.7% and specificity of 85.0% (AUC = 0.849; p < 0.001).

Diagnostic and predictive value of the main pulmonary artery's AT/ET ratio below the 5th percentile for neonatal respiratory distress in fetal growth restriction:

+ Sensitivity: 68.8% (95% CI: 57.2% – 78.9%)

+ Specificity: 84.9% (95% CI: 77.7% - 90.6%)

+ Positive predictive value: 72.6% (95%CI: 63.3% - 80.3%)

+ Negative predictive value: 82.5 % (95% CI: 77.0% - 86.8%)

+ AUC: 0.77 (95% CI: 0.70 – 0.82)

Formula to predict the probability of neonatal respiratory distress in fetal growth restriction:

$$P = \frac{e^{\left(22,637 + (-0,672 \times AG) + \left(1,979 \times C \frac{AT}{ET}\right)\right)}}{1 + e^{\left(22,637 + (-0,672 \times AG) + \left(1,979 \times C \frac{AT}{ET}\right)\right)}}$$

(GA: *Gestational Age*;  $C \frac{AT}{ET}$  : *Classify the ratio of Acceleration time / Ejection time according to the 5<sup>th</sup> percentile*)

## PROPOSAL

(1) Apply the newly established reference range of Doppler indices of the fetal pulmonary veins and the main pulmonary artery to find Doppler abnormalities in the fetal pulmonary circulatory system.

(2) Coordinate with the pulmonary vein pulsatility index to improve the ability to accurately predict umbilical artery blood pH using a newly established prediction model and predict adverse neonatal outcomes in managing fetal growth restriction.

(3) Survey the AT/ET ratio of the fetal main pulmonary artery to predict the possibility of neonatal respiratory distress using a newly established respiratory failure prediction model.

## PUBLICATION OF RESEARCH RESULTS FROM THESIS

### A. SCIENTIFIC ARTICLES

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

### B. REPORTS AT CONFERENCES

5. M. Pham, D. Tran, V. Nguyen (2023), “Predictive value of the fetal pulmonary artery Doppler echocardiography for neonatal respiratory distress in pregnancy with fetal growth restriction”, *Int J Gyn Obstet, Special Issue: Abstracts of the XXIV FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics*, 163(Suppl. 1), 480 -481
6. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2018), “Tổng quan về chẩn đoán và quản lý thai chậm tăng trưởng theo các khuyến cáo cập nhật”, Báo cáo tại Hội nghị Khoa học sau đại học 2018 – Trường Đại học Y Dược Huế, Thành phố Huế, tháng 12.

7. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2021), “*Thiết lập khoảng tham chiếu cho các chỉ số Doppler của hệ tuần hoàn phổi thai nhi và tiềm năng ứng dụng vào thực hành lâm sàng trong tương lai*”, Báo cáo tại Hội nghị Phụ sản Miền Trung Tây Nguyên mở rộng lần thứ IX, Thừa Thiên Huế, tháng 10.

8. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2022), “*Nghiên cứu giá trị của chỉ số xung tĩnh mạch phổi trong tiên lượng pH máu động mạch rốn ở thai chậm tăng trưởng*”, Báo cáo tại Hội nghị Sau Đại học – Nghiên cứu sinh quốc tế lần thứ VI, Thành phố Huế, tháng 07.

9. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2023), “*Vai trò dự báo của hệ tuần hoàn phổi thai nhi đối với một số kết cục thai kỳ ở thai hạn chế tăng trưởng*”, Báo cáo tại Hội nghị siêu âm toàn quốc lần thứ V, Thành phố Huế, tháng 02.

10. Phạm Minh Sơn, Trần Đình Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2024), “*Dự báo pH máu động mạch rốn của thai hạn chế tăng trưởng bằng siêu âm Doppler và CTG*”, Báo cáo tại Hội nghị siêu âm toàn quốc lần thứ VI, Thành phố Huế, tháng 03.