

MỐI LIÊN QUAN GIỮA HỆ KHUẨN ÂM ĐẠO VÀ CHUYỂN DẠ SINH NON

BS. Dương Thị Ngọc Châu¹, BS. CKI Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh²

¹Đại học Y Dược TPHCM, ²Đại học Tân Tạo

TỔNG QUAN

Sinh non luôn là một chủ đề được quan tâm hàng đầu của các bác sĩ sản khoa bởi lẽ tình trạng này ảnh hưởng đến 11% thai kỳ với ước tính có thể lên đến khoảng 15 triệu trường hợp sản phụ sinh trước 37 tuần thai kỳ mỗi năm. Những biến chứng gây ra bởi sinh non là nguyên nhân tử vong hàng đầu cho trẻ em dưới 5 tuổi và chiếm 35% trường hợp tử vong sơ sinh, đồng thời tình trạng này cũng gây ra những bệnh tật lâu dài cho những đứa trẻ non tháng^[1]. Sinh non là một tình trạng bệnh lý gây nên bởi nhiều yếu tố và cơ chế ẩn giấu bên dưới của những nguyên nhân gây nên tình trạng này cho đến thời điểm hiện vẫn chưa được thực sự hiểu rõ. Trong đó tình trạng viêm nhiễm ở người mẹ được xem là một trong những yếu tố làm gia tăng nguy cơ sinh non, đặc biệt là hiện tượng viêm nhiễm ngược dòng từ âm đạo của người phụ nữ trong thời kỳ mang thai^[2]. Vì vậy, đã có rất nhiều nghiên cứu được thực hiện để tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng hệ khuẩn âm đạo của sản phụ với bệnh lý sinh non. Trong những năm gần đây, với sự phát triển không ngừng của sinh học phân tử, những hiểu biết về hệ khuẩn âm đạo của người phụ nữ dần được mở rộng và mối liên hệ với tình trạng sinh non ngày càng được làm rõ với những kỹ thuật ngày càng hiện đại. Trên cơ sở đó, những nỗ lực trong việc tác động lên hệ khuẩn âm đạo nhằm làm giảm nguy cơ sinh non cũng được thực hiện qua nhiều nghiên cứu.

SƠ LƯỢC VỀ HỆ KHUẨN ÂM ĐẠO CỦA NGƯỜI PHỤ NỮ

Đường sinh dục của người phụ nữ là nơi sinh sống của hàng triệu, hàng tỷ vi sinh vật như vi khuẩn, virus và nấm. Trong đó, *Lactobacillus* là vi khuẩn đóng vai trò chính để tạo nên một hệ khuẩn âm đạo khỏe mạnh, giúp duy trì môi trường acid và ngăn chặn sự phát triển của nấm men, vi khuẩn và virus gây bệnh. Những vi khuẩn *Lactobacillus* sẽ có những tác động qua lại với với mô hoặc bộ gen ở cơ thể người phụ nữ để giúp sản xuất chất nhầy cũng như duy trì trạng thái acid trong âm đạo. Hệ khuẩn âm đạo không hằng định mà sẽ thay đổi theo tuổi và tình trạng hoạt động của các hormone trong cơ thể, đặc biệt là tình trạng có thai. Dựa vào những tương tác với cơ thể chủ yếu về chuyển hóa và sự đa dạng về loài mà rối loạn trong hệ khuẩn có thể là sinh lý hoặc bệnh lý^[3].

Với sự tiến bộ của công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới (Next-Generation Sequencing – NGS), đặc biệt là với kỹ thuật giải trình tự 16S rRNA thông lượng cao (high-throughput 16S rRNA gene sequencing), hệ khuẩn âm đạo người phụ nữ có thể được chia thành 5 loại tình trạng khuẩn hệ (community state types – CSTs) như sau: CST I (ưu thế bởi *Lactobacillus crispatus*), CST II (ưu thế bởi *Lactobacillus gasseri*), CST III (ưu thế bởi *Lactobacillus iners*), CST IV A (không có *Lactobacillus spp.* nhưng giàu *Prevotella* và *Peptoniphilus*), CST IV B

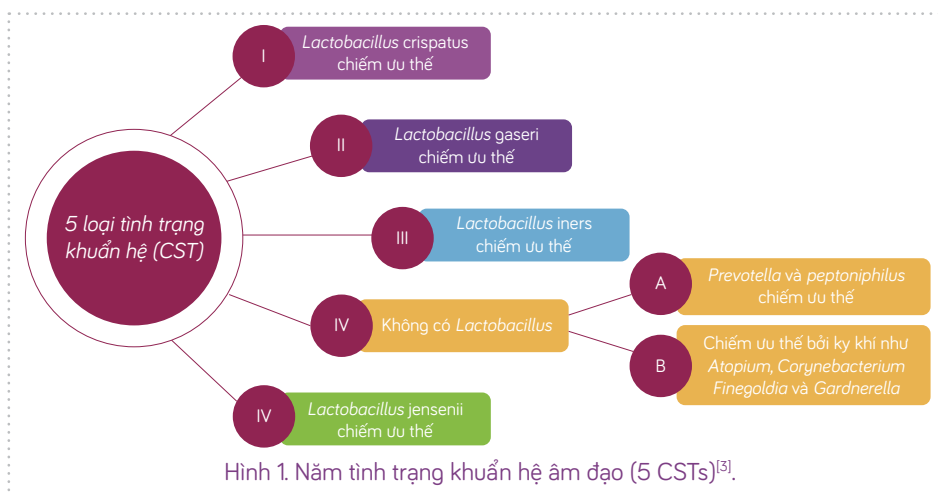
(ít *Lactobacillus spp.*, tỷ lệ thấp những vi khuẩn kỵ khí nhưng giàu *Atopobium*, *Corynebacterium*, *Finegoldia* và *Gardnerella*) và CST V (ưu thế bởi *Lactobacillus jensenii*) (Hình 1)^[2,3]. Bên cạnh những vi khuẩn quen thuộc, NGS đã cho phép chúng ta phát hiện ra những chủng loại vi khuẩn mà nuôi cấy không thể phát hiện được. Hơn nữa, nhờ vào kỹ thuật giải trình tự các đoạn phân tử DNA dài (shotgun sequencing), hệ khuẩn âm đạo không còn chỉ dừng lại ở những cái tên chung như *Lactobacillus spp.* mà chúng ta đã có thể định danh tất cả những bộ gen và gen của các vi khuẩn trong môi trường sống của chúng và thậm chí đến những phân loại nhỏ hơn ('metagenomics' và 'metataxonomics')^[2].

TÌNH TRẠNG HỆ KHUẨN ÂM ĐẠO TRONG CÁC TRƯỜNG HỢP SINH NON

Hiện tượng nhiễm trùng ngược dòng từ những vi khuẩn ở âm đạo là giả thuyết thường được đặt ra khi đề cập đến vấn đề viêm nhiễm trong bệnh lý sinh non. Vậy liệu rằng hệ khuẩn âm đạo ở những thai phụ sinh non tháng có khác biệt với những người sinh đủ tháng cũng như thành phần của khuẩn hệ ra sao và liệu chúng ta có thể định danh được một hay một số loài vi khuẩn nào gây nên cơ chế bệnh sinh này hay không? Để chứng minh cho giả thuyết này, nhiều nghiên cứu cũng đã đi tìm câu trả lời cho những vấn đề trên. Với công nghệ NGS, những hiểu biết về vấn đề này ngày càng được

mở rộng. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp mạng tương quan của Gudnadottir và cộng sự năm 2022^[4] cũng khảo sát những vấn đề liên quan đến hệ khuẩn âm đạo giữa những thai phụ sinh non và sinh đủ tháng. Nghiên cứu được thực hiện trên 17 nghiên cứu đoàn hệ với số lượng thai kỳ trong mỗi nghiên cứu dao động 38 – 539 thai kỳ, trong đó số ca sinh non là 8 – 107 trường hợp. Các tác giả gọi tên CST IV trong nghiên cứu là "low-lactobacilli". Kết quả cho thấy tỷ lệ của "low-lactobacilli" ở nhóm sinh non là 0,41 (95% KTC, 0,30 – 0,53) khi so với 0,29 (95% KTC, 0,20 – 0,38) ở nhóm đủ tháng. Ngoài ra, nguy cơ sinh non ở những thai phụ có "low-lactobacilli" cao hơn có ý nghĩa so với nhóm phụ nữ thuộc những CSTs khác với OR 1,69 (95% KTC, 1,15 – 2,49). Hơn nữa, nguy cơ sinh non cũng cao hơn ở nhóm phụ nữ hiện diện *L. jensenii* hơn là *L. crispatus* với OR 1,68 (95% KTC, 0,97 – 2,92), tuy nhiên sự khác biệt này lại chưa đạt được ý nghĩa thống kê khi khoảng OR chứa 1. Như vậy, nghiên cứu đã cho thấy những sản phụ nào có khuẩn hệ với *Lactobacilli* chiếm tỷ lệ thấp sẽ có nguy cơ sinh non cao hơn và *L. crispatus* được xem là yếu tố bảo vệ trong thai kỳ.

Một nghiên cứu phân tích gộp khác của Huo và cộng sự năm 2022^[5] được thực hiện trên 6 nghiên cứu đoàn hệ với 381 mẫu phết âm đạo của 320 người phụ nữ sinh đủ tháng và 61 thai phụ sinh non tháng đã khảo sát mối quan hệ giữa những tính chất của hệ khuẩn âm đạo và nguy cơ sinh non. Với kỹ thuật giải trình tự các



Hình 1. Năm tình trạng khuẩn hệ âm đạo (5 CSTs)^[5].

đoạn phân tử DNA dài (shotgun sequencing), nghiên cứu đã cho thấy có tổng cộng 10 ngành, 18 lớp, 26 bộ, 46 họ, 70 chi và 201 loài được tìm thấy. Khi xét về độ đa dạng giữa các mẫu (được thể hiện bằng độ đa dạng beta) thì cho thấy nhóm sinh non có độ đa dạng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm sinh đủ tháng ($p = 0,001$) và thành phần vi khuẩn ưu thế của mỗi nhóm cũng khác nhau. Ở hệ khuẩn âm đạo của những thai phụ sinh non được chiếm ưu thế bởi 6 loài gồm *L. crispatus*, *A. vaginae*, *Prevotella bivia*, *Neisseria subflava*, *Corynebacterium sp.* HMSC078H07 và *Capnocytophaga leadbetteri*. Điều này khác với nhóm sinh đủ tháng khi hệ khuẩn âm đạo ở nhóm này chỉ chiếm ưu thế bởi *L. iners* và *L. jensenii*. Như vậy, những vi khuẩn ưu thế ở nhóm sinh non lại khá tương đồng với thành phần của CST IV. Để lý giải cho lý do vì sao *L. crispatus* lại nằm trong nhóm sinh non, các tác giả cho rằng sự xuất hiện của *L. crispatus* vốn đã rất phổ biến, nay lại có vai trò trong ngăn chặn mầm bệnh bằng cách tiết ra chất diệt khuẩn, chiếm chỗ những vi khuẩn có hại trong hệ sinh thái và giúp điều chỉnh miễn dịch. Nghiên cứu cũng khảo sát về những cụm gen sinh tổng hợp (BGCs) và những yếu tố độc lực (VFs). BGCs có vai trò giúp bảo vệ sức khỏe cho mẹ và thai thông qua cơ chế kháng nấm, kháng vi khuẩn, kháng virus. Về những yếu tố độc lực (VFs), đây là những dạng mRNA mà có thể tạo ra những protein gây bất hoạt cơ chế miễn dịch ở vật chủ hoặc liên quan đến việc sinh tổng hợp vitamin B12 cần thiết cho sự phát triển của thai kỳ. Kết quả phân tích cho thấy ở nhóm sinh non có ít cụm gen sinh tổng hợp (BGCs) ($p < 0,001$) và những yếu tố độc lực (VFs) hơn so với nhóm đủ tháng ($p < 0,001$). Như vậy, nghiên cứu đã có thấy khuẩn hệ ở những sản phụ sinh non sẽ có độ đa dạng cao hơn so với những người sinh đủ tháng và nổi bật là những vi khuẩn kỵ khí.

Như vậy, qua 2 nghiên cứu phân tích gộp từ những nghiên cứu đoàn hệ trước đây cho thấy những khuẩn hệ âm đạo có độ đa dạng càng cao hoặc với sự giảm/vắng mặt của *Lactobacillus* hay

với CST IV đều là gia tăng nguy cơ sinh non trong thai kỳ. Ngoài ra, hai nhóm tác giả cũng nhấn mạnh vai trò bảo vệ của *L. crispatus* trong thai kỳ. Tuy nhiên, với *L. iners* và *L. jensenii* thì vai trò của chúng vẫn chưa được thể hiện rõ rệt dù trong phân nhóm sinh non hay đủ tháng. Trong nhiều nghiên cứu trước đây, đã có nhiều nghiên cứu tìm thấy *L. iners* trong những khuẩn hệ bị loạn khuẩn âm đạo (Bacterial vaginosis – BV) và liên quan đến sinh non^[2], nhưng trong kết quả của Hou và cộng sự^[5], vi khuẩn này lại nằm trong nhóm thai đủ tháng. Điều đó gợi ý *L. iners* có thể tồn tại ở trạng thái chuyển tiếp giữa khuẩn hệ BV và khuẩn hệ bình thường. Bởi lẽ *L. iners* là vi khuẩn duy nhất trong loài *Lactobacillus* có thể kháng metronidazole. Mặc khác, do kích thước bộ gen của *L. iners* khá nhỏ so với những vi khuẩn khác trong khuẩn hệ (1 Mbp so với 3 – 4 Mbp) dẫn đến thiếu các gen trao đổi chức năng quan trọng, do đó nó dường như đã tiến hóa ở mức độ chịu đựng được sự hình thành kén cùng với các vi khuẩn âm đạo khác, bao gồm cả mầm bệnh tiềm tàng và có liên quan đến trạng thái chuyển tiếp của thành phần hệ vi sinh vật âm đạo so với *L. crispatus*, loại vi khuẩn có tính loại trừ cao. Tuy nhiên, vẫn có thể còn nhiều cơ chế ẩn giấu khác mà chưa được khám phá^[2,5]. Do đó, vẫn cần những nghiên cứu dài hạn khác để kiểm chứng lại những kết quả này.

NHỮNG NỖ LỰC TRONG VIỆC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ KHUẨN ÂM ĐẠO NHẪM LÀM GIẢM NGUY CƠ SINH NON

Những nghiên cứu trên cho thấy tình trạng khuẩn hệ của phụ nữ khi mang thai có liên quan đến sinh non. Do đó, nhiều can thiệp đã được thử nghiệm với nỗ lực điều chỉnh khuẩn hệ âm đạo, giúp làm giảm nguy cơ sinh non. Một trong những tình trạng thường liên quan đến hệ khuẩn âm đạo là BV. Bởi lẽ nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy BV là yếu tố nguy cơ cao của sinh non khi nguy cơ này gia tăng gấp 2 lần^[6]. Với BV, can thiệp điển hình là dùng kháng sinh

với hy vọng có thể loại bỏ những vi khuẩn gây hại. Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của xét nghiệm BV thường quy và điều trị kháng sinh. Một trong những thử nghiệm lớn nhất cho đến thời điểm hiện tại là thử nghiệm PREMEVA của Subtil và cộng sự năm 2018^[7]. Đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, đa trung tâm, mù đôi trên 84.530 phụ nữ mang thai. Những thai phụ này được tầm soát BV vào thời điểm trước 14 tuần bằng thang điểm Nugent score, kết quả có 5.630 thai phụ thỏa tiêu chuẩn nhận của nghiên cứu. Những thai phụ này được chia thành nhóm nguy cơ cao sinh non (có tiền căn sinh non hoặc sẩy thai muộn) và nguy cơ thấp (không có tiền căn sinh non và sẩy thai muộn). Kháng sinh được sử dụng trong nghiên cứu là Clindamycin 300 mg. Có 2 phác đồ được sử dụng là 1 liều (1 viên x 2/ngày trong 4 ngày) và 3 liều (1 viên x 2/ngày trong 4 ngày, mỗi tháng 1 đợt, kéo dài trong 3 tháng). Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sẩy thai muộn hoặc sinh non sớm (22 – 32 tuần) ở nhóm can thiệp và nhóm giả dược là không khác biệt (1,2% so với 1,0%; $p=0,82$). Về tỷ lệ sinh non (22 – 36 tuần) cũng cho kết quả tương tự (4,8% ở nhóm clindamycin và 4,1%; $p=0,4$). Về những kết cục về phía mẹ khác như nhập viện do dọa sinh non hay ối vỡ non, dấu hiệu nhiễm trùng ối, nhau bong non, sốt trong chuyển dạ, sốt hậu sản hoặc cần truyền kháng sinh đến 24 giờ sau sinh không khác nhau giữa 2 nhóm ($p>0,05$). Về phía thai, những kết cục như thai lưu, nhập NICU, nhiễm trùng sơ sinh cũng không khác biệt. Ngoài ra, những tác dụng phụ do thuốc mang lại cho mẹ như tiêu chảy, đau bụng cũng nhiều hơn ở nhóm dùng thuốc so với nhóm giả dược ($p<0,05$). Do vậy, việc tầm soát BV cũng như điều trị kháng sinh đường như không mang lại hiệu quả như mong đợi. Chúng ta cần lưu ý rằng, có thể khi đã phát hiện BV, việc nhiễm trùng ngược dòng đã xảy ra trước đó và con đường viêm vốn đã được kích hoạt trước khi dùng kháng sinh. Hơn nữa, việc dùng kháng sinh để diệt vi khuẩn có thể vô tình

phóng thích nội độc tố, làm tình trạng viêm ngày càng nặng hơn. Ngoài ra, những vi khuẩn có lợi *Lactobacillus* có thể bị giảm đi do kháng sinh^[2]. Do vậy, Cơ quan Y tế Dự phòng Hoa Kỳ (US Preventive Services Task Force – USPSTF) năm 2020 đã khuyến cáo không nên tầm soát thường quy BV cho phụ nữ mang thai^[8]. Khuyến cáo này tương tự với khuyến cáo của Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) năm 2021^[9].

Lactobacillus là vi khuẩn có lợi cho hệ khuẩn âm đạo của người phụ nữ, đặc biệt là phụ nữ mang thai. Điều này đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Vậy liệu việc bổ sung loại vi khuẩn này cho thai phụ có giúp làm giảm nguy cơ sinh non? Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Jarde và cộng sự năm 2018^[10] trên 19 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, dùng probiotic hoặc prebiotic. Kết quả cho thấy việc uống probiotic trong thai kỳ không làm giảm nguy cơ sinh non trước 34 tuần (RR 1,03; KTC 95%, 0,29 – 3,64; 1.017 thai phụ trong 5 nghiên cứu) hay trước 37 tuần (RR 1,08; KTC 95%, 0,71 – 1,63; 2.484 sản phụ trong 11 nghiên cứu). Có 1 nghiên cứu dùng prebiotic cho thấy lại làm gia tăng nguy cơ sinh non, nhưng kết quả này lại cho một khoảng tin cậy khá rộng (RR 1,43; KTC 95%, 0,06 – 34,17; 116 thai phụ). Những kết cục thứ phát hay phân tích nhóm nhỏ cũng đều cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Như vậy, tổng quan đã cho thấy việc bổ sung thêm lợi khuẩn đường uống cũng không mang lại hiệu quả trong phòng ngừa sinh non. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, mù đôi của Husain và cộng sự công bố năm 2020^[11] về việc dùng *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 và *Lactobacillus reuteri* RC-14 một lần mỗi ngày từ 9 – 14 tuần thai kỳ cho đến lúc sinh trên 123 thai phụ ở nhóm can thiệp và 115 trường hợp ở nhóm chứng. Kết quả cho thấy vào khoảng 18 – 20 tuần thai kỳ, không có sự khác biệt về tỷ lệ phát hiện *L. rhamnosus* GR-1 trong hệ khuẩn âm đạo giữa 2 nhóm (5,2%

so với 4,9%; $p=0,11$). *L. reuteri* RC-14 thì lại không thể phát hiện được trong bất cứ trường hợp nào. Những kết cục về tỷ lệ BV và điểm số Nugent cũng không khác nhau giữa 2 nhóm. Về tỷ lệ sinh non cũng được ghi nhận là khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng (8,2% so với 6,7%). Có 147 thai phụ được thực hiện giải trình tự 16S rRNA, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về độ đa dạng và thành phần khuẩn hệ giữa 2 nhóm nghiên cứu và giữa 2 thời điểm 9 – 14 tuần và 18 – 20 tuần. Qua kết quả trên, thử nghiệm đã cho thấy hiệu quả của probiotic trên thai phụ không cao và cần được xác nhận lại qua các nghiên cứu. Vậy, hiệu quả của probiotic trên hệ khuẩn âm đạo nói riêng và sinh non nói chung là chưa đạt được hiệu quả mong muốn, vì thế chúng chưa được khuyến cáo trên thực hành lâm sàng.

Do vậy, cho đến thời điểm hiện tại, chưa có can thiệp nào trên hệ khuẩn âm đạo của người phụ nữ mang lại hiệu quả dự phòng sinh non.

TÓM LẠI

Sinh non là một bệnh lý đáng được quan tâm trong lĩnh vực sản khoa và một trong những nguyên nhân quan trọng của sinh non là tình trạng viêm nhiễm ở người mẹ, đặc biệt là hiện tượng ngược dòng của những vi khuẩn từ âm đạo của người phụ nữ. Nhờ vào sự tiến bộ của những kỹ thuật NGS, mối liên quan giữa tình trạng hệ khuẩn âm đạo của sản phụ với sinh non ngày càng được chứng minh rõ nét qua các nghiên cứu. Trong đó, các vi khuẩn thuộc *Lactobacillus* được cho là yếu tố bảo vệ, đặc biệt là *L. crispatus*. Những tình trạng khuẩn hệ với độ đa dạng cao hoặc giảm/vắng mặt *Lactobacillus* đều liên quan đến việc gia tăng nguy cơ non tháng. Tuy vậy, cho đến thời điểm hiện tại, vẫn chưa có một phương pháp nào nhằm tác động lên hệ khuẩn âm đạo có đủ hiệu quả để làm giảm nguy cơ sinh non, kể cả kháng sinh hay probiotic. Do đó, những nỗ lực trong tìm kiếm những can thiệp hiệu quả sẽ vẫn còn được tiếp tục thực hiện qua nhiều nghiên cứu tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;150(1):31-3.
2. Bayar E, Bennett PR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA, editors. *The pregnancy microbiome and preterm birth*. *Seminars in Immunopathology*; 2020: Springer.
3. Chopra C, Bhushan I, Mehta M, Koushal T, Gupta A, Sharma S, et al. *Vaginal microbiome: considerations for reproductive health*. *Future Microbiology*. 2022(0).
4. Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, et al. *The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis*. *Scientific reports*. 2022;12(1):1-8.
5. Huo Y, Jiang Q, Zhao W. *Meta-analysis of metagenomics reveals the signatures of vaginal microbiome in preterm birth*. *Medicine in Microecology*. 2022;14:100065.
6. Mohanty T, Doko PP, Khuroo SR. *Effect of bacterial vaginosis on preterm birth: a meta-analysis*. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022:1-9.
7. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al. *Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial*. *The Lancet*. 2018;392(10160):2171-9.
8. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. *Screening for bacterial vaginosis in pregnant persons to prevent preterm delivery: US preventive services task force recommendation statement*. *Jama*. 2020;323(13):1286-92.
9. *Obstetricians ACo, Gynecologists*. *Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234*. *Obstetrics and gynecology*. 2021;138(2):e65-e90.
10. Jarde A, Lewis-Mikhael A-M, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, et al. *Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis*. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018;18(1):1-14.
11. Husain S, Allotey J, Drymoussi Z, Wilks M, Fernandez-Felix B, Whitley A, et al. *Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis*. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020;127(2):275-84.