

# VÒNG NÂNG CỔ TỬ CUNG SO VỚI PROGESTERONE ĐẶT ÂM ĐẠO TRONG PHÒNG NGỪA SINH NON Ở THAI PHỤ MANG SONG THAI CÓ CHIỀU DÀI CỔ TỬ CUNG < 38 mm: MỘT THỬ NGHIỆM NGẪU NHIÊN CÓ NHÓM CHỨNG

Nguyễn Khánh Linh<sup>(1)</sup>, Đặng Quang Vinh<sup>(1)</sup>, Phạm Dương Toàn<sup>(1)</sup>, Hà Thanh Nhà Yên<sup>(1)</sup>, Vũ Nhật Khang<sup>(1)</sup>, Phan Thị Ngọc Minh<sup>(1)</sup>, Lê Quang Thanh<sup>(2)</sup>, Lê Hồng Cẩm<sup>(3)</sup>, Vương Thị Ngọc Lan<sup>(3)</sup>, Ben W Mol<sup>(4)</sup>  
(1) Bệnh viện Mỹ Đức, (2) Bệnh viện Từ Dũ, (3) Đại học Y Dược TP.HCM, (4) Đại học Monash, Melbourne, Úc

DOI: 10.46755/vjog.2018.1.693

**Từ khóa:** Song thai, sinh non, vòng nâng cổ tử cung, progesterone đặt âm đạo.  
**Keywords:** Twins, preterm birth, cervical pessaries, vaginal progesterone.

## Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Song thai cổ tử cung (CTC) ngắn có nguy cơ sinh non cao. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm so sánh hiệu quả của vòng nâng CTC và progesterone đặt âm đạo trong phòng ngừa sinh non ở thai phụ song thai có CTC ngắn.

**Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu:** Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, tại bệnh viện Mỹ Đức, từ 03/2016 đến 06/2017, trên 300 thai phụ song thai có chiều dài CTC < 38 mm. Đối tượng được phân ngẫu nhiên vào nhóm đặt vòng nâng (Arabin®, n=150) hoặc progesterone âm đạo (400 mg/ngày, n=150) thời điểm 16-22 tuần.

**Kết quả:** Tỷ lệ sinh non < 34 tuần ở nhóm đặt vòng và nhóm progesterone lần lượt là 16,2% và 22,1% (RR 0,73, 95%CI 0,46 – 1,18). Vòng nâng CTC làm giảm biến chứng sơ sinh (26,5% so với 18,6%, RR 0,70, 95%CI 0,43 – 0,93). Ở phân nhóm có CTC < 28 mm, vòng nâng CTC giảm tỷ lệ sinh non < 34 tuần từ 54,5% (12/22) xuống còn 24,2% (8/33) và biến chứng sơ sinh từ 59,1% xuống còn 19,7% (p < 0,05).

**Kết luận:** Ở thai phụ song thai có CTC < 38 mm, vòng nâng CTC làm giảm biến chứng sơ sinh. Trong phân nhóm có CTC < 28 mm, vòng nâng CTC giảm tỷ lệ sinh non < 34 tuần và biến chứng sơ sinh.

**Từ khóa:** Song thai, sinh non, vòng nâng cổ tử cung, progesterone đặt âm đạo.

## Abstract

CERVICAL PESSARY VERSUS VAGINAL PROGESTERONE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH A TWIN PREGNANCY AND A CERVIX < 38 MM: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

**Background:** Twins and short cervical length increase risk of preterm birth. This study aimed to compare the effectiveness of cervical pessary and vaginal progesterone in the prevention of preterm birth (PTB) and

Tác giả liên hệ (Corresponding author):  
Nguyễn Khánh Linh,  
email: bslinh.nk@myduchospital.vn  
Ngày nhận bài (received): 02/04/2018  
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):  
02/04/2018  
Ngày bài báo được chấp nhận đăng  
(accepted): 27/04/2018

its consequences for the neonates in women with a twin pregnancy and a short cervix.

**Material and Method:** A randomised controlled trial done at My Duc hospital, HCM City, Vietnam, from March 2016 to June 2017, on 300 women with twins and cervical length (CL) <38 mm. Patients were randomly allocated to either cervical pessary (Arabin®, n=150) or vaginal progesterone (400 mg daily, n=150) at 16-22 weeks of gestation.

**Results:** PTB < 34 weeks occurred in 16.2% in the pessary group and 22.1% in the progesterone group (RR 0.73, 95%CI 0.46 - 1.18). The use of pessary significantly reduced the composite of poor perinatal outcome (26.5% versus 18.6%, RR 0.70, 95%CI 0.43 to 0.93). In women with CL < 28 mm, pessary reduced the PTB rate <34 weeks from 54.5% (12/22) to 24.2% (8/33) and the composite of poor perinatal outcome from 59.1% to 19.7% (p < 0.05).

**Conclusions:** In women with a twin pregnancy and a CL <38 mm, cervical pessary improved perinatal outcome. In the subgroup with CL < 28 mm, pessaries strongly reduced both PTB <34 weeks and poor perinatal outcome.

**Key words:** Twins, preterm birth, cervical pessaries, vaginal progesterone.

## 1. Đặt vấn đề

Sinh non là nguyên nhân hàng đầu của bệnh lý và tử vong chu sinh [1,2]. Nhiều trẻ sống sót thì bị di chứng nặng nề như bại não, chậm phát triển trí tuệ, tăng nguy cơ tăng huyết áp, đái tháo đường và các bệnh khác về sau [3]. Phòng ngừa sinh non vẫn là ưu tiên hàng đầu trong chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới [4].

Đa thai có nguy cơ sinh non cao hơn đơn thai. Tại Việt Nam, khoảng 50% trường hợp đa thai sinh trước 37 tuần, trong đó hơn 25% sinh trước 34 tuần (dữ liệu chưa công bố). Tại Anh, có gần 60% thai phụ song thai sinh trước 37 tuần, trong đó 12% sinh trước 32 tuần; so với đơn thai lần lượt là 5,6% và 0,9% [5]. Trẻ sinh từ song thai bị tăng nguy cơ nhẹ cân, tử vong giai đoạn sơ sinh và nhũ nhi [6,7]. Cổ tử cung (CTC) ngắn vào tam cá nguyệt hai của thai kỳ là một yếu tố nguy cơ độc lập của sinh non [8,9]. Vì vậy, phụ nữ mang đa thai có CTC ngắn có nguy cơ sinh non rất cao [10].

Để giảm tỉ lệ sinh non trong trường hợp song thai có CTC ngắn, progesterone đặt âm đạo [11,12], khâu CTC [13] và vòng nâng CTC [14-16] được sử dụng để phòng ngừa. Một phân tích gộp gồm các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng cho

thấy ở phụ nữ có CTC ngắn, progestogens tự nhiên hoặc 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate có tiềm năng giảm sinh non và biến chứng sơ sinh. Tuy nhiên, hai thử nghiệm ngẫu nhiên lớn mới đây lại không xác nhận hiệu quả này [17,18].

Hiệu quả của vòng nâng CTC cũng chưa rõ. Có nghiên cứu cho thấy vòng nâng CTC không giảm sinh non trên song thai [16]. Có nghiên cứu lại cho thấy trên song thai có CTC ngắn, vòng nâng CTC làm giảm có ý nghĩa sinh non, bệnh suất và tử suất sơ sinh [14,15].

Do nguy cơ sinh non và những ảnh hưởng nghiêm trọng của nó trên song thai, cùng với hiệu quả hứa hẹn của vòng nâng CTC và progesterone âm đạo, chúng tôi tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng này nhằm so sánh trực tiếp hiệu quả dự phòng sinh non của hai biện pháp can thiệp trên thai phụ mang song thai có CTC ngắn.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đây là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng được thực hiện tại Bệnh viện (BV) Mỹ Đức, TP.HCM. Nghiên cứu này được phê duyệt bởi

hội đồng đạo đức của BV (09/15/ĐĐ-BVMĐ). Tất cả thai phụ đều được tư vấn đầy đủ và ký bản đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Các thai phụ mang song thai từ 16 đến 22 tuần, được đo chiều dài CTC và khám thai định kỳ theo phác đồ thường quy tại BV Mỹ Đức. Chiều dài CTC được đo qua siêu âm ngả âm đạo bởi 2 bác sĩ (BS) có chứng nhận của Fetal Medicine Foundation.

Tiêu chuẩn nhận:  $\geq 18$  tuổi, chiều dài CTC  $< 38$  mm, song thai một hoặc hai bánh nhau. Tiêu chuẩn loại: (1) hội chứng truyền máu song thai, (2) bất thường bẩm sinh nặng, (3) tiền sử phẫu thuật trên CTC, (4) khâu CTC trong thai kỳ này, (5) chuyển dạ, (6) nghi ngờ rỉ/vỡ ối, và (7) tiết dịch âm đạo nhiều, viêm âm đạo hoặc CTC. Đối tượng phù hợp nghiên cứu được cung cấp thông tin và thảo luận chi tiết với nghiên cứu viên về việc tham gia nghiên cứu.

### Phân bố ngẫu nhiên

Sau khi đồng ý tham gia nghiên cứu, thai phụ được phân bố ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 vào nhóm đặt vòng nâng CTC hoặc progesterone âm đạo ngày 1 lần. Việc phân bố ngẫu nhiên được thực hiện bởi 2 nữ hộ sinh không liên quan đến nghiên cứu. Danh sách ngẫu nhiên do máy tính thiết lập theo block 2, 4 hoặc 8. Do đặc thù của can thiệp nên chỉ BS sơ sinh không biết trẻ được sinh ra thuộc nhóm nào.

### Can thiệp

Vòng nâng CTC bằng silicone (vòng Arabin, CE0482, MED/CERT ISO 9003/ EN 46003; Dr. Arabin GmbH & Co KG im FEZ, Đức) được đặt bởi 2 BS có kinh nghiệm sử dụng ít nhất 2 năm. Trước khi đặt, BS sẽ khám CTC để xác định kích thước vòng phù hợp. Sau khi đặt, nếu có rỉ/vỡ ối, xuất huyết âm đạo lượng nhiều, dấu hiệu chuyển dạ hoặc bệnh nhân (BN) quá khó chịu, vòng sẽ được lấy ra ngoài.

Ở nhóm progesterone, Cyclogest 400mg (Actavis, Anh) được dùng một lần trước khi ngủ, bắt đầu từ ngày phân bố ngẫu nhiên. BN được giao một cuốn nhật ký theo dõi dùng thuốc và hướng dẫn cách ghi chú ngày dùng.

Trong cả hai nhóm, BN được khám lại vào 14 ngày sau khi tham gia nghiên cứu. Sau đó, BN được hẹn khám thai định kỳ thường quy. Vào mỗi lần khám, ghi nhận biến cố bất lợi và tuân thủ điều trị. Phần trăm tuân thủ được tính bằng số viên

progesterone thực tế đã dùng chia cho số viên cần dùng. Một BN có tỉ lệ tuân thủ trung bình  $> 80\%$  được xem là tuân thủ.

Trong cả hai nhóm, ngưng can thiệp lúc 36 tuần hoặc khi có chuyển dạ. Trong trường hợp dọa sinh non, BN được xử trí theo phác đồ thường quy tại BV.

### Kết cục

Kết cục chính của nghiên cứu là tỉ lệ sinh non trước 34 tuần. Các kết cục phụ bao gồm thai lưu, sinh non  $< 28$  tuần và  $< 37$  tuần, khởi phát chuyển dạ, phương pháp sinh, sinh sống, sử dụng thuốc giảm co, số ngày nhập viện do sinh non, nhiễm trùng ối, tác dụng phụ ở mẹ (tiết dịch âm đạo, sốt, nhiễm trùng, đau, rớt vòng, hoại tử hoặc vỡ CTC), bệnh lý mẹ (thuyên tắc ối, nhiễm trùng tiểu, sản giật, hội chứng HELLP [tán huyết, tăng men gan, giảm tiểu cầu], tử vong và biến chứng khác), cân nặng sơ sinh,  $< 1500$ g,  $< 2500$ g, bất thường bẩm sinh, Apgar 5 phút, Apgar 5 phút  $< 7$ , tử vong chu sinh, nhập NICU, xuất huyết não, suy hô hấp, viêm ruột hoại tử hoặc nhiễm trùng sơ sinh.

### Cỡ mẫu

Tỉ lệ sinh trước 34 tuần trong song thai có CTC  $< 38$  mm tại BV Mỹ Đức là 28,4%. Để phát hiện sự khác biệt 14% về kết cục chính (năng lực mẫu 80%, sai lầm alpha 5%), với tỉ lệ mất dấu 10%, cần thu nhận 290 BN (145 mỗi nhánh).

### Phân tích dữ liệu

Nguy cơ sinh non, thời gian sinh được phân tích bằng mô hình hồi quy Cox và phân tích sống còn (Kaplan-Meier). Trong đó tuổi thai là thang chia thời gian, sinh là sự kiện. Khác biệt giữa 2 đường cong sống còn của 2 can thiệp được so sánh bằng kiểm định log-rank. Với kết cục sơ sinh, chúng tôi sử dụng phương pháp phân tích cụm để hiệu chỉnh khoảng tin cậy 95% của các nguy cơ giữa 2 phương pháp điều trị [19].

Phân tích phân nhóm được thực hiện dựa trên chiều dài CTC theo tứ phân vị ( $< 25^{\text{th}}$ ,  $25^{\text{th}} - 50^{\text{th}}$ ,  $50^{\text{th}} - 75^{\text{th}}$  và  $75^{\text{th}}$ ). Kiểm định sự tương quan giữa chiều dài CTC và tác động của điều trị, được định nghĩa là sinh non  $< 34$  tuần và biến chứng sơ sinh.

Dữ liệu được phân tích dựa trên số ca điều trị ban đầu. Giá trị P dưới 0,05 được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các phân tích được thực hiện bằng phần mềm R (phiên bản 2.15.1).

### 3. Kết quả

Từ tháng 03/2016 đến tháng 06/2017, chúng tôi sàng lọc 1113 thai phụ, trong đó 444(39,9%) có CTC <38 mm (Hình 1). Có 300 BN phù hợp tiêu chuẩn được phân ngẫu nhiên vào nhóm vòng nâng CTC(n=150) hoặc progesterone đặt âm đạo (n=150).

Đặc điểm nền của BN là tương đương giữa hai nhóm (Bảng 1). Trong nhóm progesterone, tỉ lệ BN tuân thủ điều trị là 144/149 (97%). Sau khi phân ngẫu nhiên, có 6 BN nhóm progesterone được khâu CTC từ 18,5 đến 24 tuần, 1 BN nhóm progesterone được đặt vòng nâng lúc 22 tuần, và 1 BN nhóm đặt vòng nâng kết hợp progesterone từ 23,5 tuần. Có 3 BN mất dấu không được đưa vào phân tích chung cuộc.

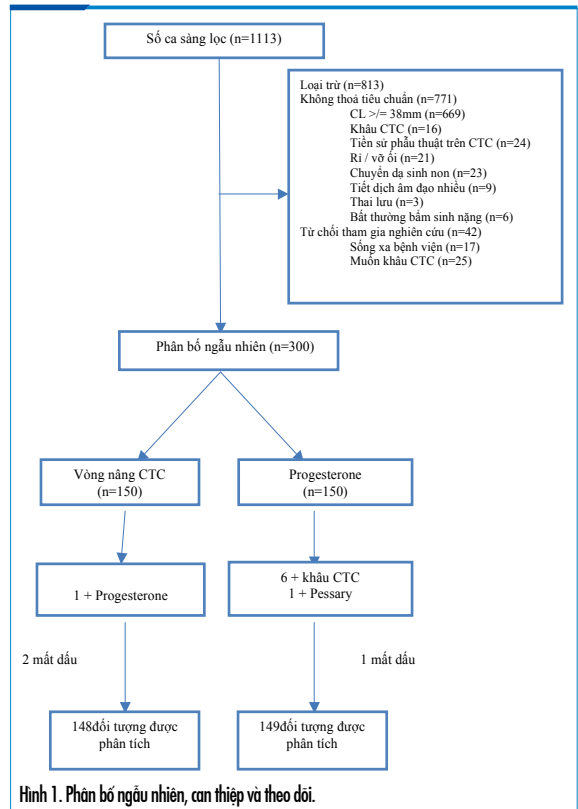
Kết cục chính, sinh non trước 34 tuần, không khác biệt giữa hai nhóm (Bảng 2). Tỉ lệ thai phụ chưa sanh theo mô hình phân tích sống còn cũng không khác biệt (Hình 2).

Không có trường hợp tử vong mẹ hoặc chấn thương âm đạo nghiêm trọng trong quá trình đặt hoặc lấy vòng nâng nào được ghi nhận. Tiết dịch âm đạo xảy ra nhiều hơn ở nhóm đặt vòng so với nhóm progesterone (lần lượt là 104 (70,3%) và 36 (24,2%)) (Bảng 2).

Cân nặng sơ sinh trung bình là 2315,3 ± 611,6g so với 2236,2 ± 592,4g (p=0,11). Sử dụng vòng nâng làm giảm tỉ lệ nhẹ cân <2500g và nhập NICU(Bảng 2). Số trẻ có biến chứng sơ sinh cũng thấp hơn trong nhóm đặt vòng (p=0,02).

Sự phân bố chiều dài CTC trong dân số nghiên cứu được chia thành tứ phân vị: <25<sup>th</sup> (<28 mm), 25<sup>th</sup> – 50<sup>th</sup>(28 – 32 mm), 50<sup>th</sup>– 75<sup>th</sup> (32 – 35 mm) và 75<sup>th</sup> (35 – 38 mm). Có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa chiều dài CTC và biến chứng sơ sinh(p=0,026).

Trong phân nhóm CTC <28 mm, vòng nâng giúp giảm nguy cơ sinh non <34 tuần và <37 tuần, nhưng sinh <28tuần thì không (Bảng 3). Tỉ lệ thai phụ chưa sanh vào thời điểm 34 và 37 tuần khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm (Hình 3). Cân nặng <2500g và nhập NICU cũng thấp hơn trong nhóm đặt vòng (Bảng 3). Số trẻ có biến chứng sơ sinh cũng giảm từ 26 (59,1%) xuống 13 (19,7%) (Bảng 3).



Hình 1. Phân bố ngẫu nhiên, can thiệp và theo dõi.

Bảng 1. Đặc điểm nền của đối tượng nghiên cứu. Các kết quả được trình bày dưới dạng tần số (phần trăm), trừ trường hợp được ghi chú.

Đặc điểm	Vòng nâng (n=150)	Progesterone (n=150)
Tuổi mẹ trung bình (Độ lệch chuẩn) lúc phân nhóm (năm)	31,7 (5,2)	32,1 (4,9)
Trình độ học vấn cao nhất		
Cấp 3	51 (34,0)	44 (29,3)
Đại học và sau đại học	99 (66,0)	106 (70,7)
BMI trung bình (Độ lệch chuẩn) (kg/m <sup>2</sup> )	21,2 (2,6)	20,9 (2,0)
Con so	125 (83,3)	135 (90,0)
Con lần 2 trở lên	25 (16,7)	15 (10)
Tiền sử sinh non	0 (0)	6 (4)
Dạng thụ thai		
Tự nhiên	5 (3,3)	2 (1,3)
Kích thích phóng noãn	6 (4,0)	5 (3,3)
Thụ tinh trong ống nghiệm	139 (92,7)	138 (92,0)
Chuyển phôi tươi	26 (18,7)	31 (22,5)
Chuyển phôi trữ	113 (81,3)	112 (77,5)
Song thai hai bánh nhau	142 (94,7)	146 (97,3)
Song thai một bánh nhau	8 (5,3)	4 (2,7)
Dị dạng tử cung	1 (0,7)	1 (0,7)
Tuổi thai trung bình (Độ lệch chuẩn) vào thời điểm phân nhóm (tuần)	17,5 ± 1,5	18,0 ± 1,8
Chiều dài CTC trung bình (Độ lệch chuẩn) lúc phân nhóm (mm)	30,9 ± 4,5	31,7 ± 4,1
[18-28]	34 (22,7)	23 (15,3)
[28-32]	40 (26,7)	43 (28,7)
[32-35]	41 (27,3)	35 (23,3)
[35-38]	35 (23,3)	49 (32,7)
CTC hình phễu	7 (4,7)	3 (2,0)

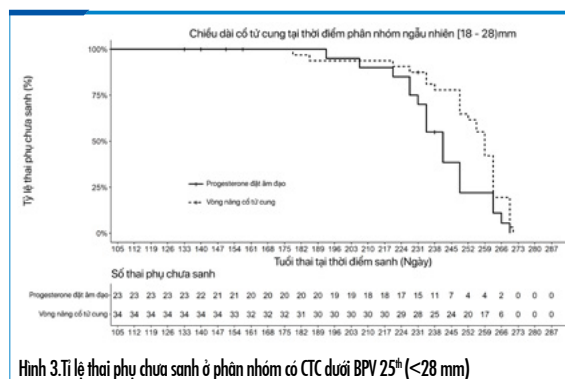
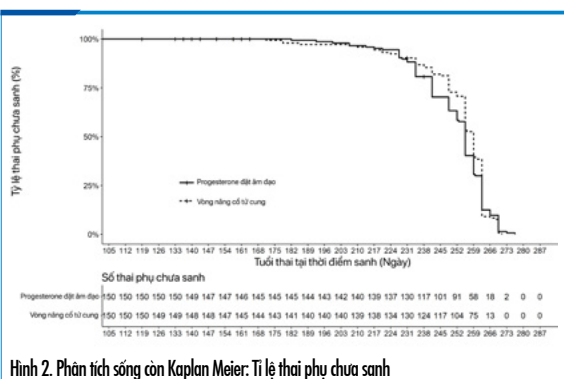
**Bảng 2. Kết cục chính và phụ. Các kết quả được trình bày dưới dạng tần số (phần trăm), trừ trường hợp được ghi chú.**

Kết cục	Thời kỳ			p
	Vòng nâng (n=148)	Progesterone (n=149)	Nguy cơ tương đối (KTC 95%)	
Tuổi thai trung bình (Độ lệch chuẩn) lúc sinh (tuần)	35,6 (3,6)	35,3 (3,5)	-	0,50
Tuổi thai sinh (tuần)				
<28	9 (6,1)	7 (4,7)	1,29 (0,50 - 3,38)	0,62
<34	24 (16,2)	33 (22,1)	0,73 (0,46 - 1,18)	0,24
<37	73 (49,3)	91 (61,1)	0,81 (0,66 - 0,99)	0,05
Khởi phát chuyển dạ				0,07
Chuyển dạ tự nhiên	82 (55,4)	95 (63,8)	-	
Khởi phát chuyển dạ	0 (0)	0 (0)	-	
Sinh mổ chủ động	66 (44,6)	54 (36,2)	-	
Phương pháp sinh				0,16
Sinh ngã âm đạo	21 (14,2)	25 (16,8)	-	
Mổ lấy thai	127 (85,8)	124 (83,2)	-	
Chủ động	66 (44,6)	54 (36,2)	-	
Thai suy	14 (11,0)	17 (13,8)	-	
Thai trình ngưng tiến triển	47 (37)	53 (42,7)		
Sinh sống	143 (96,6)	144 (96,6)	1,00 (0,96 - 1,04)	0,99
Dùng thuốc giảm co	20 (13,5)	30 (20,1)	0,67 (0,40 - 1,13)	0,16
Thời gian nằm viện trung bình (Độ lệch chuẩn) đối với trường hợp sinh non (ngày)	15,4 (18,3)	15,2 (21,4)	-	0,98
Sử dụng Magnesium sulfate để bảo vệ não	0 (0,0)	1 (0,7)	-	-
Corticosteroids trước sinh	139 (93,9)	141 (94,6)	0,99 (0,94 - 1,05)	0,81
Bệnh lý mẹ				
Thuyên tắc mạch	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Tăng huyết áp	16 (10,8)	20 (13,4)	0,81 (0,43 - 1,49)	0,59
Sản giật/HELLP	1 (0,7)	3 (2,0)	0,34 (0,04 - 3,19)	0,62
Nhiễm trùng tiểu cần điều trị kháng sinh	14 (9,5)	12 (8,1)	1,17 (0,56 - 2,45)	0,69
Nhiễm trùng ôi	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Nhiễm trùng đường sinh dục	5 (3,4)	7 (4,7)	0,72 (0,23 - 2,21)	0,77

Kết cục	Thời kỳ			p
	Vòng nâng (n=148)	Progesterone (n=149)	Nguy cơ tương đối (KTC 95%)	
Tác dụng phụ				
Tiết dịch âm đạo	104 (70,3)	36 (24,2)	2,91 (2,15 - 3,94)	<0,001
Ngứa	4 (2,7)	8 (5,4)	0,50 (0,15 - 1,64)	0,38
Viêm âm đạo	5 (3,4)	7 (4,7)	0,72 (0,23 - 2,21)	0,77
Sốt	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Khó chịu	25 (16,9)	16 (10,7)	1,57 (0,88 - 2,82)	0,13
Đau	6 (4,1)	2 (1,3)	3,02 (0,62 - 14,72)	0,17

	Thai / Trẻ sơ sinh			p
	Vòng nâng (n=296)	Progesterone (n=298)	Nguy cơ tương đối (95% CI)	
Cân nặng trung bình (Độ lệch chuẩn) (gram)	2315,3 (611,6)	2236,2 (592,4)	-	0,11
<1500	29 (9,8)	25 (8,4)	1,17 (0,68 - 2,08)	0,57
<2500	143 (48,3)	181 (60,7)	0,80 (0,44 - 0,84)	<0,001
Apgar 5 phút, khoảng trung vi	9 [8 - 9]	9 [8 - 9]	-	0,66
Apgar 5 phút <7	11 (3,7)	8 (2,7)	1,38 (0,55 - 3,53)	0,50
Bất thường bẩm sinh	1 (0,3)	4 (1,3)	0,25 (0,03 - 2,24)	0,37
Biến chứng sơ sinh	55 (18,6)	79 (26,5)	0,70 (0,43 - 0,93)	0,02
Thai lưu	14 (4,7)	13 (4,4)	1,08 (0,5 - 2,36)	0,85
Tử vong sơ sinh	7 (2,4)	4 (1,3)	1,76 (0,52 - 6,15)	0,38
Suy hô hấp	32 (10,8)	51 (17,1)	0,63 (0,37 - 0,94)	0,03
Xuất huyết não	3 (1,0)	2 (0,7)	1,51 (0,25 - 9,14)	0,69
Viêm ruột hoại tử	8 (2,7)	18 (6,0)	0,45 (0,18 - 1,01)	0,07
Nhiễm trùng sơ sinh	17 (5,7)	33 (11,1)	0,52 (0,27 - 0,90)	0,03
Nhập NICU	39 (13,2)	66 (22,1)	0,59 (0,35 - 0,82)	0,01

*Bất thường bẩm sinh gồm bệnh Hirschsprung, cơn ngừng động mạch, sốt môi chề vòm và lỗ nứt đóng thấp.*



Ở những thai phụ có CTC nằm trong khoảng BPV 25<sup>th</sup> - 50<sup>th</sup> (28 - 32 mm), sử dụng vòng nâng cũng làm giảm tỉ lệ nhập NICU và biến chứng sơ sinh từ 25 (29,1%) xuống 10 (12,8%) (RR 0,44, KTC 95% 0,16 - 0,81, p=0,01). Trong phân nhóm 50<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> và ≥ 75<sup>th</sup>, kết cục chính và phụ không khác biệt có ý nghĩa.

## 4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên thai phụ mang song thai có chiều dài CTC < 38 mm, vòng nâng CTC không làm giảm tỉ lệ sinh non < 34 tuần so với nhóm sử dụng 400 mg progesterone



đặt âm đạo mỗi ngày. Tuy nhiên, biến chứng sơ sinh, cân nặng sơ sinh thấp và nhập NICU xảy ra ít hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm đặt vòng nâng. Khi phân tích phân nhóm những thai phụ có CTC dưới BPV 25<sup>th</sup> (<28mm), vòng nâng giảm tỉ lệ sinh non <34 tuần. Trong phân nhóm này, biến chứng sơ sinh cũng xảy ra ít hơn trong nhóm đặt vòng so với nhóm progesterone.

Điểm mạnh trong nghiên cứu của chúng tôi là thiết kế phân bố ngẫu nhiên có nhóm chứng và thu nhận mẫu theo đúng kế hoạch với độ tuân thủ >95% và tỉ lệ mất dấu thấp. Chỉ có một số thành viên có kinh nghiệm tham gia đo chiều dài CTC và đặt vòng nâng.

Ngoài ra, liều progesterone được sử dụng trong nghiên cứu là 400 mg, một lần một ngày. Các dữ liệu từ phân tích gộp gần đây cho thấy những phụ nữ mang song thai có CTC ngắn, 400 mg progesterone mỗi ngày dường như làm giảm nguy cơ sinh non <33 tuần và tử vong sơ sinh [20].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có một số hạn chế. Nghiên cứu này chỉ được thực hiện tại một bệnh viện, với hầu hết các ca song thai là sau hỗ trợ sinh sản. Điều này làm hạn chế khả năng khái quát hoá của kết quả từ nghiên cứu. Một hạn chế khác xuất phát từ bản chất mở của nghiên cứu, có thể ảnh hưởng đến quyết định điều trị của BS cũng như đánh giá kết cục. Tuy nhiên, xử trí sản khoa của hai nhóm là tương tự nhau, và BS khám nhi không biết trẻ thuộc nhóm nào.

Kết quả từ hai thử nghiệm ngẫu nhiên lớn cho thấy sử dụng vòng nâng trên song thai không chọn lọc không có hiệu quả dự phòng sinh non [14,16]. Tuy nhiên, ở những thai phụ có CTC ngắn (<38 mm, tương ứng với BPV 25<sup>th</sup> trong dân số nghiên cứu Hà Lan), nhóm đặt vòng có biến chứng sơ sinh giảm có ý nghĩa, có thể do giảm nguy cơ sinh non từ 28 đến 32 tuần [14]. Tương tự, Goya và cộng sự cũng cho thấy sinh non <34 tuần và tỉ lệ nhẹ cân <2500g cũng thấp hơn có ý nghĩa trong nhóm đặt vòng so với nhóm chứng [15].

Nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa khẳng định các kết quả trên. Nghiên cứu cho thấy ở thai phụ mang song thai có CTC <28 mm, vòng nâng làm giảm 50% sinh non <34 tuần và cải thiện kết cục sơ sinh. Ngược lại, Nicolaidis và cộng sự không tìm thấy lợi ích từ việc sử dụng vòng nâng,

Bảng 3. Kết cục chính và phụ ở thai phụ có CTC dưới BPV 25<sup>th</sup> (<28 mm). Các kết quả được trình bày dưới dạng tần số (phần trăm), trừ trường hợp được ghi chú.

Kết cục	Thai kỳ			p
	Vòng nâng (n=33)	Progesterone (n=22)	Nguy cơ tương đối (95% CI)	
Tuổi thai trung bình (Độ lệch chuẩn) lúc sinh (tuần)	35,0 (4,6)	32,3 (5,5)	-	0,05
<28	4 (12,1)	4 (18,2)	0,67 (0,19 - 2,39)	0,7
<34	8 (24,2)	12 (54,5)	0,44 (0,22 - 0,91)	0,04
<37	16 (48,5)	18 (81,8)	0,59 (0,40 - 0,89)	0,02
	Thai / Trẻ sơ sinh			p
	Vòng nâng (n=66)	Progesterone (n=44)	Nguy cơ tương đối (KTC 95%)	
Cân nặng trung bình (Độ lệch chuẩn) (gram)	2226,1 (706,7)	1734,8 (805,4)	-	0,001
<1500	10 (15,2)	12 (27,3)	0,56 (0,19 - 1,23)	0,15
<2500	32 (48,5)	35 (79,5)	0,61 (0,10 - 0,58)	0,001
Apgar 5 phút, [khoảng trung vị]	9 [8 - 9]	8 [7 - 9]	-	0,12
Apgar 5 phút <7	6 (9,1)	1 (2,3)	4 (0,50 - 37,02)	0,24
Bất thường bẩm sinh	0 (0,0)	1 (2,3)	-	-
Biến chứng sơ sinh	13 (19,7)	26 (59,1)	0,33 (0,07 - 0,40)	<0,001
Thai lưu	4 (6,1)	7 (15,9)	0,38 (0,09 - 1,24)	0,11
Tử vong sơ sinh	3 (4,5)	0 (0,0)	-	-
Suy hô hấp	7 (10,6)	16 (36,4)	0,29 (0,08 - 0,56)	0,002
Xuất huyết não	2 (3,0)	1 (2,3)	1,33 (0,12 - 15,28)	0,99
Viêm ruột hoại tử	2 (3,0)	6 (13,6)	0,22 (0,04 - 1,03)	0,06
Nhiễm trùng sơ sinh	5 (7,6)	10 (22,7)	0,33 (0,09 - 0,88)	0,04
Nhập NICU	9 (13,6)	19 (43,2)	0,32 (0,08 - 0,52)	0,001

Bất thường bẩm sinh gồm còn ống động mạch.

ngay cả trong phân nhóm lớn >200 thai phụ có CTC ≤25 mm [16]. Giải thích cho sự khác biệt này có thể do Nicolaidis và cộng sự đặt vòng trong khoảng 20 – 24 tuần so với 16 – 22 tuần trong nghiên cứu của chúng tôi, và tác giả thực hiện nghiên cứu tại 23 trung tâm thuộc 12 quốc gia, các nghiên cứu viên có thể chưa quen sử dụng vòng nâng [16]. Tất cả vòng nâng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ được đặt bởi 2 BS có kinh nghiệm. Một điều lưu ý là hiệu quả điều trị ở trường hợp song thai CTC ngắn trong nghiên cứu của Liem và cộng sự [14] chủ yếu xảy ra ở giai đoạn trước 28 và 32 tuần, nhưng không khác biệt ở 37 tuần, nhờ đó làm giảm tử vong chu sinh (3% so với 18%, RR 0,14, KTC 95% 0,03 – 0,65) [14]. Ngược lại, trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng vòng nâng làm giảm sinh non trước 34 và 37 tuần, nhưng không có hiệu quả ở tuổi thai nhỏ hơn. Vì vậy, bệnh lý sơ sinh được cải thiện, nhưng không cải thiện được tử vong sơ sinh.

Đây là thử nghiệm lâm sàng đầu tiên so sánh trực tiếp vòng nâng và progesterone đặt âm đạo

trong dự phòng sinh non ở thai phụ song thai có CTC ngắn. Trong trường hợp CTC <28 mm, vòng nâng giúp giảm 50% sinh non <34 tuần nhờ đó cải thiện kết cục sơ sinh. Hiệu quả của vòng nâng đối với kết cục chính (sinh non <34 tuần) thì không có ý nghĩa trên dân số chung, nhưng ở nhóm có CTC <25<sup>th</sup> (<28 mm) thì có hiệu quả.

Ngoại trừ số BN bị tiết dịch âm đạo nhiều hơn so với nhóm progesterone, nghiên cứu không thấy thêm biến chứng nghiêm trọng nào khác trong nhóm đặt vòng. Gần đây, có báo cáo về một trường hợp thai phụ bị nhiễm trùng huyết sau khi đặt vòng nâng lúc 19 tuần [21]. Chúng tôi khuyến cáo nên lấy vòng ra khi nghi ngờ có tình trạng nhiễm trùng. Theo nghiên cứu của Goya và cộng sự, BN bị đau lúc lấy vòng nhiều hơn so với lúc đặt vòng; tuy nhiên, phần lớn BN cho biết sẽ giới thiệu phương pháp này cho những người khác [15].

Điểm mạnh của vòng nâng CTC là cơ chế tác động cơ học tại chỗ [22], giúp giảm nguy cơ tiềm tàng lên thai nhi; và chi phí thấp. Vì vậy, vòng nâng CTC nên là lựa chọn đầu tiên trong phòng ngừa sinh non và cải thiện kết cục sơ sinh. Phương pháp này đặc biệt có lợi cho những thai phụ có kinh tế thấp hoặc ở các nơi có nguồn lực hạn chế. Tuy nhiên, tính an toàn và hiệu quả - chi phí của việc sử dụng vòng nâng CTC vẫn cần được xác định thêm trong tương lai.

## 5. Kết luận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở thai phụ mang song thai có CTC dưới 28 mm, vòng nâng CTC nên được chọn là biện pháp đầu tay trong dự phòng sinh non và cải thiện kết cục sơ sinh. Hiệu quả của vòng nâng so với progesterone ở thai phụ có CTC ngắn cần được nghiên cứu thêm trong tương lai.

## Tài liệu tham khảo

1. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371(9608):261-9.
2. Office for National Statistics. Gestation-specific Infant Mortality: 2012: Office for National Statistics; 2012. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/causesofdeath/bulletins/pregnancyandethnicfactorsinfluencingbirthsandinfantmortality/> 2014-10-15.
3. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kallidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2018;125(1):16-25.
4. March of Dime P. Save the children. WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva: World Health Organization, Geneva, 2012.
5. Heino A, Gissler M, Hindori-Mohangoo AD, Blondel B, Klungsoyr K, Verdenik I, et al. Variations in multiple birth rates and impact on perinatal outcomes in Europe. *PLOS One* 2016;11(3):e0149252.
6. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(1):1-65.
7. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010-2011. *Pediatrics* 2013;131(3):548-58.
8. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334(9):567-72.
9. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseeu A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(5):312-7.
10. Kindinger LM, Poon LC, Cacciatore S, MacIntyre DA, Fox NS, Schuit E, et al. The effect of gestational age and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: an individual patient level meta-analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016;123(6):877-84.
11. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2013;120(1):50-7.

12. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2015;122(1):27-37.
13. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9):CD009166.
14. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9901):1341-9.
15. Goya M, Cabero L. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):301-2.
16. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matalana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):3 e1-9.
17. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016;387(10033):2106-16.
18. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLOS Med* 2017;14(9):e1002390.
19. Gates S, Brocklehurst P. How should randomised trials including multiple pregnancies be analysed? *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2004;111(3):213-9.
20. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(3):303-14.
21. Martinez de Tejada B. Maternal sepsis complicating arabin cervical pessary placement for the prevention of preterm birth: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):34.
22. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(4):390-9.