

# SỰ CHUYỂN BIẾN CỔ TỬ CUNG SỚM VÀ SINH NON

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh<sup>1</sup>, BS. CKI Châu Ngọc Minh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Phòng khám Phương Nghi, <sup>2</sup>Bệnh viện Mỹ Đức

Cổ tử cung đóng vai trò như một rào chắn ngăn cách giữa tử cung và âm đạo, và giữ cho tử cung đóng kín cho đến thai đủ tháng, nhờ đó thai nhi có thể tăng trưởng và phát triển an toàn trong bụng mẹ. Khi chuyển dạ, cổ tử cung phải mềm và mở để thai nhi chui ra ngoài, sau đó tái cấu trúc lại để đóng tử cung lại. Tiến trình phức tạp này liên quan đến sự kích hoạt đúng thời điểm các sự kiện phân tử và vi cấu trúc. Sinh non có thể là hậu quả của sự kích hoạt sai thời điểm của các sự kiện này tại cổ tử cung. Không may là, sinh lý bệnh của sinh non do nguyên nhân cổ tử cung vẫn còn chưa rõ ràng, vì vậy các phương pháp điều trị vẫn còn nhiều hạn chế. Tỷ lệ sinh non vẫn chưa được giảm đáng kể, ước tính xảy ra ở 1 trên 7 – 10 phụ nữ tùy vùng miền. Ngay cả nếu tất cả những đối tượng phù hợp đều được xác định và điều trị hợp lý với các phương pháp hiện có, tỷ lệ sinh non chỉ giảm khoảng 5%. Các khảo sát về phân tử và vi cấu trúc gần đây vẫn còn đang thách thức các quan điểm thịnh hành về sự chuyển biến của cổ tử cung trong thai kỳ. Các nhà khoa học tin rằng các tiến bộ mới, các giải pháp nhắm đích mới đối với sinh non sẽ dẫn đến một sự chuyển đổi mô hình, trong đó các tương tác chồng lấp và phức tạp giữa cổ tử cung, tử cung, màng thai, thai, nhau và môi trường xung quanh (cấu trúc và phân tử) sẽ được nhận định một cách phù hợp.

## VAI TRÒ CỦA CỔ TỬ CUNG TRONG THAI KỲ

Trong thai kỳ bình thường, mặc dù sẽ trở nên mềm dần, cổ tử cung vẫn đảm bảo tử cung đóng

cho đến khi đủ tháng, sau đó sẽ chín muồi và giãn mở để cho phép tổng xuất thai nhi ra ngoài. Trong vòng vài phút sau sinh, cấu trúc này sẽ tái tạo lại để đóng tử cung lại như ban đầu. Toàn bộ tiến trình phức tạp này giống như một buổi hòa tấu nhịp nhàng của các sự kiện phân tử và vi cấu trúc, bao gồm sự kích hoạt đúng thời điểm các con đường sinh hóa và tương tác giữa các tế bào miễn dịch, các tế bào tại chỗ và mạng chất nền ngoại bào. Các hiểu biết của chúng ta về tiến trình đa dạng này thay đổi một cách nhanh chóng với sự bùng nổ thông tin về phân tử và vi cấu trúc, giúp bổ sung vào kho tàng kiến thức của chúng ta về quá trình chuyển biến của cổ tử cung trong thai kỳ.

Mặc dù có nhiều yếu tố có thể dẫn đến sinh non, con đường cuối cùng dẫn đến sinh non không thể tránh khỏi là sự chuyển biến / mềm / ngắn lại sớm (premature remodeling / softening / shortening) của cổ tử cung, làm cổ tử cung giãn mở và tổng xuất thai ra ngoài. Đây là điểm mấu chốt, bởi lẽ nếu màng ối vỡ sớm, hoặc có cơn gò tử cung sớm, nhưng nếu cổ tử cung vẫn đóng thì thai cũng không bị tổng xuất. Để giảm được tỷ lệ sinh non, vì vậy chúng ta cần nâng cao sự hiểu biết của mình về cấu trúc mô và chức năng bình thường và bất thường của chúng, cách thức mà các mô này tương tác với các yếu tố khác ở cấp độ tế bào và sinh hóa.

## CẤU TRÚC MÔ HỌC CỦA CTC

Quan điểm thịnh hành về cấu trúc mô học cổ tử cung là (i) tương đối đồng nhất, (ii) cấu tạo chính bởi chất nền ngoại bào / collagen (90%)

với thành phần tế bào tối thiểu (10 – 15%; bao gồm nguyên bào sợi, tế bào cơ trơn, tế bào tuyến, tế bào mạch máu và tế bào miễn dịch), và (iii) thành phần khác biệt cấu trúc và sinh lý với tử cung. Tuy nhiên, các khảo sát gần đây đã nhanh chóng mở rộng sự hiểu biết của chúng ta về cấu trúc mô học của cổ tử cung người.

Chất nền ngoại bào của cổ tử cung bao gồm protein (chủ yếu là collagen, một ít elastin) và proteoglycan (acid hyaluronic và decorin) hoạt động như một giàn giáo và chi phối các đặc tính sinh hóa và cơ học như độ mạnh và độ đàn hồi. Vào những năm 1970, các nghiên cứu đã đặt tiền đề rằng hệ thống mạng lưới collagen ở cổ tử cung trong chất nền ngoại bào bao gồm ba vùng phân biệt và tương đối đồng nhất: vùng trong và ngoài chứa các sợi collagen nằm song song với kênh cổ tử cung trong (theo lý thuyết sẽ giúp phòng ngừa rách cổ tử cung và tử cung trong quá trình giãn nở), và vùng giữa phục vụ như một bánh cóc để kiểm soát sự giãn nở của cổ tử cung. Mặc dù lý thuyết này vẫn còn khá nổi trội, chúng ta hiện đã biết rằng hệ thống mạng lưới collagen của cổ tử cung khá là không đồng nhất, với vùng collagen liên kết sẽ thay đổi dọc theo cổ tử cung từ lỗ trong đến lỗ ngoài. Ngoài ra, độ mạnh của mạng lưới collagen (và của mô) phụ thuộc vào mức độ và loại liên kết ngang giữa mỗi vi sợi collagen, và các nghiên cứu gần đây cho thấy lỗ trong cổ tử cung có những điểm khác biệt về liên kết collagen so với lỗ ngoài cổ tử cung. Nói cách khác, cổ tử cung không đồng nhất, cũng như không có những vùng phân biệt rõ ràng như trước đây vẫn nghĩ. Vì cấu trúc có liên quan đến chức năng, theo logic thì sự khác biệt về cấu trúc ở lỗ trong cổ tử cung so với lỗ ngoài là do khác biệt về chức năng hoặc sinh lý. Điểm quan trọng được khai sáng từ những phát hiện này khi nghiên cứu về cổ tử cung là “vị trí có thể là một vấn đề quan trọng”.

Liên quan đến tầm quan trọng của vị trí, các nghiên cứu trước đây gợi ý rằng thành phần tế bào trung bình chiếm khoảng 10 – 15% ở cổ tử cung, nhưng các dữ liệu gần đây cho thấy vùng

lỗ trong cổ tử cung có nhiều tế bào hơn đáng kể so với lỗ ngoài, và chứa khoảng 50 – 60% tế bào cơ trơn. Điều thú vị hơn là các tế bào cơ trơn này (i) thường định hướng theo chu vi xung quanh kênh cổ tử cung, có khuynh hướng phân bố tương tự như một “cơ vòng”, (ii) biểu hiện những protein co thắt (vùng nối), và (iii) có chức năng (khi điều trị với oxytocin, chúng sẽ co thắt tương tự như cơ trơn tử cung). Các phát hiện này gợi ý rằng tử cung và cổ tử cung có ít sự khác biệt về cấu trúc và chức năng hơn trước nay vẫn nghĩ. Bên cạnh đó, một lớp tế bào thượng mô bao quanh mô đệm cổ tử cung, hình thành một cánh cửa hoạt động và con đường giao tiếp với môi trường âm đạo bên ngoài.

Các quan điểm bùng nổ mới quan trọng về cổ tử cung: (i) sự khác biệt về cấu trúc cần được hiểu là những đặc tính của lỗ ngoài không thể khái quát hóa cho lỗ trong; (ii) lỗ trong có thể thực sự tương tự như một cơ vòng – do đó “sự suy yếu của cơ vòng” có thể giải thích tại sao lỗ trong giãn nở / tạo sẹo trong những trường hợp chuyển biến cổ tử cung sớm; và (iii) sự liên tục về cấu trúc / sinh lý giữa cổ tử cung và tử cung gợi ý rằng cổ tử cung có thể đóng một vai trò chủ động hơn trong thai kỳ so với các đánh giá trước đây.

## SỰ CHUYỂN BIẾN CỔ TỬ CUNG BÌNH THƯỜNG

Ba yếu tố cốt lõi cần thiết cho sự tổng xuất bình thường của thai nhi: tái tạo / chín muồi cổ tử cung, hoạt hóa màng rụng và cơn gò tử cung. Đến nay, cả cách thức mà các yếu tố này tương tác và các cơ chế phân tử liên quan đều chưa được làm sáng tỏ đầy đủ. Điểm bắt đầu và kết thúc cuộc sinh dưỡng như vẫn là tại cổ tử cung: các nghiên cứu trên người và động vật gợi ý rằng cổ tử cung chỉ trở nên mềm hơn ngay sau khi thụ thai, và cổ tử cung chỉ mở rộng ngay trước khi sinh.

“Cổ tử cung chuyển biến” là từ chuyên biệt dùng để chỉ những thay đổi theo tiến trình và sự phục hồi của cổ tử cung trong suốt thai kỳ, liên

quan đến 4 giai đoạn chồng lấp nhau: pha mềm từ từ kéo dài; pha mềm tăng tốc và tăng độ đàn hồi gần cuối thai kỳ (chín muối); pha mở rộng ngay trước khi sinh; và pha hồi phục sau sinh. Sự chuyển biến này được nghiên cứu chủ yếu ở loài gặm nhấm vì những khó khăn khi lấy mẫu mô ở phụ nữ mang thai. Ở loài gặm nhấm, pha mềm cổ tử cung được đặc trưng bởi sự gia tăng khả năng hòa tan collagen (giảm các liên kết ngang collagen) và giảm các enzyme hình thành nên các liên kết ngang collagen. Nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng tỷ lệ các liên kết yếu và liên kết mạnh bị giảm ở pha mềm sớm, gợi ý rằng các collagen liên kết mạnh giảm, chúng được thay thế bởi các collagen yếu, từ đó tăng độ đàn hồi mô. Bên cạnh sự thay đổi liên kết collagen, sự mềm cổ tử cung dường như kéo theo những thay đổi của các protein mô bào khác có vai trò điều chỉnh sự hình thành collagen và các tương tác giữa tế bào và mạng lưới chất nền ngoại bào, như thrombospondin 2 và tenascin-C.

Sự mềm cổ tử cung được theo sau bởi hiện tượng chín muối cổ tử cung, và cả hai quá trình này sẽ tạo thành mô cổ tử cung cực kỳ đàn hồi dễ dàng mở rộng cho phép tổng xuất thai nhi ra ngoài. Các nghiên cứu gợi ý rằng pha chín muối cổ tử cung đặc trưng bởi (i) gia tăng đường kính sợi collagen và khoảng cách giữa các sợi cũng như chuyển từ trạng thái sợi thẳng sang dạng gợn sóng, (ii) tăng tổng hợp acid hyaluronic (giúp tăng hydrat hóa mô từ đó tăng độ đàn hồi), và (iii) kích hoạt tế bào miễn dịch giải phóng mạng lưới metalloproteinase (enzyme làm thoái hóa mạng lưới chất nền ngoại bào). Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng không phải acid hyaluronic hay sự kích hoạt tế bào miễn dịch có vai trò chủ chốt trong việc chín muối cổ tử cung ở chuột. Có một sự phức tạp hơn thế, rằng tác động của các biến thiên nội tiết trong thai kỳ lên sự chuyển biến của cổ tử cung vẫn còn chưa rõ, mặc dù điều rõ ràng là hai tiến trình này khác nhau giữa loài gặm nhấm và người.

Chúng ta cần nhớ rằng ngay cả nếu nhiều tiến trình sinh hóa là tương tự nhau giữa người

và loài gặm nhấm, vẫn còn những khác biệt về cấu trúc cơ học (người là loài hai chân, gặm nhấm là loài bốn chân) và các loài có cấu trúc giải phẫu sinh sản khác nhau (người có 1 tử cung còn chuột có 2 tử cung), điều này khiến cho việc khái quát hóa kết quả của các nghiên cứu trên loài gặm nhấm lên người là không phù hợp hoàn toàn. Tóm lại, chúng ta vẫn chưa đủ hiểu biết về sinh lý của quá trình chuyển biến của cổ tử cung bình thường, đặc biệt là ở người.

### ĐỊNH NGHĨA CỔ TỬ CUNG YẾU

Sinh non, tương tự sinh đủ tháng, cũng cần phải có sự chín muối cổ tử cung, màng ối vỡ và cơn gò tử cung. Do sự khởi phát đúng thời gian và tương tác giữa các con đường, chuỗi sự kiện này bao gồm các giai đoạn xảy ra theo thứ tự lần lượt là tái tạo / chín muối cổ tử cung – hoạt hóa màng rụng – cơn gò tử cung. Ngược lại, sinh non được nghĩ rằng bắt nguồn chủ yếu từ nhiều yếu tố như chảy máu, tử cung căng quá mức, nhiễm trùng, dẫn đến vỡ màng ối sớm, hoạt hóa màng rụng hoặc chuyển dạ non tháng, từ đó kích hoạt thứ cấp sự tái tạo / chín muối cổ tử cung. Nói cách khác, chuỗi sự kiện được giả thuyết lúc này là hoạt hóa màng rụng hoặc cơn gò tử cung đưa đến sự tái tạo / chín muối cổ tử cung. Sự rối loạn chức năng cổ tử cung nguyên phát trực tiếp dẫn đến sinh non chỉ được xem là một yếu tố đóng góp phần nhỏ.

Thuật ngữ áp dụng cho sự rối loạn chức năng cổ tử cung nguyên phát, “cổ tử cung yếu”, dùng để chỉ tình trạng cổ tử cung không đủ khả năng, dẫn đến mất thai ba tháng giữa hoặc sinh non. Nguyên nhân được giả thuyết là mô cổ tử cung “yếu” do nguyên nhân nội tại hoặc mắc phải. Tuy nhiên, các hiểu biết của chúng ta về sinh lý bệnh của tình trạng này cực kỳ hạn chế.

Các nghiên cứu về tình trạng cổ tử cung yếu do mắc phải (phẫu thuật cổ tử cung, khoét chóp hoặc chấn thương sản khoa) còn mâu thuẫn nhau. Tương tự, các nghiên cứu nỗ lực xác định các nguyên nhân gây suy yếu cổ tử cung nội tại (bất thường tử cung bẩm sinh như tử cung hai

sùng, những biến đổi mô hoặc di truyền có thể góp phần gây ra sự hình thành mô collagen / chất nền ngoại bào bất thường), cũng chưa thu được những kết luận cuối cùng. Ngay cả nếu có bằng chứng đầy đủ về những khiếm khuyết nội tại hoặc mắc phải dẫn đến sự suy yếu mô cổ tử cung, vẫn còn tồn đọng một câu hỏi lớn: Tại sao có đến 50% phụ nữ được chẩn đoán cổ tử cung yếu vẫn có thể sinh con đủ tháng ở những thai kỳ sau đó?

### CHẨN ĐOÁN CỔ TỬ CUNG YẾU

Chúng ta chưa có khả năng xác định căn nguyên sâu xa gây ra cổ tử cung yếu, và thực tế là tiêu chuẩn chẩn đoán dành cho cổ tử cung yếu cũng chưa có. Những phát hiện trên siêu âm chỉ là gợi ý, chẳng hạn, cổ tử cung hình phễu (giãn đoạn gần của lỗ trong cổ tử cung) được xem là bằng chứng lâm sàng của cổ tử cung yếu. Tuy nhiên, mặc dù hiện tượng này có liên quan đến tăng nguy cơ sinh non, cổ tử cung hình phễu dường như không gây sinh non 100%. Thêm vào đó, có nhiều định nghĩa về cổ tử cung hình phễu, nhưng không có định nghĩa nào chẩn đoán rằng cổ tử cung này là quá yếu để có thể duy trì thai kỳ vượt qua tam cá nguyệt thứ hai. Vấn đề phức tạp hơn nữa là cổ tử cung hình phễu thực sự lại là một dấu hiệu của tiến trình chuyển biến cổ tử cung phù hợp: ở những bệnh nhân chuyển dạ đủ tháng, cổ tử cung thay đổi từ dạng chữ T (cổ tử cung đóng, dài) sang dạng chữ Y, sau đó V, cuối cùng là U, và trong một thử nghiệm quan sát tiến cứu khởi phát chuyển dạ ở thai kỳ đủ tháng, cổ tử cung hình phễu hiện diện ở >50% phụ nữ, là một dấu chỉ tiên lượng chuyển dạ thành công tốt hơn cả điểm số Bishop hoặc chiều dài cổ tử cung.

Cổ tử cung ngắn cũng là một dấu hiệu khó hiểu hơn nữa. Trong thực hành sản khoa, một cổ tử cung ngắn được nhận diện là một yếu tố tiên lượng sinh non, vì chiều dài cổ tử cung tam cá nguyệt hai và tuổi thai lúc sinh có mối liên quan nghịch với nhau. Không giống như cổ tử cung hình phễu, chiều dài cổ tử cung dễ dàng

được xác định và đo lường chính xác hơn. Tuy nhiên, tương tự cổ tử cung hình phễu, cổ tử cung ngắn lại không phải là một chẩn đoán vì cổ tử cung cũng ngắn dần trong cả thai kỳ bình thường, và hầu hết phụ nữ có cổ tử cung ở tam cá nguyệt hai dưới 25 mm đều sinh đủ tháng. Trong nghiên cứu dự đoán sinh non (Preterm Prediction Study), chỉ có 27% phụ nữ có cổ tử cung ngắn ở tam cá nguyệt hai sinh trước 37 tuần, và <18% sinh trước 35 tuần, và trong một nghiên cứu sau đó, ngay cả cổ tử cung rất ngắn ( $\leq 15$  mm) cũng chỉ phải đối mặt với 50% nguy cơ sinh non trước 33 tuần.

Ngay cả nếu các phát hiện trên siêu âm có khả năng tiên lượng tốt hơn, cũng không có một xét nghiệm khách quan nào để đánh giá độ mạnh của mô cổ tử cung để khẳng định chẩn đoán cổ tử cung yếu. Nhiều phương pháp đã được thử nghiệm (sử dụng chất giãn cổ tử cung, bóng chèn hoặc các kỹ thuật hình ảnh), nhưng không có phương pháp nào thành công. Tóm lại, chúng ta chưa có xét nghiệm nào phù hợp để phát hiện các thay đổi sinh hóa ở mô cổ tử cung, để đánh giá độ mạnh của mô cổ tử cung hay thông qua siêu âm với các dấu hiệu cổ tử cung ngắn hoặc hình phễu, nhằm đủ khả năng chẩn đoán cổ tử cung quá yếu để có thể mang thai vượt qua tam cá nguyệt hai của thai kỳ.

### ĐIỀU TRỊ CỔ TỬ CUNG YẾU

Dựa trên giả thuyết rằng các khiếm khuyết nội tại hoặc mắc phải làm suy yếu mô cổ tử cung, phương pháp điều trị mấu chốt hiện tại đối với cổ tử cung yếu là khâu cổ tử cung – một mối khâu vòng cổ tử cung để giữ cho cổ tử cung đóng. Khâu vòng cổ tử cung giảm nguy cơ sinh non khoảng 30% ở những phụ nữ có tiền sử sinh non và cổ tử cung ngắn, mặc dù ít nhất có 1 trong 3 phụ nữ này vẫn còn sinh non. Bổ sung progesterone (17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate tiêm bắp) cho những phụ nữ có tiền sử sinh non được ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) và SMFM (the Society for Maternal-Fetal Medicine) khuyến

cáo vì progesterone giúp giảm nguy cơ sinh non tái phát. SMFM cũng ủng hộ khâu vòng bổ sung ở những phụ nữ có cổ tử cung ngắn. Cả hai hội này đều khuyến cáo progesterone (đặt âm đạo) để giảm nguy cơ sinh non ở những phụ nữ có cổ tử cung ngắn mà không có tiền sử sinh non. Điều thú vị là, khâu vòng cổ tử cung không giảm nguy cơ ở những phụ nữ có cổ tử cung ngắn nếu họ không có tiền sử sinh non. Một phương pháp điều trị tiềm năng khác là đặt vòng nâng cổ tử cung, theo lý thuyết giúp giảm tiến trình ngắn đi / giãn mở cổ tử cung bằng cách thay đổi góc của cổ tử cung. Tuy nhiên, trong khi vòng nâng giảm nguy cơ sinh non trong một nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở những phụ nữ có cổ tử cung ngắn (có hoặc không có tiền sử sinh non), một tổng quan hệ thống và phân tích gộp năm 2020 trên 12 nghiên cứu với 4.687 thai phụ và 7.167 thai nhi lại không cho thấy lợi ích của vòng nâng.

Điều không ngạc nhiên là vũ khí điều trị của chúng ta rất hạn chế và không thể giải thích cơ chế rõ ràng (progesterone âm đạo giảm nguy cơ sinh non ở bất kỳ phụ nữ nào có cổ tử cung ngắn, còn khâu vòng cổ tử cung chỉ giúp giảm nguy cơ ở những phụ nữ có tiền sử sinh non), bởi vì chúng ta không biết rõ những gì chúng ta đang điều trị. Chứng cứ cho điều này được cung cấp bởi một nhóm phân tích về dự phòng sinh non sớm, nhóm này đã báo cáo rằng ngay cả nếu tất cả thai kỳ có nguy cơ đều được xác định, và các phương pháp can thiệp hiện tại đều được áp dụng một cách phù hợp, tỷ lệ sinh non chỉ được giảm xuống khoảng 5%.

## CỔ TỬ CUNG YẾU

Những bàn luận ở trên cho thấy rằng chúng ta không biết “cổ tử cung yếu” thực sự là gì. Vấn đề cơ bản là định nghĩa chính xác của nó. Ví dụ, cổ tử cung yếu đôi khi được định nghĩa như một vấn đề sinh hóa và cơ học (“yếu” cấu trúc do mắc phải hoặc do yếu mô cổ tử cung nội tại), đôi khi như một vấn đề lâm sàng (sự kiện / kết cục mất thai tam cá nguyệt hai “không có triệu

chứng”), nhưng thường thuật ngữ này bao hàm cả hai. Ngược lại, vỡ ối sớm có định nghĩa lâm sàng riêng biệt: vỡ ối non trước sinh xảy ra trước 37 tuần. Định nghĩa sinh non cũng rõ ràng và có thể chẩn đoán lâm sàng: cơn gò tử cung đều đặn kết hợp với sự thay đổi cổ tử cung.

Cổ tử cung yếu từng được định nghĩa là “sự giãn mở cổ tử cung không đau sau tam cá nguyệt đầu, theo sau bởi sự tổng xuất thai kỳ trong tam cá nguyệt hai, điển hình là trước 24 tuần thai kỳ, không có cơn gò tử cung và các bệnh lý rõ ràng khác (xuất huyết, nhiễm trùng, vỡ màng ối)”. Một số phụ nữ có triệu chứng ban đầu như nặng vùng chậu, vọp bẻ, và/hoặc ra dịch âm đạo, trong khi những phụ nữ khác có “triệu chứng muộn” đặc trưng bởi tình trạng giãn mở và ngắn lại của cổ tử cung, kèm theo ra huyết nhỏ giọt, sa hoặc vỡ màng ối, và/hoặc có cơn gò tử cung không đều đặn, hoặc có những biến chuyển ở cổ tử cung khác nhau. Nói cách khác, cổ tử cung yếu có thể được mô tả lâm sàng như chuyển dạ sớm hoặc vỡ ối sớm – điều này gợi lên câu hỏi: ở một phụ nữ có vỡ ối sớm, chuyển dạ sớm và cổ tử cung mở, hiện tượng nào xảy ra trước – sự kích hoạt sớm của màng rụng, của cơ tử cung, hoặc của cổ tử cung? Vấn đề này tương tự như “con gà và quả trứng”, và vấn đề đặt ra là, liệu cái nào xuất hiện trước có thực sự quan trọng?

Gần đây hơn, một phân tích thứ cấp các dữ liệu từ Nghiên cứu Dự phòng Sinh non đã minh họa mối liên hệ không thể tách rời giữa cổ tử cung, màng ối và tử cung: ở những phụ nữ sinh non, sự ngắn đi của cổ tử cung xảy ra với cùng một tỷ lệ cho dù có các triệu chứng của cổ tử cung yếu, vỡ ối sớm hoặc chuyển dạ sớm hay không. Phạm vi của vấn đề rộng lớn này bị đánh giá thấp bởi các phát hiện của một nghiên cứu đa quốc gia gần đây đã xác định 12 phức hợp bệnh lý của mẹ (như tăng huyết áp), thai (bất thường thai), và/hoặc nhau (xuất huyết) liên quan tới sinh non. Không có yếu tố tiên lượng được sinh non được tìm thấy trong nghiên cứu này. Điều này cho thấy rằng, trải qua cả một thế kỷ nghiên cứu, chúng ta vẫn chưa hiểu hết được

vấn đề của sinh non. Rõ ràng, cần một phương pháp tiếp cận mới hơn.

### MỘT MÔ HÌNH MỚI

Các nhà nghiên cứu đề nghị một mô hình mới bắt nguồn từ quan niệm rằng ba yếu tố cần thiết để gây ra sinh non gắn bó chặt chẽ với nhau đến nỗi cái này sẽ dẫn đến những cái còn lại. Một phương trình dựa trên mô hình này sẽ vẽ ra phần đóng góp của cổ tử cung đối với sinh non (sự chuyển biến cổ tử cung sớm) cũng tương đồng với phần của màng ối (vỡ ối sớm) và cơn gò tử cung (chuyển dạ sớm). Trong mô hình này, sự chuyển biến sớm của cổ tử cung cũng đơn giản là một thuật ngữ mô tả trung tính, không ám chỉ nguyên nhân nào, nguyên phát hay thứ phát, chính xác như thuật ngữ vỡ ối sớm và chuyển dạ sớm. Phương trình này nhấn mạnh nguyên lý trung tâm của mô hình, rằng cả ba yếu tố cần thiết này đều xảy ra không theo một thứ tự cụ thể nào. Ngoài ra, phương trình cũng dễ dàng chấp nhận mỗi một yếu tố của bộ ba này (một số yếu tố đã biết, một số yếu tố chưa được phát hiện) có thể khởi phát sớm một hoặc nhiều yếu tố của ba yếu tố này, như viêm / nhiễm trùng, xuất huyết, căng tử cung, stress (kích hoạt trực hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận của mẹ hoặc thai nhi), rối loạn điều hòa miễn dịch, các biến đổi gen vốn có, ảnh hưởng của hành vi/xã hội và nhiều yếu tố khác. Quan trọng nhất là, mô hình / phương trình này cho trọng số bằng nhau cho cả ba yếu tố, bất kể yếu tố nào được kích hoạt trước. Trong số các yếu tố khác, mô hình mới này có thể thống nhất các phương pháp khảo sát và điều trị mà trước đây được chia thành “sinh non do chuyển dạ sớm và/hoặc do vỡ ối sớm” và “sinh non do cổ tử cung yếu”. Nói cách khác, phương pháp tiếp cận mới này có tiềm năng đẩy nhanh các khái niệm mới về sinh non, tạo điều kiện khám phá các tương tác mới giữa cổ tử cung, tử cung, màng ối, thai, nhau và môi trường xung quanh (cấu trúc và phân tử), và đưa đến các phương pháp điều trị mới.

### THUẬT NGỮ “CỔ TỬ CUNG YẾU” ĐÃ LỖI THỜI

Một trong những yêu cầu cơ bản của bất kỳ một phương pháp tiếp cận mới nào là thuật ngữ phải rõ ràng. Để đạt được điều này, các nhà nghiên cứu đã đề nghị cho vào quá khứ thuật ngữ “cổ tử cung yếu” và sử dụng thuật ngữ được định nghĩa tốt hơn là “sự chuyển biến cổ tử cung sớm” (premature cervical remodeling). Một số đề nghị sử dụng lại thuật ngữ “chín muồi cổ tử cung sớm” (precocious cervical ripening) vào những năm 1980 để mô tả sự kết hợp giữa các đặc điểm bao gồm cổ tử cung ngắn lại, mềm ra, tạo phễu và mở lỗ trong cổ tử cung. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu vẫn thích sử dụng thuật ngữ tổng quát “sự chuyển biến cổ tử cung sớm” hơn, vì từ “chín muồi” có vẻ chỉ ám chỉ giai đoạn muộn của tình trạng chuyển biến cổ tử cung, trong khi tình trạng chuyển biến cổ tử cung đã bao gồm các sự kiện được kích hoạt một thời gian dài trước giai đoạn chín muồi.

### LÀM SAO ĐỂ PHÁT HIỆN “SỰ CHUYỂN BIẾN CTC SỚM” MỘT CÁCH KHÁCH QUAN?

Lời kêu gọi chuyển đổi mô hình thì đơn giản hơn nhiều so với việc thực hiện nó. Trong trường hợp khảo sát sự chuyển biến của cổ tử cung là nguyên nhân gây sinh non, thành công phụ thuộc vào việc phát hiện và đo lường một cách khách quan các thành phần khác nhau của nó.

### CỔ TỬ CUNG NGẮN / HÌNH PHỄU

Cổ tử cung ngắn có định nghĩa lâm sàng rõ ràng (<25 mm ở những phụ nữ có tiền sử sinh non hoặc ≤20 mm ở mọi phụ nữ), và cổ tử cung hình phễu thì có nhiều định nghĩa, mặc dù các định nghĩa này cũng tương đối cụ thể. Kết cục thai kỳ (sinh đủ tháng hoặc sinh non) có liên quan đến các chiều dài cổ tử cung và mức độ hình phễu khác nhau. Tuy nhiên, cho đến khi tìm được các phương pháp chính xác hơn, cổ tử cung ngắn hiện vẫn là dấu chỉ tốt nhất của

chúng ta cho đến nay về tình trạng chuyển biến cổ tử cung sớm.

## CỔ TỬ CUNG MỀM

Tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ mềm của cổ tử cung là “mật độ cổ tử cung”, trong đó cổ tử cung được đánh giá là “mềm, trung bình hoặc chắc” dựa trên khám chủ quan bằng tay. Điều này là do cổ tử cung mềm (được phát hiện sớm nhất ở tuần thứ sáu thai kỳ, dấu hiệu Hegar) đã được công nhận là dấu hiệu của thai từ những năm 1800. Hiện tại, các kỹ thuật mới đang được phát triển để đánh giá mức độ mềm của mô cổ tử cung và mối liên quan của nó với các vi cấu trúc collagen cơ bản trong thai kỳ.

Phương pháp đàn hồi ép (căng) là một phương pháp không xâm lấn (thực hiện trên siêu âm), trong đó người thực hiện sẽ sử dụng đầu dò siêu âm để tạo một lực ép nhẹ hoặc người thực hiện giữ yên đầu dò siêu âm, nhịp đập của động mạch và cử động của hơi thở sẽ gây ra các chuyển động của mô, sau đó phần mềm chuyên biệt sẽ tạo ra một bản đồ màu mô tả sự biến dạng của mô so với các khu vực lân cận. Mặc dù nhiều nghiên cứu đã gợi ý rằng mức độ căng của cổ tử cung cao hơn có liên quan đến sinh non, vẫn còn thiếu các phương tiện đáng tin cậy để chuẩn hóa lực ép lên cổ tử cung, làm giới hạn tính ứng dụng của kỹ thuật này trên lâm sàng.

Một kỹ thuật khác là siêu âm đàn hồi sóng biến dạng. Lợi điểm chính của kỹ thuật này so với đàn hồi ép là các thông số đo lường của nó tương đối độc lập với lực ép. Trong phương pháp này, mạch siêu âm tần số cao và ngắn sẽ được truyền vào mô. Sóng biến dạng tạo thành có thể được theo dõi với hình ảnh siêu âm kinh điển, vì vậy vận tốc của sóng có thể đo lường được. Vận tốc của sóng biến dạng này có thể mô tả khách quan độ mềm của mô, vì tốc độ sóng truyền trong mô mềm thì chậm hơn. Ngoài ra, chúng còn cung cấp thông tin về vi cấu trúc mô, vì tốc độ sóng biến dạng sẽ giúp tính toán độ cứng của mô, độ cứng này phụ thuộc vào hướng và cách phân bố của các sợi collagen.

Trong một nghiên cứu ban đầu về tính khả thi của kỹ thuật, tốc độ sóng biến dạng đã phát hiện đáng kể các mô mềm hơn và sự mất tổ chức vi cấu trúc đồng thời ở những mẫu mô cắt bỏ tử cung ở người được làm chín muối với misoprostol so với những mẫu không được làm chín muối. Điều quan trọng là (và không được mong đợi vào lúc đó, do chưa có bằng chứng về thành phần tế bào khác nhau tại lỗ trong và lỗ ngoài), tốc độ sóng biến dạng và các thông số siêu âm định lượng khác có sự khác biệt đáng kể tại lỗ trong so với lỗ ngoài. Trong một nghiên cứu về tính khả thi khác, thực hiện trên những phụ nữ được khởi phát chuyển dạ đủ tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tốc độ sóng biến dạng được tìm thấy ở mô cổ tử cung trước và sau khi làm chín muối cổ tử cung với misoprostol. Vì vậy, kỹ thuật này có thể chứng minh là một công cụ đầy hứa hẹn để đánh giá khách quan độ mềm của cổ tử cung.

## CÁC PHƯƠNG PHÁP TIẾP CẬN MỚI ĐỂ NGHIÊN CỨU VỀ SỰ CHUYỂN BIẾN CỔ TỬ CUNG Ở NGƯỜI

Các phương trình mô phỏng máy tính chính xác về giải phẫu vùng chậu, tử cung và cổ tử cung ở phụ nữ mang thai hứa hẹn cho việc nghiên cứu về quá trình chuyển biến của cổ tử cung trong thai kỳ. Điều này cực kỳ kích lệ do những hạn chế của mô hình loài gặm nhấm và các thách thức trong việc lấy mẫu mô cổ tử cung ở người trong thai kỳ. Các nghiên cứu gần đây sử dụng các phương trình mô phỏng máy tính chính xác cũng cho thấy góc của cổ tử cung ở vùng chậu ảnh hưởng đến mức độ căng tác động lên vùng lỗ trong cổ tử cung. Ngoài ra, các mô phỏng cũng cho thấy rằng độ dài của màng thai cũng ảnh hưởng lên độ căng của lỗ trong cổ tử cung. Kết hợp các phát hiện này, thật hợp lý khi giả thuyết rằng, ở tất cả phụ nữ có tình trạng chuyển biến cổ tử cung sớm, những người cuối cùng đã sinh non, cũng thể hiện tình trạng màng thai yếu và/hoặc vị trí hoặc góc cổ tử cung không thuận lợi, làm tăng mức độ căng lên lỗ trong cổ

tử cung, dẫn tới giãn mở cổ tử cung và sinh non. Các nghiên cứu đánh giá tính ứng dụng của các mô hình máy tính này (kết hợp các đặc tính mô đặc hiệu ở người và các thông số trên siêu âm) để dự đoán và/hoặc xác định phụ nữ nào có sự chuyển biến cổ tử cung sớm sẽ thực sự sinh non, vẫn đang được thực hiện.

## TƯƠNG LAI

Giải quyết vấn đề phức tạp của sinh non đòi hỏi một sự phối hợp liên khoa một cách cởi mở, bao gồm việc trao đổi giữa các chuyên gia sản khoa, sinh hóa, phân tử, kỹ sư hóa cơ sinh và sinh học hệ thống. Cách tiếp cận như vậy sẽ tạo ra tiềm năng khám phá sinh lý bệnh cuối cùng của sự chuyển biến cổ tử cung sớm, cũng như chuyển dạ và vỡ ối sớm, và sự đóng góp của các yếu tố này đối với sinh non trên một bệnh nhân cụ thể. Tiếp cận toàn diện như vậy mới có thể hướng chúng ta đến với những phương pháp điều trị mới để giải quyết vấn đề đa mặt của sinh non.

## CÁC ĐIỂM THỰC HÀNH

- Sự không đồng nhất của cổ tử cung có nghĩa là vị trí lấy mẫu nghiên cứu sẽ là một vấn đề cần chú ý; các yếu tố phân tử và đặc tính sinh hóa cơ học của lỗ trong cổ tử cung (nơi tiến trình chuyển biến sớm của cổ tử cung dường như biểu hiện sớm nhất) dường như không giống như lỗ ngoài (nơi nhận được rất nhiều sự chú ý của giới nghiên cứu từ trước đến giờ).
- Thành phần tế bào của cổ tử cung chiếm nhiều hơn 10 – 15%; vùng lỗ trong cổ tử cung chứa 50 – 60% tế bào cơ trơn, sắp xếp tương tự như một cơ vòng.
- Tử cung và cổ tử cung dường như có cấu trúc khác biệt; đoạn dưới tử cung và phần cổ tử cung trên đều chứa một lượng lớn tế bào cơ trơn, và vùng tiếp giáp giữa hai vùng này giúp việc giao tiếp trực tiếp giữa chúng trở nên khả thi.
- Sự chuyển đổi mô hình trong đó thuật ngữ được định nghĩa “cổ tử cung yếu” đã thành quá

khứ, chỉ có tính chất mô tả, thuật ngữ mới “sự chuyển biến cổ tử cung sớm” có vẻ phù hợp hơn, có thể đưa đến một mô hình sinh non trong đó các tương tác phức tạp giữa cổ tử cung, tử cung, màng thai, nhau và môi trường xung quanh (cấu trúc và phân tử) được đánh giá đúng mức hơn. Điều này có thể tạo thuận lợi cho những lựa chọn điều trị mới, nhắm trúng đích và thực sự hiệu quả được phát hiện và ứng dụng trong tương lai.

## CÁC HƯỚNG NGHIÊN CỨU

- Xác định cụ thể chức năng của lỗ trong cổ tử cung trong tiến trình chuyển biến bình thường và sớm của cổ tử cung.
- Phát triển các công cụ không xâm lấn để xác định tình trạng chuyển biến cổ tử cung sớm, nhằm tạo thuận lợi cho các nghiên cứu phân tử nhắm trúng đích.
- Làm sáng tỏ cơ chế mà dẫn truyền cơ học ảnh hưởng đến sự chuyển biến của mô cổ tử cung (tác động của các lực cơ học như lực kéo căng).
- Nghiên cứu tác động của môi trường xung quanh (hệ vi sinh vật âm đạo) lên tiến trình chuyển biến bình thường và sớm của cổ tử cung.
- Xác định cách thức mà các phương pháp điều trị hiện tại (progesterone, khâu vòng cổ tử cung, vòng nâng) có thể dự phòng hoặc trì hoãn tiến trình chuyển biến cổ tử cung sớm.
- Nghiên cứu sự kết hợp của các con đường giả định dẫn đến sinh non nhằm phát triển các phương pháp điều trị mới.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Agustín Conde-Agudelo, Roberto Romero, Kypros H.Nicolaides. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 223, Issue 1, July 2020, Pages 42-65.e2.
2. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 142 Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2 Pt 1):372–9.
3. Joy Vink and Helen Feltovich. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr; 21(2): 106–112.
4. JoyVink and Mirella Mourad. The pathophysiology of human premature cervical remodeling resulting in spontaneous preterm birth: Where are we now? *Seminars in Perinatology*
5. Society for Maternal–Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:56–86. Volume 41, Issue 7, November 2017, Pages 427-437.