

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

NGUYỄN THỊ THU HIỀN

**TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC LAMIVUDINE VÀ
TENOFIVIR ĐẾN LÂY TRUYỀN VI RÚT VIÊM
GAN B TỪ MẸ SANG CON VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ
LIÊN QUAN TẠI HẢI DƯƠNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ

HẢI PHÒNG, 2020

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

NGUYỄN THỊ THU HIỀN

**TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC LAMIVUDINE VÀ
TENOFIVIR ĐẾN LÂY TRUYỀN VI RÚT VIÊM
GAN B TỪ MẸ SANG CON VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ
LIÊN QUAN TẠI HẢI DƯƠNG**

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số: 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

- 1. PGS.TS. Nguyễn Văn Bàng**
- 2. PGS.TS. Đinh Văn Thúc**

HẢI PHÒNG, 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Thu Hiền, học viên nghiên cứu sinh chuyên ngành Nhi khoa, khóa 1 của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Nguyễn Văn Bằng và PGS.TS Đinh Văn Thức.
2. Công trình nghiên cứu này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hải Phòng, ngàytháng năm 2020

Nguyễn Thị Thu Hiền

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

PGS.TS Nguyễn Văn Bàng và PGS.TS Đinh Văn Thúc, những người thầy đã tận tình hướng dẫn, chỉ dạy tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án này.

Đảng ủy, Ban Giám hiệu, phòng Đào tạo sau đại học và bộ môn Nhi của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập nghiên cứu sinh tại Trường.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới Ủy ban nhân dân tỉnh Hải Dương, Sở Khoa học & Công nghệ tỉnh Hải Dương và Đảng ủy, Ban Giám hiệu Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương, cùng Bệnh viện Phụ Sản tỉnh Hải Dương đã luôn ủng hộ và tạo mọi nguồn lực cho tôi, giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới PGS.TS Vũ Thị Tường Vân đã tận tình chỉ dạy tôi trong quá trình xây dựng đề cương và tiến hành nghiên cứu, PGS.TS Hoàng Minh Hằng đã luôn hỗ trợ, chỉ dạy tôi trong quá trình xử lý số liệu và trình bày kết quả của đề tài.

Xin chân thành cảm ơn tới gia đình, bạn bè thân yêu đã luôn bên cạnh động viên và giúp đỡ tôi giúp tôi hoàn thành khóa học nghiên cứu sinh này.

Hải Phòng, ngày.....tháng.....năm 2020

Nguyễn Thị Thu Hiền

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1	AASLD	American Association for the Study of Liver diseases (Hiệp hội nghiên cứu về bệnh gan Hoa Kỳ)
2	ACG	American College of Gastroenterology (Hội Tiêu hóa Hoa Kỳ)
3	ALT	Alanine Amino Transferase
4	Anti-HBc	Antibody against Hepatitis B core antigen (kháng thể kháng kháng nguyên lõi vi rút viêm gan B)
5	Anti-HBe	Antibody against Hepatitis B e antigen (kháng thể kháng kháng nguyên e vi rút viêm gan B)
6	Anti-HBs	Antibody against Hepatitis B surface antigen (kháng thể trung hòa kháng nguyên bề mặt vi rút viêm gan B)
7	APR	The Antiretroviral Pregnancy Registry (cơ quan đăng ký thuốc kháng vi rút dùng trong thai kỳ)
8	AST	Aspartate aminotransferase
9	cccDNA	Covalently closed circular DNA (DNA vòng đồng hóa trị khép kín)
10	CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ)
11	CS	Cộng sự
12	DNA	Desoxyribo nucleic acid (chuỗi xoắn kép chứa thông tin di truyền DNA)

13	EASL	European Association for the Study of the Liver (Hiệp hội nghiên cứu về bệnh gan Châu Âu)
14	FDA	Food and Drug Administration (Cục quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ)
15	HBeAg	Hepatitis B e antigen (kháng nguyên e của vi rút viêm gan B)
16	HBIG	Hepatitis B immunoglobulin (globulin miễn dịch kháng viêm gan B)
17	HBsAg	Hepatitis B surface antigen (kháng nguyên bề mặt của vi rút viêm gan B)
18	HBV	Hepatitis B vi rút (vi rút viêm gan B)
19	HCC	Hepatocellular carcinoma (ung thư biểu mô tế bào gan)
20	HIV	Human immunodeficiency vi rút (vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người)
21	LAM	Lamivudine
22	NA	Nucleos(t)ide analogues (chất tương tự Nucleos(t)ide)
23	TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
24	UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund (Quỹ Nhi đồng Liên Hiệp Quốc)
25	VGB	Viêm gan B
26	WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)

MỤC LỤC

TT	Nội dung	Trang
	ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1	TỔNG QUAN	4
1.1	Một số đặc điểm chính của vi rút viêm gan B.....	4
1.2	Dịch tễ học nhiễm vi rút viêm gan B.....	7
1.3	Lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con.....	12
1.4	Các biện pháp ngăn ngừa lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh.....	21
1.4.1	Miễn dịch chủ động cho con.....	21
1.4.2	Miễn dịch thụ động cho con.....	22
1.4.3	Miễn dịch thụ động trước sinh cho mẹ.....	23
1.4.4	Điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con....	24
Chương 2	ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1	Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	39
2.2	Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.2.1	Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.2.2	Cỡ mẫu nghiên cứu.....	46
2.2.3	Nội dung nghiên cứu và phương pháp thực hiện.....	47
2.2.4	Phương pháp không chế sai số.....	58
2.3	Xử lý số liệu.....	59
2.4	Đạo đức trong nghiên cứu.....	59
Chương 3	KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	61
3.1	Phân bố mẫu nghiên cứu và đặc điểm nhóm nghiên cứu.....	61
3.1.1	Phân bố mẫu nghiên cứu.....	61
3.1.2	Đặc điểm nhóm nghiên cứu.....	62
3.2	Tác động ngăn lây truyền vi rút viêm gan B sang con của thuốc lamivudine và tenofovir cuối thai kỳ.....	71
3.3	Tác động đến thai phụ của thuốc kháng vi rút lamivudine, tenofovir điều trị cuối thai kỳ.....	75
3.4	Một số yếu tố liên quan đến lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang	82

con trong thời kỳ chu sinh	
3.4.1 Liên quan tình trạng HBeAg của thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm HBV ở con.....	82
3.4.2 Liên quan tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm HBV ở con.....	83
3.4.3 Liên quan phương pháp sinh (sinh thường/sinh mổ) với tình trạng nhiễm HBV ở con.....	85
3.4.4 Liên quan tình trạng tiêm vắc xin VGB và HBIG ở con với lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh.....	86
3.4.5 Liên quan bú mẹ với lây truyền HBV từ mẹ sang con.....	88
Chương 4 BÀN LUẬN.....	93
4.1 Đặc điểm nhóm nghiên cứu.....	93
4.2 Tác động ngăn lây truyền vi rút viêm gan B sang con của thuốc lamivudine và tenofovir cuối thai kỳ.....	94
4.3 Tác động đến thai phụ của thuốc kháng vi rút lamivudine, tenofovir điều trị cuối thai kỳ.....	101
4.4 Một số yếu tố liên quan đến lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh	107
4.4.1 Liên quan tình trạng HBeAg của thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm HBV ở con.....	107
4.4.2 Liên quan tải lượng HBV DNA thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm vi rút viêm gan B ở con.....	108
4.4.3 Liên quan phương pháp sinh (sinh thường/sinh mổ) với tình trạng nhiễm vi rút viêm gan B ở con.....	110
4.4.4 Liên quan tình trạng tiêm vắc xin VGB và HBIG ở con với lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh.....	112
4.4.5 Liên quan bú mẹ với lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con...	113
KẾT LUẬN	120
KHUYẾN NGHỊ	121

DANH MỤC BẢNG

TT	Tên bảng	Trang
Bảng 1.1	Các dấu ấn của vi rút viêm gan B	4
Bảng 1.2	Tỷ lệ nhiễm vi rút viêm gan B trong cộng đồng ở Việt Nam	9
Bảng 1.3	Phân tích gộp (meta-analysis) nguy cơ lây nhiễm HBV ở trẻ bú mẹ	20
Bảng 1.4	Hiệu lực, hàng rào kháng thuốc và phân độ an toàn cho phụ nữ mang thai của các thuốc NAs	26
Bảng 1.5	Các hướng dẫn điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con	29
Bảng 1.6	Phân tích gộp tác dụng ngăn lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con của LAM dùng trong thai kỳ	33
Bảng 1.7	Phân tích gộp tác dụng ngăn lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con của TDF dùng trong thai kỳ	34
Bảng 2.1	Lịch tiêm vắc xin viêm gan B cho trẻ em	44
Bảng 2.2	Các biến số, chỉ số nghiên cứu	47
Bảng 3.1	Đặc điểm thai phụ ở hai nhóm điều trị LAM và TDF	62
Bảng 3.2	Đặc điểm tải lượng HBV DNA lúc 28 tuần thai (trước điều trị) và thời gian điều trị ở hai nhóm LAM và TDF	65
Bảng 3.3	Đặc điểm về cân nặng và tuổi thai của hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF	68
Bảng 3.4	Đặc điểm về tiêm vắc xin viêm gan B và HBIG ở hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF	69
Bảng 3.5	Tình trạng nhiễm vi rút viêm gan B ở con qua các thời điểm	71
Bảng 3.6	Diễn biến marker vi rút VGB của 03 trường hợp trẻ bị nhiễm HBV	72
Bảng 3.7	Phân bố tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh	75
Bảng 3.8	Hiệu quả giảm tải lượng HBV DNA trước - sau điều trị ở 2	78

nhóm LAM và TDF ($\log_{10}$ copies/ml)

Bảng 3.9	Các chỉ số chức năng gan, thận, máu trước và sau điều trị LAM	79
Bảng 3.10	Các chỉ số chức năng gan, thận, máu trước và sau điều trị TDF	80
Bảng 3.11	Tần suất xuất hiện các tác dụng phụ cụ thể ở hai nhóm thai phụ điều trị LAM và TDF	81
Bảng 3.12	Vai trò của marker HBeAg của thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn	82
Bảng 3.13	Vai trò của marker HBeAg của thai phụ lúc sinh với lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh	82
Bảng 3.14	Liên quan tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn	83
Bảng 3.15	Liên quan tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh với lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh	84
Bảng 3.16	Liên quan phương pháp sinh con (sinh thường/sinh mổ) với tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn	85
Bảng 3.17	Liên quan phương pháp sinh con (sinh thường/sinh mổ) với lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh	86
Bảng 3.18	Liên quan mức tải lượng HBV DNA của sản phụ lúc sinh với sự xuất hiện HBsAg trong sữa non	89
Bảng 3.19	Liên quan tình trạng HBeAg thai phụ lúc sinh với sự xuất hiện HBsAg trong sữa non	90
Bảng 3.20	Vai trò HBsAg trong sữa non đối với sự lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh	91
Bảng 3.21	Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn	91
Bảng 3.22	Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con lúc 6 - 12 tháng tuổi	92

DANH MỤC HÌNH

TT	Tên hình	Trang
Hình 1.1	Diễn biến tự nhiên của vi rút viêm gan B	7
Hình 1.2	Tỷ lệ nhiễm HBV ở các khu vực trên thế giới	8
Hình 1.3	Số lượng người nhiễm HBV ở các vùng trên thế giới	8
Hình 1.4	Tỷ lệ tiến triển thành mạn tính của nhiễm HBV theo lứa tuổi	12
Hình 1.5	Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con theo mức tải lượng HBV DNA của thai phụ trước sinh	16
Hình 1.6	Tỷ lệ phát hiện vi rút viêm gan B trong sữa non theo mức tải lượng HBV DNA trong huyết thanh mẹ	19
Hình 1.7	Tỷ lệ lây nhiễm HBV từ bà mẹ HBsAg(+)/HBeAg(-) sang con ở hai nhóm trẻ chỉ được tiêm vắc xin VGB và phối hợp vắc xin VGB + HBIG qua các nghiên cứu	23
Hình 2.1	Sơ đồ thiết kế nghiên cứu	41
Hình 2.2	Sơ đồ các bước của quy trình nghiên cứu	54
Hình 3.1	Phân bố mẫu nghiên cứu theo các giai đoạn	61
Hình 3.2	Tỷ lệ số lần sinh con của các thai phụ ở hai nhóm điều trị LAM và TDF	63
Hình 3.3	Tỷ lệ số người nhiễm HBV trong hộ gia đình của các thai phụ ở hai nhóm điều trị LAM và TDF	64
Hình 3.4	Trung bình tải lượng HBV DNA ($\log_{10}$ copies/ml) của thai phụ lúc 28 tuần thai ở hai nhóm LAM và TDF	66
Hình 3.5	Đặc điểm HBeAg của thai phụ lúc 28 tuần thai ở hai nhóm LAM và TDF	67

Hình 3.6	Tình trạng bú mẹ ở hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF	70
Hình 3.7	Tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn ở 2 nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF	73
Hình 3.8	Tình trạng nhiễm HBV mạn tính (lúc 6 - 12 tháng tuổi) ở 2 nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF	74
Hình 3.9	Phân bố tải lượng HBV DNA của thai phụ sau điều trị (lúc sinh) ở hai nhóm LAM và TDF (copies/ml)	76
Hình 3.10	Trung bình tải lượng HBV DNA của thai phụ sau điều trị (lúc sinh) ở hai nhóm LAM và TDF ($\log_{10}$ copies/ml)	77
Hình 3.11	Tỷ lệ nhiễm HBV mạn tính ở nhóm trẻ được tiêm vắc xin VGB và HBIG mũi 1 sớm trong vòng 12 giờ đầu sau sinh và nhóm trẻ được tiêm sau 12 giờ	87
Hình 3.12	Tỷ lệ xuất hiện HBsAg trong sữa mẹ (sữa non và sữa thường)	88

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan do vi rút viêm gan B (VGB) là một gánh nặng cho y tế toàn thế giới cả về số lượng người bị nhiễm và tử vong cũng như chi phí cho việc chăm sóc và điều trị. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) ước tính trong năm 2015 có khoảng 257 triệu người tương ứng với 3,5% dân số thế giới nhiễm vi rút VGB mạn tính; 1,34 triệu ca tử vong do viêm gan vi rút, trong đó hầu hết các trường hợp đều do xơ gan (720.000 người) và ung thư tế bào gan (470.000 người); số ca tử vong do viêm gan vi rút cao hơn do HIV [1]. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm vi rút VGB trung bình trong cộng đồng dân cư chung ở mức cao từ 10% - 15% dân số [2],[3],[4],[5] và theo báo cáo của Bộ Y tế về ước tính gánh nặng bệnh tật do viêm gan vi rút B trong năm 2015, số các trường hợp VGB mạn tính là 8,7 triệu người, xơ gan là 31.700 người, ung thư gan là 22.700 người và số các trường hợp tử vong liên quan đến viêm gan là 23.500 người [6].

Các nghiên cứu khoa học trên thế giới đã chỉ ra ngoài đường lây truyền chung của vi rút viêm gan B bao gồm lây truyền qua đường máu (truyền máu, tiêm chích qua da, ghép tạng) và qua đường tình dục, lây truyền dọc từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh là đường lây truyền quan trọng và chủ yếu nhất đặc biệt ở các khu vực có tỷ lệ lưu hành cao của vi rút VGB trong đó có Việt Nam. Tỷ lệ lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con rất cao, từ 40% đến trên 90% phụ thuộc vào tình trạng HBeAg và tải lượng HBV DNA của bà mẹ [1],[6],[7],[8].

Để tiến tới khống chế tình trạng bệnh tật do nhiễm vi rút VGB và thanh toán nhiễm HBV nhiều thuốc mới đã được phát minh và áp dụng cho bệnh nhân. Tuy nhiên trên thực tế, việc điều trị bệnh góp phần làm giảm mức độ tiến triển nặng của VGB nhưng hầu như không thể loại bỏ được

hoàn toàn vi rút VGB một khi đã trở thành mạn tính. Chính vì vậy, xu hướng chung của thế giới là tập trung phòng lây nhiễm bệnh với mục tiêu hàng đầu là ngăn chặn đường lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con.

Biện pháp phòng bệnh chủ động, an toàn và có hiệu quả rõ rệt giảm tỷ lệ lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con là tiêm vắc xin VGB cho trẻ. Theo WHO việc sử dụng rộng rãi vắc xin VGB ở trẻ sơ sinh đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mới mắc VGB mạn tính trong cộng đồng, tỷ lệ trẻ dưới 5 tuổi bị nhiễm vi rút VGB mạn tính đã giảm từ 4,7% (giai đoạn từ năm 1980 đến 2000) xuống còn 1,3% (trong năm 2015) [1]. Đặc biệt, tại Đài Loan, tỷ lệ nhiễm vi rút VGB ở trẻ em chỉ còn 0,6% sau 20 năm thực hiện tiêm vắc xin VGB [9]. Tại Việt Nam, sau khi áp dụng vắc xin VGB vào chương trình tiêm chủng mở rộng từ năm 2003 đã thể hiện hiệu quả rõ rệt giảm tỷ lệ lưu hành HBsAg ở trẻ em từ 19,5% (những năm 1990) xuống còn 2,7% (giai đoạn 2000 - 2008) [6].

Tuy nhiên, trên thực tế vẫn còn 10 - 20% trẻ sinh ra từ các bà mẹ HBsAg(+)/HBeAg(+) vẫn bị nhiễm HBV mặc dù đã được tiêm phòng đủ các mũi vắc xin VGB (hiện tượng “thoát vắc xin” của vi rút VGB) [1],[10]. Nguyên nhân chủ yếu của hiện tượng này đã được xác định là do lây truyền vi rút VGB từ trong tử cung, chủ yếu là do tải lượng vi rút máu cao vượt quá khả năng ngăn chặn của rau thai [11],[12],[13]. Do vậy, bên cạnh những biện pháp phòng bệnh chung ngoài cộng đồng như thực hiện tốt an toàn truyền máu và các chế phẩm của máu, quan hệ tình dục an toàn, sử dụng bơm kim tiêm một lần, xử lý tốt chất thải bệnh viện... cần tiếp tục nghiên cứu để tìm ra những yếu tố tăng lây nhiễm và can thiệp kịp thời làm giảm đến mức thấp nhất sự lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con.

Trong những năm gần đây, biện pháp điều trị bằng thuốc kháng vi rút cuối thai kỳ ở những thai phụ nhiễm vi rút VGB mạn tính có tải lượng

HBV DNA cao đã được công bố tính an toàn và hiệu quả từ nhiều nghiên cứu trên thế giới [14],[15],[16],[17] và trong nước [18]. Tại Việt Nam, từ năm 2014 Bộ Y tế đã ban hành hướng dẫn điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền VGB từ mẹ sang con [19]. Tuy nhiên, cho đến nay, hướng dẫn này vẫn đang từng bước được triển khai áp dụng ở các mức độ khác nhau theo từng địa phương. Tại tỉnh Hải Dương, cho đến thời điểm chúng tôi tiến hành nghiên cứu, phác đồ này chưa được áp dụng và vì vậy chưa có nghiên cứu nào đi sâu phân tích về hiệu quả biện pháp can thiệp này trên cả thai phụ và con cũng như các yếu tố liên quan đến lây truyền vi rút VGB sang con từ các thai phụ có tải lượng HBV DNA máu cao tại Hải Dương. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá tác động ngăn lây truyền vi rút viêm gan B sang con của thuốc lamivudine và tenofovir cuối thai kỳ ở các thai phụ mang HBsAg mạn tính có tải lượng vi rút máu cao từ tháng 3/2015 đến tháng 1/2019 tại tỉnh Hải Dương.*
2. *Xác định một số yếu tố liên quan đến lây truyền vi rút viêm gan B sang con từ các thai phụ mang HBsAg mạn tính có tải lượng vi rút máu cao tại tỉnh Hải Dương.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1 Một số đặc điểm chính của vi rút viêm gan B

1.1.1 Cấu tạo di truyền của vi rút viêm gan B

Vi rút viêm gan B (HBV) thuộc họ Hepadnaviridae. Vi rút này gây tổn thương tế bào gan và có nguy cơ cao gây ung thư tế bào gan. Bằng kính hiển vi điện tử, người ta phát hiện bộ genome của HBV rất nhỏ, nhỏ nhất trong các loại vi rút gây bệnh cho người. Nó bao gồm 1 đôi dây DNA xoắn chứa 3.200 đôi acid nucleic. Vi rút lưu hành trong máu dưới dạng tiểu thể Dane hay hạt virion hoàn chỉnh có cấu trúc hình cầu, đường kính khoảng 42 nm, đây là dạng hoạt động còn gọi là dạng gây nhiễm. HBsAg cũng có thể hiện diện trong huyết thanh dưới dạng không toàn vẹn, không gây nhiễm, có hình ống hoặc hình cầu nhỏ (đường kính khoảng 20 - 22nm), số lượng rất lớn (khoảng 10^{13} /ml). Trong khi đó, thành phần HBsAg hoạt động chỉ vào khoảng 10^4 đến 10^9 /ml [6]

1.1.2 Các dấu ấn của vi rút viêm gan B

Bảng 1.1 Các dấu ấn của vi rút viêm gan B [6]

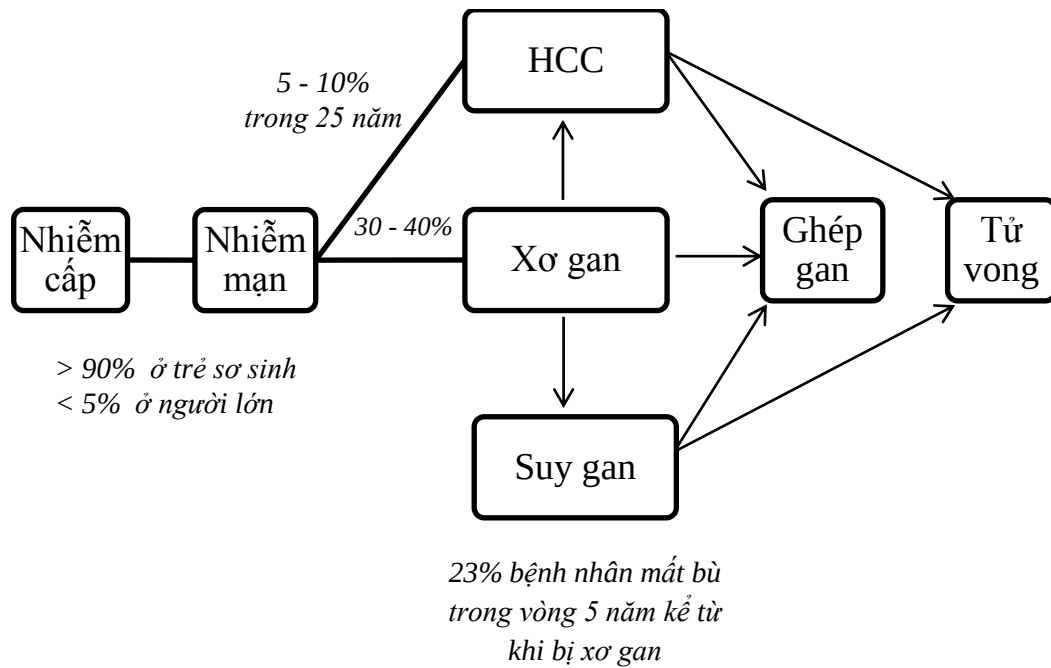
Dấu ấn	Diễn giải
HBsAg	- Xuất hiện sớm nhất trong huyết thanh sau khi nhiễm HBV - Thời kỳ cửa sổ từ khi nhiễm HBV đến khi phát hiện HBsAg trung bình 38 ngày, phụ thuộc độ nhạy của xét nghiệm, miễn dịch của vật chủ, và đột biến của vi rút
Anti-HBs	- Là kháng thể trung hòa có vai trò bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng HBV. Xuất hiện sau khi mất HBsAg

Anti-HBs	- Xuất hiện sau tiêm phòng vắc xin và sử dụng để đánh giá đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng vắc xin. Tiêm chủng đạt hiệu lực tạo miễn dịch bảo vệ cơ thể khi anti-HBs $\geq 10\text{UI/ml}$
Anti-HBc IgM	- Xuất hiện với hiệu giá kháng thể cao giai đoạn cấp tính , sau đó giảm dần và không phát hiện được sau 6 tháng - Sử dụng để chẩn đoán phân biệt VGB cấp tính và mạn tính
Anti-HBc toàn phần	Xuất hiện khoảng sau 3 tháng nhiễm HBV và thường tồn tại lâu dài
HBeAg	- Xuất hiện khi HBV đang nhân lên trong gan. Liên quan đến nồng độ vi rút cao và nguy cơ cao tiến triển bệnh gan - HBeAg là chỉ điểm huyết thanh đánh giá mức độ tăng sinh và tính lây nhiễm của HBV
Anti-HBe	Thể hiện có đáp ứng của vật chủ và liên quan đến giảm nồng độ HBV DNA, xuất hiện ở giai đoạn kiểm soát miễn dịch và thoát miễn dịch
HBV DNA	- Cho biết sự nhân lên của HBV trực tiếp và chính xác, có liên quan đến tiến triển của bệnh - Sử dụng để chẩn đoán phân biệt viêm gan vi rút B mạn tính tiến triển với viêm gan vi rút B mạn tính bất hoạt HBeAg (-) - Chẩn đoán viêm gan vi rút B kín đáo có HBsAg (-) - Sử dụng để chỉ định và theo dõi đáp ứng sau điều trị
cccDNA	Tồn tại rất lâu trong nhân tế bào gan và chính là một trở ngại lớn trong việc loại bỏ nhiễm HBV. Phát hiện được qua sinh thiết gan

HBcrAg [20],[21],[22]	- Là dấu ấn sinh học phản ánh 3 protein của HBV là HBcAg, HBeAg và protein Pcc2r. - Liên quan chặt chẽ với nồng độ HBV DNA và cccDNA - Có vai trò dự đoán đáp ứng điều trị và tái phát sau ngừng điều trị các thuốc NA, cũng như dự đoán tiến triển xơ gan và HCC ở bệnh nhân VGB mạn tính. - Giúp phân biệt tình trạng vi rút hoạt động hay không hoạt động ở bệnh nhân có HBeAg âm tính
HBV RNA [22]	- Là sản phẩm mã hóa trực tiếp cccDNA, có thể tồn tại với nồng độ thấp sau nhiều năm điều trị bằng thuốc ức chế vi rút - HBV RNA cùng với HBcrAg có giá trị cao trong dự báo bùng phát ALT và tái hoạt động HBV DNA sau ngừng điều trị thuốc NA.

1.1.3 Diễn biến tự nhiên của nhiễm vi rút viêm gan B

Nhiễm vi rút VGB có thể biểu hiện cấp tính hoặc tiến triển thành mạn tính. Có thể không có triệu chứng lâm sàng hoặc có các biểu hiện triệu chứng mức độ từ nhẹ đến nặng hoặc gây viêm gan tối cấp. Khi nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính, nếu không được điều trị thì sẽ tiến triển đến xơ gan hoặc ung thư gan nguyên phát; hoặc tiến triển từ xơ gan thành ung thư gan, cuối cùng là dẫn đến xơ gan và gây tử vong liên quan đến bệnh gan.

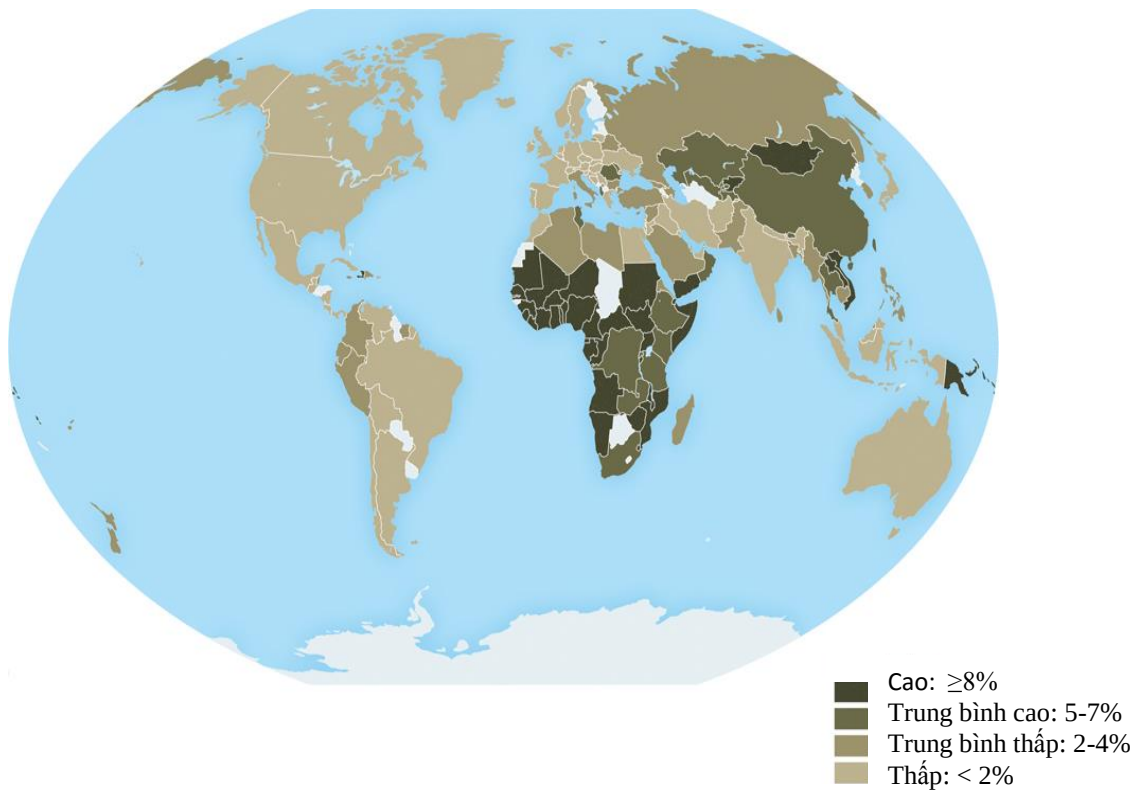


Hình 1.1 Diễn biến tự nhiên của vi rút viêm gan B [6]

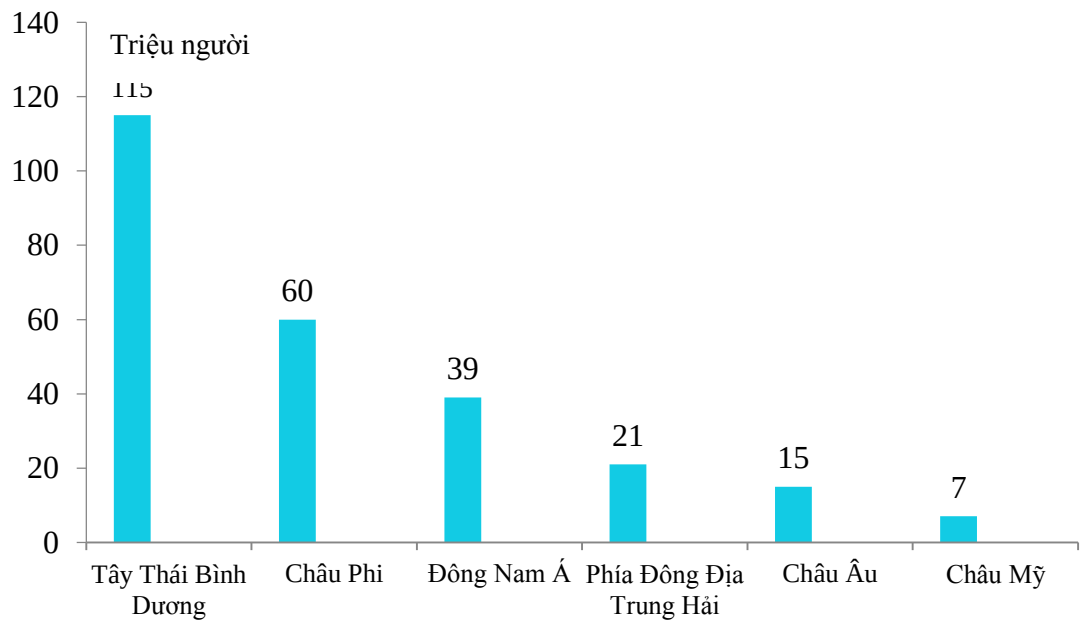
1.2 Dịch tễ học nhiễm vi rút viêm gan B

1.2.1 Tỷ lệ nhiễm HBV trên thế giới và tại Việt Nam

Theo thống kê của WHO và CDC, tỷ lệ nhiễm HBV rất khác nhau giữa các khu vực trên thế giới, trong đó tập trung nhiều nhất ở khu vực Châu Phi, Tây Thái Bình Dương và ở các nước đang phát triển với dân số lớn trong đó có Việt Nam [1],[23].



Hình 1.2 Tỷ lệ nhiễm HBV ở các khu vực trên thế giới
(CDC, 2015) [23]



Hình 1.3 Số lượng người nhiễm HBV ở các vùng trên thế giới
(WHO, 2017) [1]

Nhiều công trình nghiên cứu về tỷ lệ người mang HBsAg ở Việt Nam cho thấy tỷ lệ nhiễm trong cộng đồng khoảng 10 - 15% dân số.

Bảng 1.2 Tỷ lệ nhiễm vi rút viêm gan B trong cộng đồng ở Việt Nam

Tác giả, thời gian	Địa điểm	Đối tượng	n/N	%
Đoàn Văn Hoan (2002) [24]	Hải Dương	Cộng đồng dân cư chung	2.947	16,7
Hipgrave, Van Nguyen Thu et al (2003) [2]	Thanh Hóa	Thiếu niên 14-16 tuổi Người lớn 25-40 tuổi	45/219 112/596	20,5 18,8
Van Thi - Thuy Nguyen, McLaws (2007) [25]	Thái Bình	Cộng đồng dân cư chung	159/837	19,0
Nguyễn Văn Bàng và cộng sự (cs) 2008 [26] 2011 [27]	- Lào Cai - Nghệ An	Cộng đồng dân cư chung	126/1146 93/1074	11,0 8,9
Phạm Văn Thức và cs (2011) [4]	Hải Phòng	Người lớn trên 20 tuổi	42/467	8,99
Ngô Thị Quỳnh Trang (2011) [28]	Hưng Yên	Cộng đồng dân cư chung	66/375	17,6
Nguyễn Đức Cường, Đỗ Quốc Tiệp (2017) [5]	Quảng Bình	Người lớn 20 - 60 tuổi	240/2019	11,89

Bên cạnh đó, tỷ lệ nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai cũng không ngoại lệ so với tình trạng nhiễm chung trong cộng đồng. Tỷ lệ lưu hành HBV thấp thuộc khu vực Châu Âu, Bắc Mỹ, cao hơn ở khu vực Châu Á. Theo báo cáo của Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC) tỷ lệ HBsAg (+) trên phụ nữ mang thai ở Mỹ là 0,4%; ở Pháp là 2,3%. Trong khi đó tại các nước châu Phi như Nigeria, theo báo cáo năm 2011 thì tỷ lệ này là 12,5%, khu vực châu Á như Hồng Kông tỷ lệ lưu hành trong nhóm phụ nữ mang thai là 7,5% [6]. Tỷ lệ nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai tại Trung Quốc là 7,8% [29]; tại Đài Loan cao hơn là 15,5% [30].

Tại Việt Nam, theo các báo cáo từ năm 1996 đến 2009, tỷ lệ HBsAg (+) trong nhóm phụ nữ mang thai từ 9,5% đến 13,03% [6]. Ở Hải Dương, theo nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Tâm và cs (2012) tỷ lệ thai phụ HBsAg(+) là 6% [31]. Sự lưu hành HBV cao trong nhóm phụ nữ mang thai sẽ ảnh hưởng đến sự lưu hành HBV trong cộng đồng nói chung, đặc biệt trong nhóm trẻ em nói riêng.

1.2.2 Các phương thức lây truyền của vi rút viêm gan B

Vi rút VGB lây truyền qua đường máu hoặc các dịch tiết khác của cơ thể. Phương thức lây truyền này giống với HIV nhưng khả năng lây nhiễm của HBV cao hơn HIV từ 50 - 100 lần. Các phương thức lây truyền của HBV bao gồm:

- Lây truyền từ mẹ sang con: là đường lây truyền chính ở các vùng dịch tễ lưu hành cao của vi rút VGB. Các nội dung chính của phương thức lây truyền này được trình bày chi tiết trong phần 1.3.
- Lây truyền qua đường máu: bao gồm lây truyền qua truyền máu và các chế phẩm của máu, tiêm chích qua da và lây truyền qua ghép tạng. Một số tình huống khác có thể liên quan đến tiêm chích qua da trong lây truyền HBV như

dùng chung dao cạo râu hoặc bàn chải đánh răng, thủ thuật châm cứu, xăm mình, xỏ lỗ khuyên trên cơ thể.

- lây truyền qua đường tình dục: Tại các khu vực có tỷ lệ nhiễm HBV thấp, lây truyền qua đường tình dục là phương thức chính. Khoảng 40% các trường hợp nhiễm HBV mới ở Hoa Kỳ được cho là do quan hệ tình dục khác giới, và 25% xảy ra ở nam giới có quan hệ tình dục đồng giới [6].

1.2.3 Các biện pháp phòng lây nhiễm HBV chung trong cộng đồng

*** Phòng bệnh đặc hiệu bằng tiêm vắc xin VGB**

Các đối tượng áp dụng tiêm phòng vắc xin VGB bao gồm:

- Trẻ sơ sinh: Trẻ được tiêm vắc xin viêm gan B sớm không chỉ có hiệu quả tốt phòng lây truyền viêm gan B từ mẹ sang con mà còn giúp trẻ sơ sinh sớm được bảo vệ phòng lây truyền viêm gan B từ các thành viên khác trong gia đình, người chăm sóc trẻ hoặc từ những trẻ khác nhau qua tiếp xúc trực tiếp với vết xước, chảy máu. Mũi vắc xin VGB đầu tiên nên được tiêm càng sớm càng tốt trong vòng 24 giờ đầu sau sinh.
- Tất cả trẻ em và thanh thiếu niên dưới 19 tuổi chưa được tiêm vắc xin VGB
- Người lớn chưa được chủng ngừa vắc xin VGB mà có nguy cơ lây nhiễm cao [6].
- Phụ nữ mang thai không nhiễm HBV, chưa có kháng thể phòng VGB và có nguy cơ cao bị lây nhiễm [32],[33].

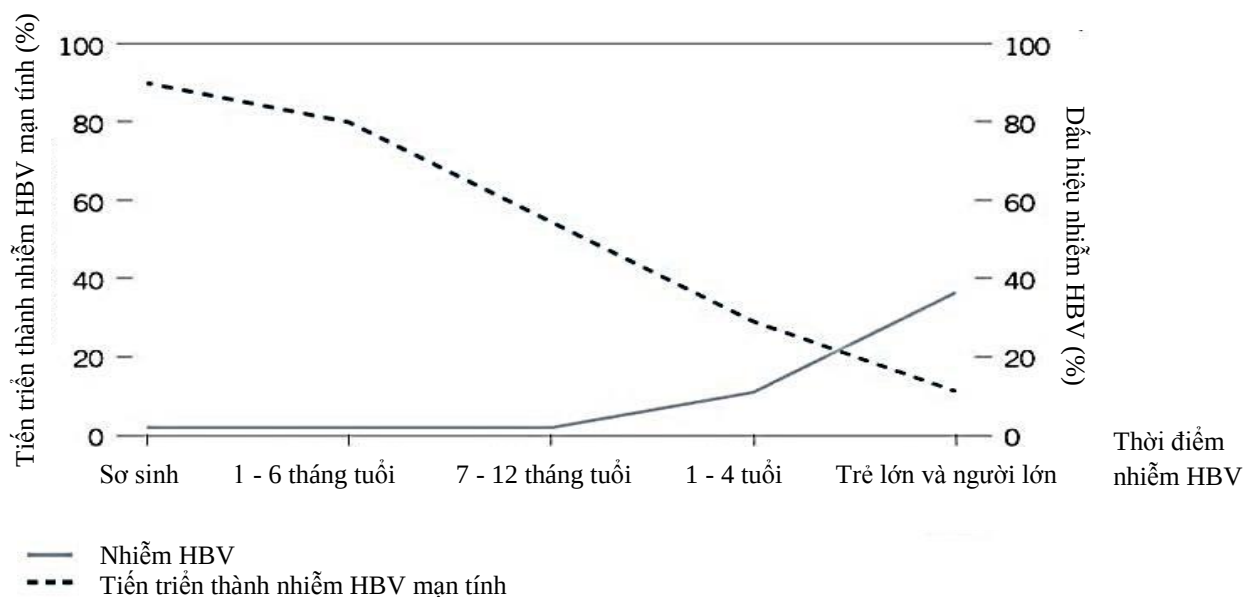
*** Dự phòng không đặc hiệu**

- Thực hiện tốt an toàn truyền máu và các sản phẩm của máu, tránh tiếp xúc trực tiếp với máu và dịch cơ thể
- Sử dụng bơm kim tiêm một lần, tiệt trùng dụng cụ y tế
- Xử lý tốt chất thải bệnh viện để hạn chế nguồn lây nhiễm cho cộng đồng
- Thầy thuốc phải sử dụng các dụng cụ bảo hộ lao động khi khám chữa bệnh
- Quan hệ tình dục an toàn [6].

1.3 Lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con

Đường lây truyền của vi rút VGB có sự khác biệt đáng kể trong các khu vực địa lý khác nhau: ở khu vực có tỷ lệ nhiễm HBV thấp như Châu Âu, đường lây truyền HBV chủ yếu là quan hệ tình dục không an toàn và tiêm chích ma túy; đường lây truyền ngang được coi là con đường lây truyền chính của HBV trong các khu vực có tỷ lệ nhiễm HBV trung bình. Đặc biệt, tại các khu vực có tỷ lệ nhiễm HBV cao như vùng cận Sahara châu Phi, châu Á trong đó có Việt Nam thì lây truyền HBV từ mẹ sang con chu sinh là đường lây truyền quan trọng và chủ yếu nhất [6].

Bên cạnh đó đáp ứng miễn dịch của cơ thể khi nhiễm HBV phụ thuộc rất nhiều vào thời điểm nhiễm và cách thức lây nhiễm. Tỷ lệ tiến triển thành mạn tính sau nhiễm HBV giảm dần theo lứa tuổi: 90% ở trẻ sơ sinh, 20% đến 60% ở trẻ dưới 5 tuổi và dưới 5% ở người trưởng thành. Vì vậy những trẻ bị lây nhiễm HBV từ mẹ sang trong thời kỳ chu sinh sẽ là nguồn lây quan trọng và lâu dài cho cộng đồng sau này [34].



Hình 1.4 Tỷ lệ tiến triển thành mạn tính của nhiễm HBV theo lứa tuổi

(WHO, 2015) [34]

1.3.1. Phương thức lây truyền

Có 3 phương thức lây truyền của HBV trong giai đoạn chu sinh: lây truyền trong thời kỳ bào thai, lây truyền khi chuyển dạ đẻ và lây truyền một thời gian ngắn sau đẻ.

+ *Lây truyền trong thời kỳ bào thai*

Nguyên nhân có thể do thoái hóa tổ chức rau thai vào cuối thai kỳ, lớp hội bào nuôi mỏng dần, lớp Langhans đứt quãng từng chỗ và thay thế vào đó là khối tơ huyết; do đó sự trao đổi giữa mao mạch thai nhi và máu mẹ trực tiếp hơn, mầm bệnh có thể từ máu mẹ sang bào thai dễ dàng hơn. Tác giả Zhang và cs nghiên cứu trên mô nhau thai của 59 bà mẹ HBsAg(+) cho kết quả: tỷ lệ tế bào có dương tính với HBsAg là 81,4% (48/59) và số lượng tế bào dương tính ở nhau thai giảm dần từ phía mẹ sang phía con [8].

Mặt khác, sự lây nhiễm HBV có thể xảy ra ngay từ những ngày đầu hình thành phôi thai. Tác giả Nie và cs nghiên cứu các trường hợp thụ tinh ống nghiệm thấy rằng tỷ lệ lây nhiễm HBV ở phôi thai là 50% từ những thai phụ phát hiện HBV DNA trong máu và tỷ lệ nhiễm chỉ là 7% từ những thai phụ có tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện [35]. Nghiên cứu của Hu và cs trên 250 tế bào noãn của các bà mẹ mang HBsAg và 578 bào thai của các cặp vợ chồng có ít nhất 1 người mang HBsAg cho thấy HBV DNA phát hiện thấy ở 9,6% (24/250) các nang noãn và 14,4% (83/578) phôi thai [36].

+ *Lây truyền trong khi chuyển dạ đẻ*

Sự lây truyền HBV trong cuộc đẻ có thể do:

- Co kéo bánh rau trong chuyển dạ và khi đẻ, từ đó HBV sẽ truyền qua máu từ tuần hoàn của mẹ sang thai nhi.
- Phơi nhiễm với máu mẹ, dịch âm đạo khi thai sổ
- Hít phải nước ối có HBV, để có thể nhiễm qua đường này lượng virus phải gấp 50 lần so với số lượng virus cần có để lây nhiễm qua đường tiêm truyền.

Nghiên cứu của Lee và cs trên 125 thai phụ HBsAg(+) và con sinh ra của các thai phụ này thấy tỷ lệ phát hiện HBsAg là 33% trong mẫu nước ối, 95,3% trong dịch dạ dày trẻ ngay sau sinh và 50% trong máu cuống rốn [37]. Kết quả nghiên cứu của Zhang và cs trên 59 bà mẹ HBsAg(+) cho thấy: tỷ lệ HBV DNA (+) ở các loại mẫu dịch ối là 47,5% (28/59), dịch âm đạo là 55,9% (31/59) và bằng chứng lây truyền sang con qua xét nghiệm HBV DNA máu tĩnh mạch trẻ sau sinh với tỷ lệ dương tính là 40,1% (24/59) [8].

+ Lây truyền một thời gian ngắn sau đẻ

Nguyên nhân có thể do trẻ tiếp xúc mật thiết và phơi nhiễm liên tục với các dịch tiết bị nhiễm HBV của người mẹ qua da và niêm mạc bị xây xước của trẻ. Cơ chế này được xem xét dựa trên các yếu tố như: nuôi con bằng sữa mẹ, tình trạng tổn thương núm vú (nứt, rách), viêm tắc tuyến sữa và tổn thương niêm mạc miệng, viêm ruột ở trẻ sơ sinh. Trong đó vấn đề VGB và sữa mẹ được quan tâm nhiều nhất.

1.3.2 Một số yếu tố liên quan đến lây truyền HBV từ mẹ sang con

Với 3 phương thức lây truyền của vi rút VGB từ mẹ sang con như đã trình bày ở trên, các yếu tố ảnh hưởng làm tăng khả năng lây nhiễm được các nhà khoa học trên thế giới tập trung nghiên cứu bao gồm

1.3.2.1 Thai phụ có HBeAg(+)

Sự hiện diện của HBeAg trong huyết thanh là một trong các chỉ số đánh giá hoạt động nhân lên của HBV, thông thường được sử dụng như một dấu hiệu thể hiện khả năng lây lan mạnh của vi rút, mặt khác HBeAg có thể qua nhau thai và lây nhiễm cho thai nhi [38]. Kết quả nhiều nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam đã khẳng định khả năng lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con ở nhóm thai phụ HBeAg(+) cao hơn nhóm thai phụ HBeAg(-).

Khoảng 90% lây truyền HBV từ mẹ sang con xảy ra ở nhóm thai phụ HBsAg(+)/HBeAg(+) và chỉ có 25% ở nhóm thai phụ HBsAg(+)/HBeAg(-) [34],[39].

Theo nghiên cứu của Chu Thị Thu Hà và cs (2007) tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con thông qua xét nghiệm HBsAg máu cuống rốn là 96,3% ở nhóm thai phụ HBeAg(+) và 27,5% ở nhóm thai phụ HBeAg(-), nguy cơ xuất hiện HBsAg(+) máu cuống rốn ở các bà mẹ có HBeAg(+) gấp 68,55 lần so với mẹ có HBeAg(-) [7].

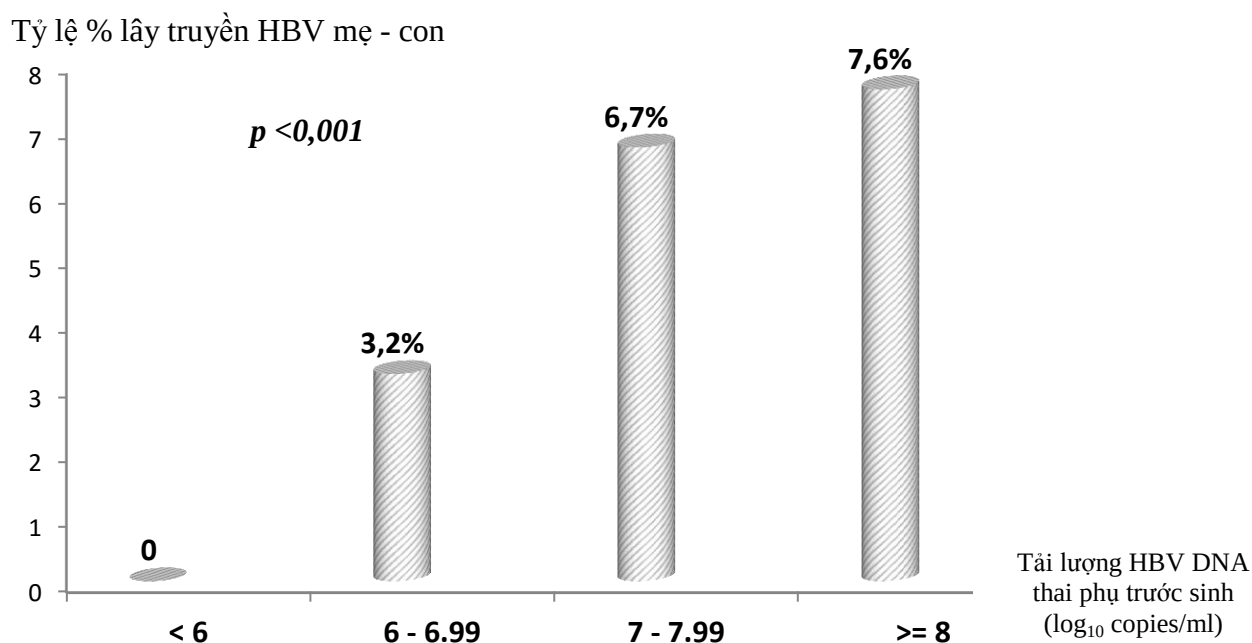
Nghiên cứu của Zou và cs cho kết quả những trẻ bị nhiễm HBV đều sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg (+) và tải lượng HBV DNA $\geq 10^6$ copies/ml [11].

Nghiên cứu của các tác giả Wiseman (2009), Yin (2013), Liu (2015), Zhang (2016) cũng cho kết quả tương tự [40],[41],[13],[12].

1.3.2.2 Thai phụ có tải lượng HBV DNA máu cao

Khi tải lượng HBV DNA trong máu mẹ quá cao, vượt quá hàng rào ngăn cản sinh lý của rau thai thì sẽ tạo cơ hội cho vi rút sang máu con khi có bất cứ điều kiện thuận lợi nhỏ nào, đây được xem là cơ chế quan trọng nhất trong lây truyền trong tử cung của HBV. Đây cũng là căn cứ quan trọng của biện pháp điều trị dự phòng thuốc kháng vi rút cho thai phụ có tải lượng HBV DNA cao, làm giảm nhanh tải lượng vi rút xuống dưới ngưỡng bảo vệ của bánh rau, ngăn cản lây truyền HBV sang con. Mặt khác, yếu tố HBeAg(+) và HBV DNA cao trong huyết thanh mẹ quyết định lượng vi rút VGB trong sữa mẹ, noãn và phôi thai, từ đó có thể làm tăng nguy cơ lây truyền HBV sang con. Trong đó tải lượng HBV DNA 10^6 copies/ml có thể được coi là ngưỡng lây truyền HBV từ mẹ sang con.

Nghiên cứu của Zou và cs (2012) cho kết quả khi tải lượng HBV DNA trong huyết thanh mẹ càng cao thì nguy cơ lây truyền HBV sang con càng cao ($p < 0,001$) [11]



Hình 1.5 Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con theo mức tải lượng HBV DNA của thai phụ trước sinh (Zou và cs, 2012) [11]

Một nghiên cứu tại Trung Quốc về tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ từ 1- 7 tuổi, được sinh ra từ các thai phụ HBsAg(+) cho kết quả tỷ lệ lây nhiễm HBV sang con từ các bà mẹ có tải lượng HBV DNA $>10^6$ copies/ml là 10,3%, trong khi tỷ lệ lây nhiễm HBV sang con chung chỉ là 2,4% [42].

Nghiên cứu của Zhang và cs (2016) cho kết quả tỷ lệ thoát vắc xin chung là 4,4%, trong đó tất cả các trường hợp này đều sinh ra từ các bà mẹ có HBV DNA $>10^6$ copies/ml [12].

Hiện nay các hướng dẫn mới nhất về phòng lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con của các Hiệp hội uy tín hàng đầu về gan mật trên thế giới như Hiệp hội nghiên cứu về bệnh gan Châu Âu (EASL) năm 2017 và Hiệp hội

ngiên cứu về bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2018 đều thống nhất quan điểm rằng nguy cơ lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con tăng cao khi mức tải lượng HBV DNA trong máu thai phụ $\geq 10^6$ copies/ml (>200.000 IU/mL) và khi đó cần thiết phải áp dụng các biện pháp phòng bệnh tích cực hơn [43],[32].

1.3.2.3 Phương pháp sinh con: sinh thường, sinh mổ

Một nghiên cứu hồi cứu tại Trung Quốc của Guo và cs (2010) tiến hành khảo sát trên 158 thai phụ HBsAg(+) cho thấy: tỷ lệ mổ lấy thai khá cao là 82,3% và trong số đó có 28,5% nhằm mục đích phòng ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con [29]. Như vậy vẫn còn quan niệm cho rằng việc mổ lấy thai sẽ hạn chế nguy cơ lây nhiễm HBV cho con. Tuy nhiên nghiên cứu gần đây của Hu và cs (2013) cho kết quả là không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm HBV ở hai nhóm trẻ có mẹ mổ đẻ chủ động và có mẹ sinh thường [42]. Chính vậy không có khuyến cáo chung về việc sinh thường hay sinh mổ với mục đích phòng lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con.

1.3.2.4 Nuôi con bằng sữa mẹ và nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con

Sữa mẹ là nguồn dinh dưỡng tốt nhất cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ mà không một nguồn dinh dưỡng nào khác có thể thay thế được. Theo khuyến cáo toàn cầu của WHO và Quỹ Nhi đồng Liên Hiệp Quốc (UNICEF) các bà mẹ nên cho con bú hoàn toàn trong vòng 6 tháng đầu sau sinh và duy trì đến khi trẻ được 2 tuổi hoặc hơn và cho con bú không chống chỉ định khi bà mẹ nhiễm vi rút viêm gan B [44].

Tuy vậy trong thực hành cho con bú tỷ lệ các bà mẹ nhiễm vi rút VGB nuôi con bằng sữa mẹ không cao, thấp hơn nhóm không nhiễm HBV (39,2% so với 47,6%, $p < 0,001$, OR = 0,726, 95% CI: 0,689 - 0,765) theo kết quả nghiên cứu của Leung và cs (2012) [45]. Vì vậy những nghiên cứu về mối liên quan giữa lây truyền vi rút VGB và sữa mẹ vẫn tiếp tục được tiến hành để

cung cấp thêm các bằng chứng khoa học từ đó đưa ra những khuyến cáo phù hợp, có sức thuyết phục sâu, rộng hơn.

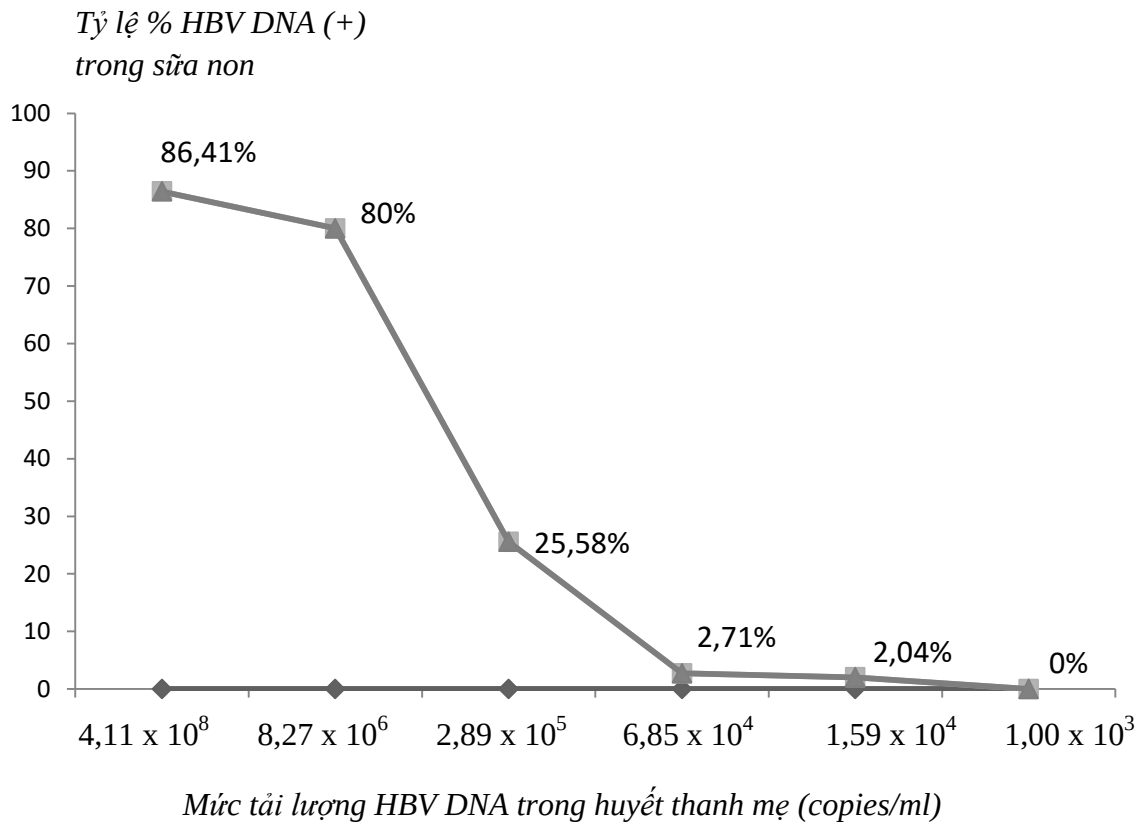
Các bằng chứng về sự có mặt của vi rút VGB ở trong sữa mẹ đã được thể hiện qua nhiều nghiên cứu, là căn cứ khoa học của lây truyền vi rút VGB qua sữa mẹ.

+ Sự có mặt của vi rút viêm gan B trong sữa mẹ

Các dấu ấn của vi rút VGB được phát hiện nhiều nhất qua sữa mẹ bao gồm HBsAg, HBeAg và anti HBc; các marker còn lại là anti-HBs và anti HBe ít có khả năng qua sữa mẹ hơn. Tỷ lệ phát hiện vi rút VGB trong sữa mẹ qua nghiên cứu của Lee (1978) và Yang (1994) lần lượt là 71% và 42,6% [37],[46].

Bên cạnh đó, các nhà khoa học cũng nhận thấy có sự tương quan giữa tỷ lệ phát hiện các marker vi rút VGB trong sữa mẹ với tình trạng HBeAg của bà mẹ. Theo các nghiên cứu của Mali (2006) và He (2011) tỷ lệ phát hiện HBV trong sữa mẹ ở các bà mẹ có HBeAg(+) lần lượt là 49,45% và 76,92% cao hơn ở các bà mẹ có HBeAg(-) với tỷ lệ là 13,16% và 5,75% ($p < 0,05$) [47],[48].

Ngoài ra nghiên cứu của Huang và cs (2011) cho kết quả tỷ lệ phát hiện vi rút VGB trong sữa non tỷ lệ thuận với nồng độ HBV DNA trong huyết thanh của bà mẹ [49].



Hình 1.6 Tỷ lệ phát hiện virus VGB trong sữa non theo mức tải lượng HBV DNA trong huyết thanh mẹ (Huang và cs, 2011) [49]

+ Liên quan bú mẹ và lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con

Những nghiên cứu từ rất sớm về vấn đề này của tác giả Beasley (1975) và De Martino (1985) đều cho kết quả tỷ lệ nhiễm HBV không khác biệt giữa hai nhóm trẻ bú mẹ và không bú mẹ [50],[51].

Kết quả nghiên cứu phân tích gộp của nhóm tác giả Shi và cs (2011) đã đưa ra các bằng chứng khoa học có độ tin cậy cao về ảnh hưởng của bú mẹ đến lây truyền HBV từ mẹ sang con. Nghiên cứu này dựa trên nguồn cơ sở dữ liệu của thư viện Cochrane, Medline, Embase, cơ sở dữ liệu y học sinh học Trung Quốc và thư viện điện tử khoa học quốc gia Trung Quốc. Các phân tích được tiến hành trên 8 nghiên cứu tiến cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng. Đối tượng nghiên cứu là các trẻ được sinh ra từ các bà mẹ nhiễm vi rút VGB, 6 - 12 tháng tuổi, được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIG sau sinh. Kết quả

nghiên cứu cho thấy bú mẹ không làm tăng thêm nguy cơ lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con, ngay cả những trẻ được nuôi bằng sữa mẹ có nhiễm vi rút VGB. Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy bú mẹ không ảnh hưởng tới đáp ứng kháng thể phòng VGB ở con [52]. Các nghiên cứu tiếp theo của các tác giả Chen (2013), Zhou (2013), Zhang (2014), Ferrer (2015) cũng cho kết quả tương tự [53],[54],[55],[56].

Bảng 1.3 Phân tích gộp (meta-analysis) nguy cơ lây nhiễm HBV ở trẻ bú mẹ
(Shi và cs, 2011) [52]

Tác giả/năm	Tỷ lệ trẻ nhiễm HBV		OR (95% CI)
	Nhóm trẻ bú mẹ (n/N)	Nhóm trẻ không bú mẹ (n/N)	
Wang (2003)	0/33	4/135	0,44 (0,02 – 8,30)
Mou (2005)	5/55	3/36	1,10 (0,25 – 4,92)
Chen (2006)	9/122	4/48	0,88 (0,26 – 2,99)
Zeng (2006)	4/70	4/45	0,62 (0,15 – 2,62)
Wang (2007)	2/64	5/101	0,62 (0,12 – 3,29)
Sun (2010)	0/37	0/32	-
Liu (2010)	3/61	4/68	0,83 (0,18 – 3,85)
Liu and Liu (2010)	8/195	9/241	1,10 (0,42 – 2,91)
Tổng	31/637	33/706	0,86 (0,51 – 1,45)

Theo đó các khuyến cáo hiện tại về nuôi con bằng sữa mẹ đều khuyến khích các bà mẹ nhiễm vi rút VGB nên duy trì cho con bú nếu trẻ đã được

tiêm phòng vắc xin VGB và/hoặc HBIG và bà mẹ không có tình trạng tổn thương chảy máu, nứt núm vú.

Một số yếu tố khác liên quan đến lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con bao gồm: Các can thiệp điều trị trước sinh cho thai phụ và các can thiệp cho con sau sinh được trình bày chi tiết trong phần các biện pháp ngăn ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con dưới đây.

1.4 Các biện pháp ngăn ngừa lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

Đối với các quốc gia có tỷ lệ lưu hành cao của vi rút VGB như ở Việt Nam mục tiêu phòng bệnh hàng đầu là ngăn chặn đường lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con. Trong đó tiêm vắc xin VGB và HBIG cho các trẻ sinh ra từ các bà mẹ nhiễm vi rút VGB là hai biện pháp phòng bệnh an toàn, hiệu quả và được áp dụng phổ biến ở nước ta cũng như nhiều quốc gia khác trên thế giới.

1.4.1 Miễn dịch chủ động cho con

Tiêm vắc xin viêm gan B là cách tốt nhất để phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con, ngoài ra còn giúp trẻ sơ sinh sớm được bảo vệ phòng lây truyền viêm gan B từ các thành viên khác trong gia đình, người chăm sóc trẻ hoặc từ những trẻ khác qua tiếp xúc trực tiếp với vết xước, chảy máu.

Theo Tổ chức Y tế thế giới việc sử dụng rộng rãi vắc xin viêm gan B ở trẻ sơ sinh đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mới mắc VGB mạn tính trong cộng đồng, tỷ lệ trẻ dưới 5 tuổi bị nhiễm HBV mạn tính đã giảm từ 4,7% (giai đoạn từ năm 1980 đến 2000) xuống còn 1,3% (trong năm 2015) [1]. Tiêm vắc xin VGB cho trẻ làm giảm rõ rệt nguy cơ lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con (RR = 0,28, 95% CI: 0,20 – 0,40), theo nghiên cứu phân tích gộp của Lee và cs (2006) [57].

Tại Việt Nam, vắc xin viêm gan B được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng từ năm 2003 đã chứng tỏ hiệu quả rõ rệt giảm tỷ lệ nhiễm HBV trong cộng đồng: tỷ lệ lưu hành HBsAg ở trẻ em vào những năm 1990 rất cao khoảng 19,5%, nhưng từ năm 2000 - 2008, tỷ lệ lưu hành HBsAg ở trẻ em chỉ là 2,7% [6]; năm 2011 tỷ lệ này chỉ còn 1,02%, theo nghiên cứu của Huỳnh Minh Hoàn và cs [58].

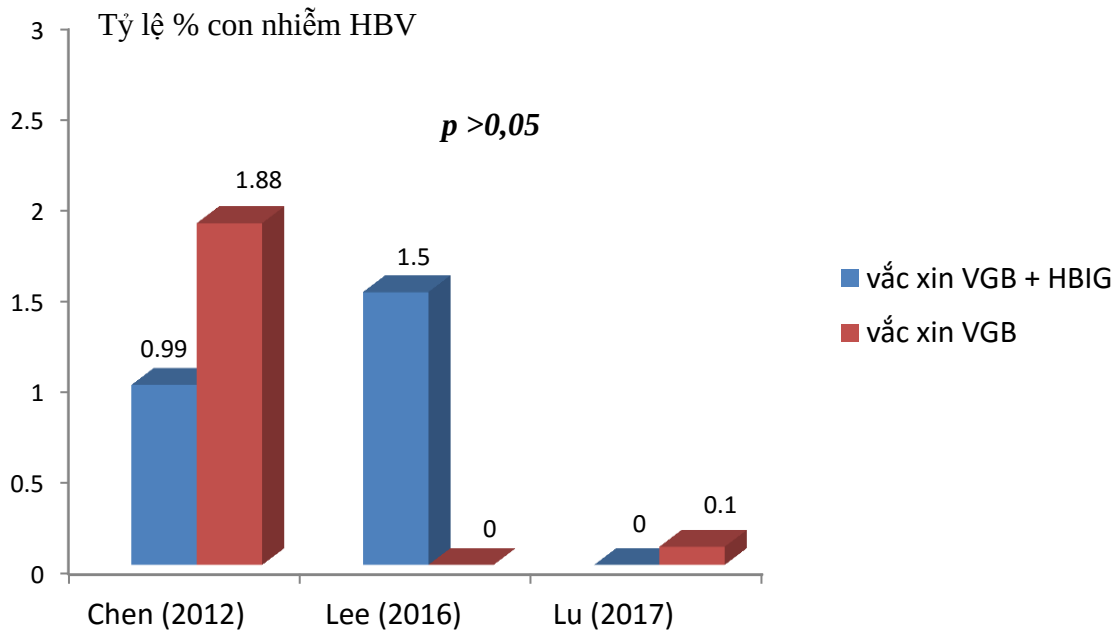
1.4.2 Miễn dịch thụ động cho con

Globulin miễn dịch kháng viêm gan B (HBIG) là dung dịch được điều chế từ huyết tương của những người có hiệu giá kháng thể cao đối với kháng nguyên bề mặt của vi rút viêm gan B (kháng HBs) mà trong huyết tương của họ không có kháng nguyên bề mặt vi rút viêm gan B (HBsAg). HBIG phải tiêm càng sớm càng tốt sau khi phơi nhiễm, tốt nhất là trong vòng 24 giờ, liều HBIG thứ 2 được tiêm sau đó 1 tháng, dùng ở thời điểm >7 ngày sau phơi nhiễm hầu như hiệu lực bảo vệ thấp.

Phối hợp giữa vắc xin viêm gan B với HBIG làm tăng hiệu quả phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con. Điều này được chứng minh qua nghiên cứu phân tích gộp của Lee và cs (2006) [57]:

- + So sánh với tiêm vắc xin VGB đơn độc, phối hợp HBIG và vắc xin VGB làm giảm tỷ lệ nhiễm HBV ở con (RR = 0,54, 95%CI: 0,41 – 0,73)
- + So sánh với nhóm không can thiệp, phối hợp HBIG và vắc xin VGB làm giảm tỷ lệ nhiễm HBV ở con (RR = 0,08, 95%CI: 0,03 – 0,17)
- + So sánh với nhóm không can thiệp, HBIG đơn độc làm giảm tỷ lệ nhiễm HBV ở con (RR = 0,50, 95%CI: 0,41 – 0,6)

Tuy nhiên hiệu quả phòng bệnh thể hiện rõ rệt ở nhóm bà mẹ HBsAg(+)/HBeAg(+). Ở các bà mẹ HBsAg(+)/HBeAg(-), các nghiên cứu đều cho thấy phối hợp tiêm HBIG cho con không có hiệu quả tăng thêm hiệu lực phòng lây nhiễm HBV hơn chỉ tiêm phòng đủ mũi vắc xin viêm gan B.



Hình 1.7 Tỷ lệ lây nhiễm HBV từ bà mẹ HBsAg(+)/HBeAg(-) sang con ở hai nhóm trẻ chỉ được tiêm vắc xin VGB và phối hợp vắc xin VGB/HBIG qua các nghiên cứu [59],[60],[61]

1.4.3 Miễn dịch thụ động trước sinh cho mẹ

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy tiêm truyền HBIG trong những tháng cuối thời kỳ mang thai cho các thai phụ HBsAg(+) có tác dụng ngăn chặn sự lây truyền HBV sang con, đặc biệt hiệu quả rõ trên các thai phụ có HBeAg(+). Nghiên cứu phân tích gộp của Shi và cs (2010) dựa trên các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện từ năm 1990 đến 2008, đối tượng là các thai phụ nhiễm HBV được tiêm bắp 100 - 400 IU HBIG, 3 mũi tiêm cách nhau 1 tháng, trong 3 tháng cuối thời kỳ mang thai và nhóm chứng. Kết quả phân tích cho thấy việc can thiệp HBIG cho thai phụ vào các tháng cuối của thai kỳ có hiệu quả trong việc hạn chế lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con hơn là chỉ áp dụng các biện pháp phòng VGB sau sinh với OR = 0,33, 95% CI (0,21 - 0,51), $p < 0,01$. Trong khi đó ở

nhóm thai phụ HBeAg (-) hiệu quả chưa được khẳng định với OR = 0,34, 95% CI (0,05 - 2,18), $p > 0,05$ [62].

Tuy nhiên, kết quả một phân tích gộp khác từ 29 nghiên cứu can thiệp điều trị HBIG trước sinh cho thai phụ HBsAg(+) của Eke và cs cho thấy chưa có đủ bằng chứng tin cậy để kết luận về hiệu quả của HBIG dùng liều nhỏ trước sinh cho các thai phụ giúp giảm tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con [63].

Cho đến nay, trên thế giới chưa có khuyến cáo và hướng dẫn chính thức về việc dùng HBIG trước sinh cho thai phụ giúp giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con. Tại Việt Nam cũng chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này.

1.4.4 Điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con

1.4.4.1 Căn cứ khoa học

+ Hiện tượng “thoát vắc xin” của vi rút VGB

Như đã trình bày ở trên, tải lượng HBV DNA của thai phụ ở mức cao là một trong những yếu tố chính, quan trọng làm tăng lây truyền HBV từ mẹ sang con [11],[12],[42],[43],[32]. Điều này lý giải cho thực tế vẫn còn khoảng 10 - 20% trẻ sinh ra từ các bà mẹ HBsAg(+)/HBeAg(+) vẫn bị nhiễm HBV mặc dù đã được tiêm phòng đủ các mũi vắc xin viêm gan B sau sinh [1],[10],[59]. Đây chính là “lỗ hổng” lớn ảnh hưởng đến hiệu quả phòng bệnh bằng tiêm chủng tất cả trẻ em trong toàn quốc. Vì vậy các nghiên cứu can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút cho thai phụ có tải lượng HBV DNA cao đã được tiến hành với mục đích làm giảm nhanh tải lượng vi rút xuống dưới ngưỡng bảo vệ của hàng rào rau thai qua đó ngăn cản lây truyền HBV từ mẹ sang con. Những nghiên cứu ban đầu về lĩnh vực này dựa trên thành tựu của biện pháp phòng lây nhiễm HIV từ mẹ sang con nhờ điều trị thuốc kháng vi rút (lamivudine, zidovudin, nevirapin) trong thai kỳ. Nghiên cứu đầu tiên tại Hà Lan (2003) được tiến hành trên 8 thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA $\geq 1,2 \times 10^9$ geq/ml ($\approx 10^9$ copies/ml) được điều trị bằng

lamivudine 150mg/ngày trong tháng cuối của thời kỳ mang thai, con của các thai phụ này đều được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIG trong vòng 24 giờ đầu sau sinh. Kết quả tỷ lệ nhiễm HBV ở con tại thời điểm 12 tháng tuổi ở nhóm có mẹ điều trị lamivudine là 12,5% thấp hơn nhiều so với nhóm trẻ có mẹ không điều trị là 28%. Mặc dù tiến hành nghiên cứu trên cỡ mẫu nhỏ nhưng kết quả này bước đầu cho thấy hiệu quả của lamivudine trong phòng lây truyền dọc HBV từ mẹ sang con, từ đó tạo tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về lĩnh vực này [64].

+ Các đồng thuận quốc tế trong điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con

Trong thời gian đầu khi tiến hành điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con các nghiên cứu còn chưa có sự thống nhất về chỉ định điều trị, thời điểm bắt đầu điều trị, thời điểm dừng điều trị và loại thuốc điều trị:

- *Chỉ định điều trị:* Thời gian đầu, một số tác giả trên thế giới lấy tải lượng HBV DNA 10^8 copies/ml làm mốc chỉ định điều trị [65],[66]; tuy nhiên xu hướng đang giảm dần xuống 10^7 copies/ml [67],[68] và gần đây các tác giả đều thống nhất mốc chỉ định điều trị là 10^6 copies/ml [69],[70],[71].

- *Thời điểm bắt đầu điều trị:* Đa số các nghiên cứu trước đây chỉ định điều trị từ tuần thai 32 để đảm bảo tuyệt đối an toàn cho thai nhi [65]. Tuy nhiên nhiều ý kiến cho rằng khởi đầu điều trị từ tuần thai 32 là muộn vì giai đoạn sinh tổ chức của bào thai chấm dứt từ tuần thai 20. Mặt khác, khi chỉ định muộn thì thời gian điều trị ngắn hơn, mức tải lượng vi rút của thai phụ cao hơn nên hiệu quả điều trị có xu hướng thấp hơn. Vì vậy hầu hết các nghiên cứu hiện nay đều thống nhất bắt đầu điều trị từ tuần thai 28, sớm nhất là tuần thai 24 [43],[68],[69],[72].

- *Thời điểm dừng điều trị:* Nhiều quan điểm cho rằng nên tiếp tục điều trị sau sinh 1- 3 tháng để phòng hiện tượng bùng phát VGB sau sinh, vì trong thời kỳ mang thai do hiện tượng dung nạp miễn dịch nên mức ALT của thai phụ có thể không tăng nên khó phát hiện tình trạng viêm gan [66],[67]. Tuy nhiên, không ít quan điểm cho rằng nên kết thúc điều trị ngay sau đẻ và cần theo dõi sát nếu bà mẹ cho con bú vì vấn đề bài tiết thuốc kháng vi rút qua sữa mẹ và ảnh hưởng đến trẻ vẫn cần được tiếp tục nghiên cứu [69],[71],[72].

- *Loại thuốc điều trị:* lựa chọn loại thuốc kháng vi rút để điều trị cho thai phụ VGB cần căn cứ vào một số yếu tố chính sau: phân độ an toàn của FDA, hiệu lực ức chế vi rút VGB, hàng rào kháng thuốc và tiên lượng khả năng điều trị kéo dài sau sinh.

Bảng 1.4 Hiệu lực, hàng rào kháng thuốc và phân độ an toàn cho phụ nữ mang thai của các thuốc NAs [34],[43],[32].

Thuốc kháng vi rút	Năm phê duyệt điều trị VGB	Hiệu lực ức chế vi rút VGB	Rào cản kháng thuốc	Phân độ an toàn cho phụ nữ mang thai theo FDA
Tenofovir alafenamide (TAF)	2016	Cao	Cao	Chưa có dữ liệu
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	2008	Cao	Cao	B
Telbivudine (TBV)	2006	Cao	Thấp	B
Entecavir (ETV)	2005	Cao	Cao	C
Adefovir dipivoxil (ADV)	2002	Thấp	Trung bình	C
Lamivudine (LAM)	1998	Trung bình cao	Thấp	C

Phân loại B theo FDA: các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có nguy cơ cho thai nhi, các nghiên cứu trên phụ nữ mang thai chưa được xác định. Phân loại C theo FDA: các nghiên cứu trên động vật cho thấy có nguy cơ cho thai nhi, sự an toàn cho phụ nữ mang thai chưa được xác định, thuốc không nên được sử dụng trừ khi lợi ích đem lại lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Hiện nay, 3 loại thuốc kháng vi rút được chấp thuận điều trị trong thai kỳ phòng lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con là lamivudine, telbivudine và tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Một số điểm chính về ưu nhược điểm của từng loại thuốc được trình bày dưới đây:

Lamivudine là thuốc dòng nucleosid đầu tiên được chấp thuận trong điều trị VGB mạn tính ở phụ nữ mang thai, thuốc được xếp vào phân loại C theo FDA, mặc dù vậy thuốc vẫn được lựa chọn điều trị phổ biến vì tính an toàn cho bà mẹ và trẻ đã được khẳng định qua thời gian dài. Theo dữ liệu nghiên cứu của APR (The Antiretroviral Pregnancy Registry) trên hơn 11.000 thai phụ nhiễm HIV có điều trị thuốc lamivudine trong thai kỳ cho thấy tỷ lệ con bị dị tật bẩm sinh không khác biệt so với tỷ lệ chung là 2,7% theo thông báo của CDC (Centers for Disease Control and Prevention) [73]. Tuy nhiên nhược điểm chính của thuốc là có hiệu lực ức chế vi rút không cao, tỷ lệ kháng thuốc cao, từ 14% - 32% sau 1 năm điều trị lên đến 60% - 70% sau 5 năm điều trị [43],[70],[74],[75]. Vì vậy hiện nay lamivudine vẫn được khuyến cáo có thể dùng cho phụ nữ mang thai nhưng không thuận lợi cho các thai phụ cần điều trị bệnh liên tục sau sinh khi có chỉ định [6],[32],[71].

Bên cạnh đó, telbivudine cũng được một số tác giả lựa chọn điều trị vì có khả năng ức chế vi rút mạnh hơn lamivudine, mức độ tính cho phụ nữ mang thai là B theo FDA và cũng chứng tỏ hiệu quả ngăn lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con. Tuy nhiên rào cản kháng thuốc thấp tương tự

lamivudine nên không thuận lợi cho điều trị kéo dài, ít được lựa chọn trong điều trị cho thai phụ VGB và hiện nay thuốc chưa được phổ biến ở Việt Nam [15],[43],[76].

Trong khi đó TDF là thuốc có hiệu lực ức chế HBV cao, nguy cơ kháng thuốc ít, tỷ lệ đáp ứng điều trị sau 5 năm đạt 97% và chưa có thông báo về kháng thuốc sau 5 năm điều trị liên tục, rất thuận lợi cho thai phụ cần điều trị bệnh kéo dài sau sinh [43],[32],[69]. Hơn nữa thuốc được xếp vào phân loại B theo FDA. Các kết quả nghiên cứu về ảnh hưởng của TDF điều trị trong thai kỳ đều cho thấy TDF chứng tỏ sự an toàn cho bà mẹ và trẻ sơ sinh, tỷ lệ dị tật bẩm sinh của nhóm trẻ có mẹ điều trị TDF là 5% (94/1883), không khác biệt với nhóm trẻ có mẹ không điều trị TDF là 4,8% (812/17067), $p > 0,05$ [77],[78].

Với các lý do trên, TDF là thuốc được khuyến cáo ưu tiên số 1 trong điều trị phòng lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con [43],[32],[69].

- Hướng dẫn điều trị thuốc kháng vi rút trong thai kỳ phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con

Hiện nay, trên thế giới điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con đã được áp dụng phổ biến hơn. Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu trước đó và để đảm bảo sự thống nhất trong điều trị, các tổ chức uy tín về gan mật trên thế giới như AASLD, EASL đã ban hành hướng dẫn điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con [32],[43].

Tại Việt Nam, nghiên cứu tiên phong trong lĩnh vực này thuộc nghiên cứu cấp Nhà nước theo nghị định thư với Cộng hòa Pháp từ 2011 đến 2013 được thực hiện bởi tác giả Nguyễn Văn Bàng và cs trên 82 đối tượng thai phụ mang vi rút viêm gan B mạn tính có tải lượng HBV DNA cao $>10^7$ copies/ml, được can thiệp điều trị ngẫu nhiên một trong hai loại thuốc kháng vi rút lamivudine và TDF từ tuần thai 32. Kết quả điều trị cho thấy cả lamivudine và

TDF đều chứng tỏ hiệu quả và an toàn trong điều trị phòng lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con [18]. Trên cơ sở đó, năm 2014 Bộ Y tế Việt Nam đã ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút B” trong đó nội dung phòng lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con bằng điều trị thuốc kháng vi rút trong thai kỳ cũng được nêu rõ [19].

Bảng 1.5 Các hướng dẫn điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con [19],[32],[43].

Cơ quan Hiệp hội	Năm ban hành	Ngưỡng điều trị HBV DNA thai phụ (copies/ml)	Loại thuốc	Khởi điểm điều trị	Kết thúc điều trị
Bộ Y tế Việt Nam	2014	10^6	TDF LAM	từ 3 tháng cuối của thai kỳ	3 tháng sau sinh
AASLD	2018	10^6	TDF* LAM telbivudine	tuần thai 28 - 32	3 tháng sau sinh
EASL	2017	10^6	TDF	tuần thai 24 - 28	12 tuần sau sinh

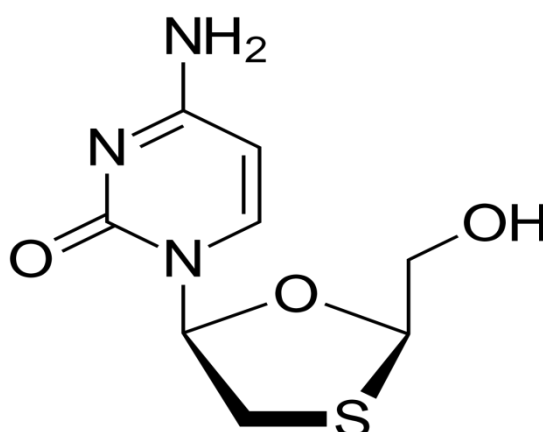
Trên cơ sở đó, nghiên cứu của chúng tôi tiến hành can thiệp điều trị một trong hai loại thuốc kháng vi rút LAM, TDF cho thai phụ nhiễm vi rút VGB mạn tính có tải lượng vi rút HBV DNA máu cao $>10^6$ copies/ml từ tuần thai 28, nhằm ngăn chặn lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con theo Hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2014.

1.4.4.2 Một số đặc điểm dược lý học LAM và TDF

+ **LAM:** Lamivudine là một thuốc tổng hợp kháng retrovi rút, ức chế men sao chép ngược nucleotide.

Cấu trúc hóa học: Công thức phân tử: $C_8H_{11}N_3O_3S$

Công thức hóa học:



Tên hóa học: (2R-Cis) 4-Amino-1- [2 - (hydroxymetyl) -1,3-oxathiolan-5-yl] -2 (1H) – pyrimidinone

Lamivudine được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Phần lớn liều lamivudine được loại bỏ không đổi trong nước tiểu. Lamivudine đi qua nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ.

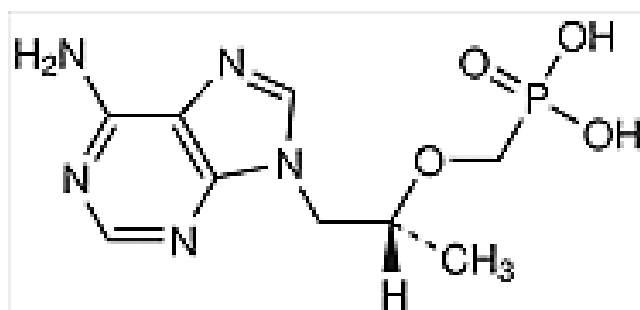
Tác dụng không mong muốn: Đau bụng, tiêu chảy, mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, nôn mửa. Tăng creatine, tăng men gan... Tác dụng phụ hiếm gặp: nhiễm toan acid lactic, thiếu máu, rụng tóc và phản ứng quá mẫn với thuốc như: phù mạch, mê đay, phản ứng phản vệ...

Chỉ định trong điều trị HIV và viêm gan B mạn tính. Liều thông thường ở người lớn là 1 viên 100mg/1lần/ngày. Ở trẻ em trên 3 tháng tuổi và có trọng lượng cơ thể ≥ 14 kg liều là 3mg/kg/1lần/ngày [79].

+ **TDF:** Tenofovir disoproxil fumarate là một thuốc tổng hợp kháng retrovirus, ức chế men sao chép ngược nucleotide.

Cấu trúc hóa học: Công thức phân tử: $C_9H_{14}N_5O_4P.H_2O$

Công thức hóa học:



Tên hóa học: Bis(1-methyl-ethyl)ester-(R)-5-[[2-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]-2,4,6,8-tetraoxa-5-phosphanonedioic acid 5-oxide (E)-2-butenedioate.

Thuốc được hấp thu nhanh sau khi uống và được thải trừ chủ yếu bởi thận. Thuốc phân bố vào mô âm đạo, dịch cổ tử cung, nước bọt, sữa mẹ ở nồng độ rất thấp và qua được nhau thai.

Tác dụng không mong muốn: Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn và nôn, chóng mặt, mệt mỏi và đau đầu. Ít gặp: phát ban, nhiễm toan acid lactic. Sử dụng tenofovir có liên quan đến độc tính thận bao gồm hội chứng Fanconi, viêm thận kẽ và suy thận cấp. TDF có thể liên quan đến giảm mật độ xương, thận trọng dùng TDF cho bệnh nhân có tiền sử gãy xương hoặc những người có nguy cơ loãng xương.

Chỉ định trong điều trị HIV và viêm gan B mạn tính. Liều thông thường ở người lớn và trẻ >35 kg là 1 viên 300mg/ngày. Ở trẻ ≥ 2 tuổi liều là 8mg/kg/1 lần/ngày. Ở bệnh nhân suy thận cần được điều chỉnh khoảng thời gian dùng thuốc theo độ thanh thải creatinin (ml/phút) [79].

1.4.4.3 Hiệu quả điều trị LAM, TDF phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con + Đối với LAM

Hiệu quả ngăn ngừa lây truyền dọc HBV từ mẹ sang con ở các thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng vi rút máu cao của lamivudine thực sự được khẳng định sau khi Xu và cs công bố kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng tại Trung Quốc (2009). Trong đó nhóm can thiệp gồm 89 thai phụ HBsAg (+) có tải lượng vi rút máu cao >1.000 MEq/mL ($1 \text{ Meq} = 10^6$ copies/ml) được điều trị lamivudine 100mg/ngày liên tục từ tuần thai 32 ± 2 tuần đến sau sinh 4 tuần, nhóm chứng gồm 61 thai phụ điều trị placebo. Các con sinh ra được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIG và được theo dõi đến 52 tuần tuổi. Kết quả phân tích được tiến hành trên 56 con ở nhóm điều trị và 59 con ở nhóm chứng cho thấy: tỷ lệ trẻ mang HBsAg và HBV DNA ở nhóm điều trị lamivudine lần lượt là 18% và 20% thấp hơn nhiều so với nhóm chứng có tỷ lệ tương ứng là 39% và 46%, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ngoài ra tác dụng phụ ghi nhận được là rất ít và không xảy ra các biến cố nghiêm trọng với bà mẹ và con [14].

Ngày càng có nhiều nghiên cứu khẳng định hiệu quả ngăn lây truyền HBV sang con ở các bà mẹ có tải lượng HBV máu cao của thuốc kháng vi rút lamivudine. Tác giả Han và cs (2011) đã tiến hành phân tích tổng hợp từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 1693 thai phụ HBV(+) được điều trị lamivudine từ tuần thai 28 cho thấy lamivudine an toàn, ít tác dụng phụ khi dùng cho thai phụ và có hiệu quả rõ trong ngăn ngừa lây truyền dọc HBV từ mẹ sang con và hiệu quả này chỉ đạt được khi HBV DNA $<10^6$ sau đợt điều trị [80].

Bảng 1.6 Phân tích gộp tác dụng ngăn lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con của lamivudine dùng trong thai kỳ (*Han và cs, 2011*) [80].

Tác giả/năm	Tỷ lệ con nhiễm HBV (n/N)		RR (95% CI)
	Nhóm điều trị lamivudine	Nhóm chứng	
Han (2005)	0/43	5/35	0,07 (0,00 – 1,30)
Li (2006)	1/36	7/44	0,17 (0,02 – 1,35)
Feng (2007)	7/48	16/42	0,38 (0,17 – 0,84)
Guo (2008)	4/70	12/40	0,19 (0,07 – 0,55)
Xu (2009)	10/56	23/59	0,46 (0,24 – 0,87)
Zhang (2010)	1/50	8/50	0,13 (0,02 – 0,96)
Tổng	23/303	71/270	0,33 (0,21 – 0,50)

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng và cs trên các thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA $>10^7$ copies/ml được can thiệp điều trị thuốc lamivudine (n = 33) và tenofovir (n = 49) vào giai đoạn tuần thai 32 và liên tục 4 tuần sau sinh, kết quả cho thấy cả lamivudine và tenofovir đều chứng tỏ sự an toàn và hiệu quả làm giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con với tỷ lệ nhiễm HBV ở con lúc 52 tuần tuổi của nhóm mẹ điều trị lamivudine là 3% và nhóm mẹ điều trị tenofovir là 2% [18]

+ Đối với TDF

Hiệu quả ngăn lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con của TDF đã được thể hiện rõ qua nhiều nghiên cứu:

Nghiên cứu phân tích gộp của Chen và cs (2017) dựa trên kết quả 5 nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng tại Trung Quốc, Nam Mỹ,

Australia và Thổ Nhĩ Kỳ; đối tượng gồm 585 thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA $>7,7$ lg IU/mL, được can thiệp điều trị TDF trong thai kỳ và 595 con sinh ra. Kết quả phân tích cho thấy TDF an toàn và hiệu quả rõ rệt trong giảm lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con, đồng thời các tác dụng phụ ghi nhận được ở thai phụ đều ở mức độ nhẹ, trung bình và không có sự khác biệt về tỷ lệ dị tật bẩm sinh ở con giữa hai nhóm có mẹ điều trị TDF và nhóm chứng với OR = 1,85 (95% CI: 0,42 - 8,18) [17].

Bảng 1.7 Phân tích gộp tác dụng ngăn lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con của TDF dùng trong thai kỳ (*Chen và cs, 2017*) [17]

Tác giả/năm	Tỷ lệ con nhiễm HBV (n/N)		OR (95% CI)
	Nhóm điều trị TDF	Nhóm chứng	
Samadi (2016)	0/24	1/146	1,98 (0,08 – 50,0)
Pan (2016)	0/92	6/88	0,07 (0,00 – 1,24)
Chen (2015)	2/66	6/57	0,27 (0,05 – 1,37)
Greenup (2014)	1/58	2/20	0,16 (0,01 – 1,84)
Celen (2013)	0/211	2/23	0,20 (0,01 – 4,42)
Tổng	3/261	17/334	0,21 (0,07 – 0,61)

Nghiên cứu được công bố mới đây nhất của Jourdain và cs (2018) tiến hành tại Thái Lan bằng phương pháp can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng: nhóm can thiệp gồm 168 thai phụ được điều trị bằng TDF 300 mg/ngày từ tuần thai 28 liên tục đến sau sinh 2 tháng và nhóm chứng gồm 163 thai phụ. Thai phụ ở cả hai nhóm đều có HBeAg (+) và mức tải lượng

HBV DNA trung bình của thai phụ ở nhóm điều trị là $7,6 \pm 1,5$ lg IU/ml, ở nhóm chứng là $7,3 \pm 1,7$ lg IU/ml, trong đó 90% thai phụ ở nhóm điều trị có tải lượng HBV DNA >200.000 IU/ml, ở nhóm chứng tỷ lệ này là 87%. Con sinh ra đều được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIG sau sinh. Lây truyền HBV từ mẹ sang con được xác định căn cứ vào xét nghiệm máu con tại thời điểm 6 tháng tuổi có HBV DNA (+). Kết quả nghiên cứu thu được khác với các nghiên cứu trước đó:

- Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm điều trị TDF là 0%, ở nhóm chứng là 2%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Chính vì vậy các tác giả không đưa ra khuyến cáo điều trị TDF nhằm giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con.
- Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm chứng thấp hơn nhiều, không tương đồng với các báo cáo đã được công bố. Giả thuyết được đưa ra có thể liên quan đến số lượng và thời điểm tiêm vắc xin VGB cho trẻ khác với các nghiên cứu trước: 96% trẻ trong nghiên cứu được tiêm vắc xin VGB mũi 1 trong vòng 4 giờ sau sinh, 4 mũi vắc xin tiếp theo được tiêm lúc 1, 2, 4 và 6 tháng tuổi.
- Đồng thời nghiên cứu cũng ghi nhận TDF không ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất của trẻ tính đến thời điểm 6 tháng tuổi [81].

Bên cạnh đó một số nghiên cứu về ảnh hưởng bất lợi của TDF đối với bà mẹ và trẻ sơ sinh cũng được tiến hành để làm rõ hơn các khía cạnh trong vấn đề điều trị thuốc kháng vi rút trong thai kỳ.

1.4.4.4 Một số nghiên cứu về ảnh hưởng bất lợi của TDF điều trị trong thai kỳ đối với con

Các nghiên cứu gần đây đều tập trung đánh giá ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất và mật độ khoáng xương ở trẻ.

Kết quả nghiên cứu của Viganò và cs (2011) trên các thai phụ nhiễm HIV và con cho thấy việc phơi nhiễm liên tục với TDF từ 3 tháng cuối thời kỳ mang thai không ảnh hưởng tới sự phát triển thể chất, mật độ khoáng xương ở các trẻ sinh ra. Trong đó các thông số thể chất bao gồm cân nặng, chiều dài cơ thể, đường kính vòng đầu được đánh giá ngay sau sinh; đánh giá mật độ xương qua siêu âm được tiến hành tại thời điểm trung bình 23 tháng tuổi. Ngoài ra các chỉ số xét nghiệm về calcium huyết thanh, phosphate huyết thanh và 25-OHD ở cả hai nhóm trẻ đều trong giới hạn bình thường [82].

Nghiên cứu của Siberry (2015) cũng tiến hành trên các thai phụ nhiễm HIV và con, kết quả chỉ số hàm lượng chất khoáng xương ở nhóm trẻ có mẹ điều trị TDF thấp hơn nhóm trẻ có mẹ không điều trị TDF là 12%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$. Trong đó hàm lượng chất khoáng xương được đo bằng phương pháp DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) vào thời điểm 4 - 5 tuần sau sinh. Ngoài ra các chỉ số về cân nặng và chiều dài cơ thể ở cả hai nhóm trẻ trên không có sự khác biệt [83].

Mặt khác, nghiên cứu gần đây nhất của nhóm tác giả Salvadori và cs đã khẳng định không có sự khác biệt về mật độ khoáng xương ở cả bà mẹ và con sinh ra tại thời điểm 12 tháng sau sinh giữa hai nhóm thai phụ nhiễm HBV mạn tính có và không điều trị TDF trong thời kỳ mang thai. Đây là một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng tại Thái Lan, mới được công bố tại Hội nghị CROI (Conference on Retrovi rútés and Opportunistic Infections) ở Boston, Massachusetts, tháng 3/2018 [84].

Tuy các nghiên cứu chưa nhiều nhưng cũng chưa ghi nhận những ảnh hưởng bất lợi đến sự phát triển thể chất và mật độ khoáng xương ở các trẻ sinh ra từ các bà mẹ có điều trị TDF trong thời kỳ mang thai.

1.4.4.5 Vấn đề nuôi con bằng sữa mẹ và sử dụng thuốc kháng vi rút LAM, TDF ở bà mẹ

Mặc dù hai thuốc LAM và TDF được chấp thuận dùng cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai, tuy nhiên một số tác giả đưa ra quan điểm nên ngừng điều trị thuốc kháng vi rút ngay sau đẻ nếu bà mẹ cho con bú vì cả hai thuốc LAM và TDF đều được phân bố vào sữa mẹ và chưa có đủ các minh chứng khoa học về sự an toàn cho trẻ sơ sinh nếu bú sữa mẹ. Chính vì vậy nhiều nghiên cứu khoa học đã được tiến hành để làm rõ hơn vấn đề này.

+ Đối với LAM

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra nồng độ lamivudine trong sữa cao hơn trong huyết thanh mẹ, tuy nhiên lượng thuốc mà trẻ nhận được qua bú sữa mẹ thấp hơn rất nhiều so với liều điều trị nên có thể không gây ảnh hưởng bất lợi đến trẻ. Theo nghiên cứu của Mirochnick và cs (2009) ước tính trung bình lượng lamivudine trẻ nhận qua sữa mẹ là 182 µg/kg/ngày, chỉ bằng 2% liều điều trị, do đó khó có thể gây độc cho trẻ [85]. Các nghiên cứu khác của Shapiro , Gaillard và Ehrhardt cũng cho kết quả tương tự [86],[87],[88].

Tác giả Palombi và cs (2012) tiến hành xét nghiệm mẫu sữa và huyết thanh các bà mẹ nhiễm HIV có điều trị lamivudine trong thai kỳ và liên tục sau sinh 6 tháng tại 4 thời điểm: lúc đẻ, 1, 3, 6 tháng sau sinh. Kết quả thu được trái ngược với các nghiên cứu trước đó, nồng độ trung bình lamivudine trong sữa mẹ chỉ bằng 0,6 lần trong huyết thanh. Bên cạnh đó, tất cả các trẻ sinh ra đều được bú mẹ liên tục đến 6 tháng tuổi, kết quả nghiên cứu cho thấy không thấy có mối liên quan với bất kỳ tác dụng phụ đáng kể nào ở cả bà mẹ và trẻ [89].

+ Đối với TDF

Nghiên cứu thí nghiệm của tác giả Van Rompay trên đối tượng khỉ rhesus macaques cho kết quả: nồng độ đỉnh của tenofovir trong sữa là 0,6 - 0,8 µg/ml, chỉ bằng 2 - 4% so với trong huyết thanh [90].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Benaboud S và cs cho thấy nồng độ trung bình của tenofovir trong sữa mẹ tại các thời điểm 1, 2, 3, 7 ngày sau sinh rất thấp, ước tính lượng thuốc trẻ nhận được qua bú mẹ chỉ bằng 0,03% liều điều trị nên khó có thể gây ra các ảnh hưởng bất lợi cho trẻ bú mẹ [91].

Mới đây nhất, khuyến cáo của AASLD 2018 về vấn đề cho con bú được nêu rõ: nuôi con bằng sữa mẹ không chống chỉ định với các bà mẹ nhiễm vi rút VGB, kể cả các bà mẹ được điều trị thuốc kháng vi rút (LAM, TDF) vì thuốc bài tiết rất ít qua sữa mẹ và không gây các độc tính đáng kể đối với trẻ. Tuy nhiên không có đủ các dữ liệu an toàn dài hạn cho trẻ khi các bà mẹ VGB dùng thuốc kháng vi rút từ trong thời kỳ mang thai và cho con bú và do vậy cần thiết phải tiến hành các nghiên cứu tiếp theo với độ tin cậy cao để làm sáng tỏ hơn nữa vấn đề này [32].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.1.1 Đối tượng nghiên cứu

+ *Tiêu chuẩn chọn*

- Thai phụ nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính có tải lượng HBV DNA máu cao $>10^6$ copies/ml
- Con sinh ra của các sản phụ trên trong thời gian nghiên cứu
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu

+ *Tiêu chuẩn loại trừ*

- Thai phụ đồng nhiễm HIV hoặc viêm gan C
- Thai phụ có các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm bệnh lý gan, thận, máu, nhiễm độc thai nghén, đái tháo đường thai kỳ
- Thai phụ có bất thường các chỉ số xét nghiệm: AST, ALT ≥ 2 lần giới hạn bình thường, creatinin máu $>150 \mu\text{mol/l}$, Haemoglobin $<80 \text{ g/l}$.
- Thai phụ đã từng điều trị các thuốc kháng vi rút trước đó
- Có kết quả siêu âm hoặc khám thai nghi ngờ thai kém phát triển hoặc có bất thường về hình thái (di tật bẩm sinh).

+ *Bảng chứng lây truyền dọc vi rút VGB từ mẹ sang con*

Kết luận cuối cùng về lây truyền dọc vi rút VGB từ mẹ sang con căn cứ vào kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch con tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi, có HBsAg (+) và/hoặc HBV DNA (+). Đồng thời kết quả xét nghiệm khẳng định tình trạng nhiễm mạn tính với HBcAb total (+)/HBcAb IgM (-)

+ Tiêu chuẩn xác định tuổi thai

Tuổi thai được tính kể từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng. Trong trường hợp thai phụ không nhớ thông tin này thì dựa trên kết quả siêu âm để tính tuổi thai. Thai đến tháng thứ 7 là khi tuổi thai đủ 28 tuần (196 ngày).

2.1.2 Thời gian nghiên cứu

Tiến hành nghiên cứu can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút (LAM hoặc TDF) cho thai phụ từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 3 năm 2018.

Theo dõi tình trạng lây nhiễm HBV ở con sinh ra của các thai phụ trên đến tháng 1 năm 2019.

2.1.3 Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Phụ sản Hải Dương và Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương, tỉnh Hải Dương.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

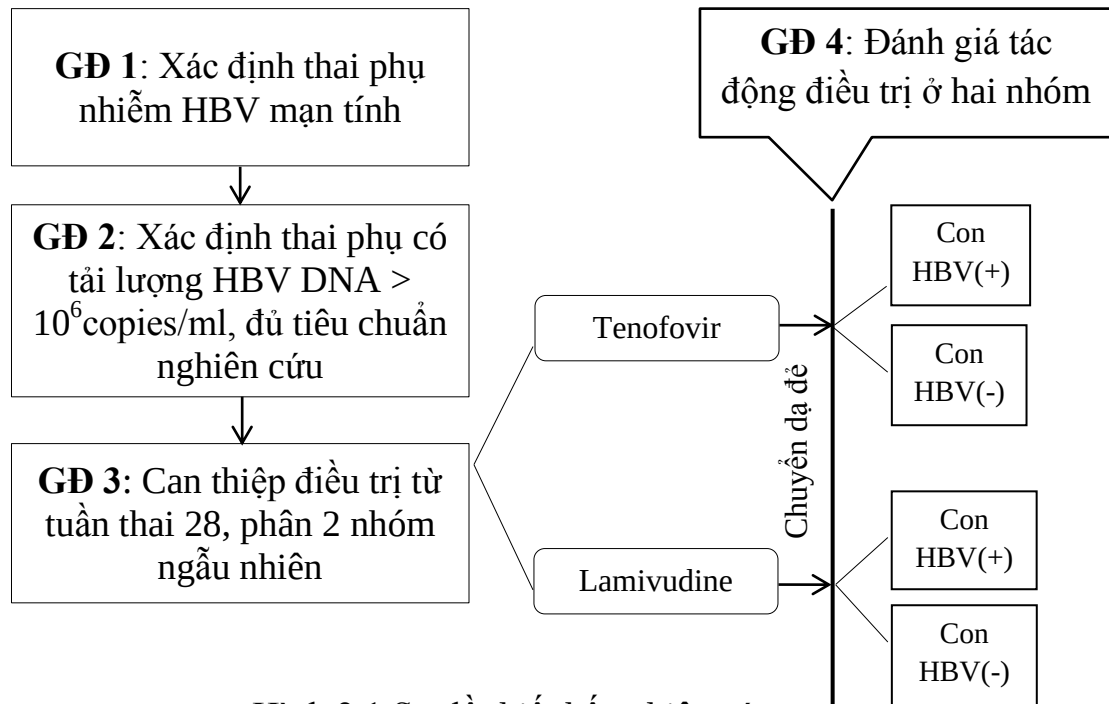
2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

2.2.1.1 Thiết kế nghiên cứu cho mục tiêu 1

• Loại hình nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp bằng cách phân ngẫu nhiên các đối tượng nghiên cứu là các thai phụ thành hai nhóm điều trị thuốc kháng vi rút LAM và TDF. Các thai phụ và con sinh ra thuộc hai nhóm này được theo dõi dọc để so sánh hiệu quả ngăn ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con của LAM (thuốc đã được chấp thuận điều trị cho thai phụ từ trước đó) và TDF (thuốc mới được FDA chấp thuận điều trị cho thai phụ).

Thiết kế nghiên cứu được tóm tắt theo sơ đồ sau:



Hình 2.1 Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

• Cách thức tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên

Bằng phương pháp bốc thăm, chỉ những thai phụ có đủ tiêu chuẩn của đối tượng nghiên cứu mới được tiến hành bốc thăm phiếu. Đối tượng nghiên cứu được bốc thăm sau khi đã được nghiên cứu viên tư vấn chi tiết về các nội dung liên quan đến đợt điều trị (mục đích điều trị, hiệu quả điều trị đã được công bố trước đó, thời gian điều trị, loại thuốc điều trị, tác dụng phụ của thuốc điều trị, liều lượng và thời gian uống thuốc, các vấn đề khác cần lưu ý trong đợt điều trị và khi kết thúc điều trị) và ký vào phiếu tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Chuẩn bị bốc thăm: nhóm nghiên cứu chuẩn bị 39 phiếu ghi tên thuốc lamivudine và 39 phiếu ghi tên thuốc TDF. Mỗi phiếu được để trong một phong bì dán kín và để cùng trong một hộp đựng không theo thứ tự.

Tiến hành bốc thăm: tiến hành cho mỗi đối tượng nghiên cứu (thai phụ) bốc thăm 1 phong bì bất kỳ trong hộp đựng. Tên thuốc có ở trong phong bì bốc thăm được sẽ là loại thuốc can thiệp điều trị cho thai phụ đó trong thời gian nghiên cứu. Cả nghiên cứu viên và đối tượng nghiên cứu đều được biết loại thuốc can thiệp điều trị.

Nghiên cứu viên ghi đầy đủ thông tin của thai phụ, loại thuốc điều trị, ngày bắt đầu điều trị vào hồ sơ nghiên cứu. Mã hồ sơ nghiên cứu gồm 2 phần: phần chữ là viết tắt của loại thuốc điều trị (L: lamivudine 100mg, T: tenofovir disoproxil fumarate 300mg) và phần số là số tự nhiên liên tiếp từ bé đến lớn, bắt đầu từ 1, tương ứng với thứ tự thai phụ được đưa vào nghiên cứu can thiệp. Như vậy những thai phụ được can thiệp điều trị lamivudine sẽ nhận các mã hồ sơ theo thứ tự sau: L1, L2, L3...L39... Những thai phụ được can thiệp điều trị TDF sẽ nhận các mã hồ sơ theo thứ tự sau: T1, T2, T3...T39... Trong quá trình nghiên cứu nếu có 1 trường hợp bỏ cuộc sẽ bổ sung thêm 2 phiếu bốc thăm 2 loại thuốc. Như vậy tổng số phiếu của mỗi loại thuốc như nhau và các mã hồ sơ cũng tăng lên tương ứng theo số lượng phiếu.

● **Nội dung can thiệp**

+ Can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút cho thai phụ:

- Trong nghiên cứu này, chúng tôi can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút cho thai phụ theo nội dung của Quyết định số 5448/QĐ-BYT ngày 30 tháng 12 năm 2014 của Bộ Y tế về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút B [19]:

Chỉ định điều trị: Thai phụ có tải lượng HBV DNA máu cao $>10^6$ copies/ml.

Thời gian điều trị: từ tuần thứ 28 của thai kỳ và tiếp tục duy trì uống thuốc 3 tháng sau sinh phòng tránh vượn bệnh.

Loại thuốc điều trị: các thai phụ được điều trị ngẫu nhiên một trong hai loại thuốc LAM hoặc TDF bằng phương pháp bắt thăm.

Liều lượng điều trị: lamivudin 100mg: uống 1 viên/ngày , tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300mg: uống 1 viên/ngày.

Theo dõi điều trị: theo dõi, kiểm soát sự tuân thủ dùng thuốc của thai phụ; theo dõi và xử lý các tác dụng phụ thường gặp; theo dõi tác dụng không mong muốn qua các xét nghiệm sinh học về chức năng gan (AST, ALT), chức năng thận (ure, creatinin), chức năng sinh tủy qua tổng phân tích tế bào máu vào 3 thời điểm: sau điều trị 1 tháng, lúc sinh, sau sinh 3 tháng để quyết định ngừng điều trị hoặc tiếp tục điều trị; theo dõi sát bà mẹ phát hiện và xử trí kịp thời hiện tượng viêm gan bùng phát trong quá trình điều trị, đặc biệt là giai đoạn trước và sau sinh và khi ngừng điều trị.

+ Tiêm vắc xin VGB và HBIG cho các con sinh ra ở cả hai nhóm nghiên cứu:

Tư vấn: Các thai phụ trong hai nhóm nghiên cứu đều được nhóm nghiên cứu tư vấn, hướng dẫn tiêm phòng vắc xin VGB và HBIG cho con: mục đích tiêm, liệu trình tiêm vắc xin, thời gian tiêm, địa điểm tiêm và các phản ứng sau tiêm theo hướng dẫn của Bộ Y tế [19].

Tập huấn nữ hộ sinh tại phòng đẻ và nhân viên y tế tham gia tiêm vắc xin VGB và HBIG cho trẻ.

Khám lâm sàng cho trẻ trước khi tiêm vắc xin VGB và HBIG.

Khám và theo dõi các phản ứng sau tiêm vắc xin VGB, HBIG ở trẻ.

- Tiêm vắc xin VGB: thời điểm, loại vắc xin: các con sinh ra trong thời gian nghiên cứu ở hai nhóm được tiêm vắc xin VGB 4 mũi theo lịch: 0 - 2 tháng - 3 tháng - 4 tháng tuổi, áp dụng theo Chương trình Tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam được Bộ Y tế phê duyệt từ năm 2010.

Bảng 2.1 Lịch tiêm vắc xin viêm gan B cho trẻ em [92]

STT	Thời điểm tiêm/Tuổi của trẻ	Loại vắc xin
Mũi 1	Trẻ sơ sinh, càng sớm càng tốt trong vòng 24 giờ đầu sau sinh.	Vắc xin VGB đơn giá
Mũi 2	2 tháng	DPT - VGB - Hib mũi 1
Mũi 3	3 tháng	DPT - VGB - Hib mũi 2
Mũi 4	4 tháng	DPT - VGB - Hib mũi 3

- Tiêm HBIG

Thời điểm tiêm: các con sinh ra trong thời gian nghiên cứu được tiêm HBIG 1 mũi càng sớm càng tốt trong vòng 24 giờ đầu sau sinh

Loại HBIG: Immuno-HBs 180IU/ml, lọ 1ml, nhà sản xuất: Kedrion, Ý.

Kỹ thuật tiêm: Tiêm bắp tại vị trí mặt trước đùi của trẻ và không cùng bên với mũi tiêm vắc xin VGB sơ sinh.

Liều lượng: Tiêm 1 lọ 1ml (180IU)/lần x 01 lần tiêm.

● **Chỉ tiêu nghiên cứu**

+ *Chỉ tiêu nghiên cứu chính*

Hiệu quả ngăn lây truyền HBV từ mẹ sang con của hai thuốc LAM và TDF, được đánh giá bằng tỷ lệ nhiễm HBV của con tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (6 - 12 tháng tuổi)

+ *Các chỉ tiêu nghiên cứu phụ*

- Tác dụng ngăn lây truyền HBV máu cuống rốn của hai thuốc LAM và TDF, được xác định bằng tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn con tại thời điểm ngay sau sinh.

- Diễn biến tình trạng nhiễm vi rút VGB ở con thuộc 2 nhóm mẹ điều trị LAM và TDF, được xác định bằng so sánh kết quả xét nghiệm các marker HBsAg,

HBV DNA, anti HBsAg ở con tại các thời điểm ngay sau sinh, 1 tháng tuổi và 6 - 12 tháng tuổi.

- Tác dụng giảm tải lượng HBV DNA máu mẹ của hai thuốc LAM và TDF, được xác định bằng so sánh tải lượng HBV DNA tại thời điểm trước điều trị và tại thời điểm chuyển dạ đẻ.

- Ảnh hưởng của thuốc điều trị tới các chức năng chính của các cơ quan ở bà mẹ (gan, thận, máu), được xác định bằng giá trị các chỉ số AST, ALT, ure, creatinin, haemoglobin tại thời điểm chuyển dạ đẻ và so sánh với thời điểm trước điều trị ở hai nhóm LAM và TDF.

- Các tác dụng phụ khác ở bà mẹ trong quá trình điều trị thuốc LAM và TDF, được xác định bằng các triệu chứng cơ năng bất thường của thai phụ xuất hiện ngay sau khi dùng thuốc và trong những ngày tiếp theo.

2.2.1.2 Thiết kế nghiên cứu cho mục tiêu 2

Nghiên cứu loạt trường hợp (case series) để nhận xét mối liên quan giữa một số yếu tố có khả năng liên quan đến kết cục nhiễm HBV ở con, bằng cách so sánh tần suất xuất hiện các yếu tố đó trong 2 nhóm có và không nhiễm HBV.

Trong đó:

+ *Nhóm biến kết cục (outcomes) gồm:*

- Tỷ lệ nhiễm HBV con tại thời điểm ngay sau sinh, thông qua kết luận tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn.
- Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con chu sinh, thông qua kết luận tình trạng nhiễm HBV mạn tính ở con tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi.

+ *Nhóm biến yếu tố nguy cơ gồm:*

- Tình trạng HBeAg(+) của thai phụ lúc sinh
- Mức tải lượng HBV DNA $>10^4$ copies/ml của thai phụ lúc sinh
- Phương pháp sinh: sinh thường, sinh mổ
- Thời điểm tiêm vắc xin VGB và HBIG >12 giờ sau sinh

- Tình trạng mang HBsAg trong sữa non

2.2.2 Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu can thiệp điều trị 2 loại thuốc LAM và TDF được tính theo công thức tính cỡ mẫu lý thuyết cho nghiên cứu can thiệp sau đây:

$$n_1 = n_2 = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

n_1 : Cỡ mẫu cần cho can thiệp thuốc mới TDF

n_2 : Cỡ mẫu cần cho nhóm chứng điều trị thuốc LAM

P_1 : Hiệu quả giả định ở nhóm can thiệp thuốc mới TDF

P_2 : Hiệu quả giả định ở nhóm chứng điều trị thuốc LAM

α : Mức ý nghĩa thống kê, là xác suất của việc phạm phải sai lầm loại I

β : Là xác suất của việc phạm phải sai lầm loại II

$Z_{1-\alpha/2}$: Giá trị tới hạn tin cậy, ứng với hệ số tin cậy $(1 - \alpha)$, phụ thuộc vào giá trị α được chọn.

$Z_{1-\beta}$: Giá trị tới hạn ứng với độ mạnh nghiên cứu $(1 - \beta)$, phụ thuộc vào giá trị β được chọn.

Trong nghiên cứu này:

Theo số liệu từ các nghiên cứu cùng loại trên thế giới và trong khu vực, hiệu quả giảm tỷ lệ lây nhiễm HBV từ mẹ sang con của LAM được ước tính là 50% (Xu và cs, 2009) [14] và của TDF được ước tính là 80% (Chen và cs, 2017) [17]. Như vậy $P_1 = 0,8$; $P_2 = 0,5$;

$P = (P_1 + P_2)/2 = 0,65$. Với mức ý nghĩa $p = 5\%$, độ mạnh (mẫu lực) là 80% ta có: $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (tương ứng với $\alpha = 0.05$), $Z_{1-\beta} = 0,86$ (tương ứng với $\beta = 0,2$).

Áp dụng vào công thức trên cho kết quả: $n_1 = n_2 = 39$

Như vậy cỡ mẫu lý thuyết tối thiểu cho mỗi nhóm can thiệp điều trị là 39 thai phụ. Do đây là nghiên cứu can thiệp có đặc điểm là loại nghiên cứu dọc, các đối tượng được thu thập liên tục cho đến đủ cỡ mẫu, tức là trong quá trình nghiên cứu, mẫu sẽ dần được hình thành và phải tuân thủ các tiêu chuẩn chọn mẫu ban đầu đã đề ra.

2.2.3 Nội dung nghiên cứu và phương pháp thực hiện

2.2.3.1 Biến số, chỉ số nghiên cứu

Bảng 2.2 Các biến số, chỉ số nghiên cứu

Biến số nghiên cứu	Chỉ số nghiên cứu	Phương pháp thu thập
Độ tuổi thai phụ	Độ tuổi trung bình thai phụ ở 2 nhóm điều trị	Phỏng vấn thai phụ
Địa dư	Phân bố tỷ lệ % theo địa dư ở hai nhóm: thành phố Hải Dương, huyện thuộc tỉnh Hải Dương, tỉnh khác	Phỏng vấn thai phụ
Nghề nghiệp	Phân bố tỷ lệ % theo nghề nghiệp ở hai nhóm: công nhân, nghề tự do, nhân viên văn phòng, nông dân, giáo viên, nhân viên y tế	Phỏng vấn thai phụ
Số lần sinh con tính đến thời điểm nghiên cứu	- Phân bố tỷ lệ % số lần sinh con ở hai nhóm: 1 lần, 2 lần, trên 2 lần - Số lần sinh con trung bình ở hai nhóm	Phỏng vấn thai phụ
Số người bị nhiễm HBV	- Phân bố tỷ lệ % số người bị nhiễm HBV ở hai nhóm: 1 người, ≥ 2 người	Phỏng vấn

trong hộ gia đình	- Phân bố tỷ lệ % người bị nhiễm HBV ở hai nhóm: chồng, con, chồng và con	thai phụ
Tải lượng HBV DNA thai phụ lúc 28 tuần thai	- Trung bình, trung vị tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc 28 tuần thai ở 2 nhóm LAM và TDF (copies/ml) - Trung bình tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc 28 tuần thai ở 2 nhóm LAM và TDF ($\log_{10}$ copies/ml)	Xét nghiệm máu
Thời gian điều trị	Thời gian điều trị trung bình ở hai nhóm LAM và TDF	Thống kê dựa vào bệnh án nghiên cứu
HBeAg thai phụ lúc 28 tuần thai	Đặc điểm HBeAg của thai phụ lúc 28 tuần thai ở hai nhóm LAM và TDF	Xét nghiệm máu
Tải lượng HBV DNA thai phụ lúc sinh (chuyển dạ đẻ)	- Phân bố mức tải lượng HBV DNA lúc sinh (copies/ml) - Phân bố mức tải lượng HBV DNA lúc sinh ở hai nhóm LAM và TDF (copies/ml) - Trung bình tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh ở hai nhóm LAM và TDF ($\log_{10}$ copies/ml) - Giảm tải lượng HBV DNA trước - sau điều trị ở 2 nhóm LAM và TDF ($\log_{10}$ copies/ml)	Xét nghiệm máu
HBeAg thai phụ	Tình trạng HBeAg của thai phụ lúc sinh	Xét nghiệm

lúc sinh (sau điều trị)	con	máu
Chỉ số chức năng gan, thận, máu trước và sau điều trị LAM, TDF	Chỉ số trung bình (min - max) của AST, ALT, ure, creatinin, Hb trước và sau điều trị LAM, TDF	Xét nghiệm máu
Tác dụng phụ ở hai nhóm thai phụ điều trị LAM và TDF	Tần suất xuất hiện các tác dụng phụ cụ thể ở hai nhóm thai phụ điều trị LAM và TDF	Phỏng vấn thai phụ Khám lâm sàng
Tình trạng nuôi con bằng sữa mẹ	Tỷ lệ % trẻ bú mẹ và không bú mẹ	Phỏng vấn thai phụ
Cân nặng con sau sinh	Cân nặng TB con lúc sinh, (min - max) Tỷ lệ % theo mức cân nặng con lúc sinh	Cân trẻ ngay sau sinh
Tuổi thai	Tuổi thai trung bình Tỷ lệ % theo tuổi thai	Phỏng vấn thai phụ
Tiêm vắc xin VGB mũi 1 ở trẻ	- Tỷ lệ % trẻ được tiêm vắc xin VGB mũi 1 - Tỷ lệ % trẻ được tiêm vắc xin VGB sớm <12 giờ sau sinh	- Phỏng vấn thai phụ - Kiểm tra sổ tiêm chủng của trẻ
Tiêm HBIG mũi	- Tỷ lệ % trẻ được tiêm HBIG mũi 1	Phỏng vấn

1 ở trẻ	- Tỷ lệ % trẻ được tiêm HBIG sớm <12 giờ sau sinh	thai phụ - Kiểm tra số tiêm chủng của trẻ
Tình trạng nhiễm vi rút VGB ở con	Tỷ lệ % nhiễm HBV ở hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM, TDF lúc: ngay sau sinh, 1 - 6 - 12 tháng tuổi.	- Xét nghiệm máu cuống rốn, máu tĩnh mạch
Tình trạng đáp ứng kháng thể của con	Tỷ lệ % trẻ có đáp ứng kháng thể và nồng độ anti HBsAg trung bình lúc 1 tháng tuổi	Xét nghiệm máu
Tình trạng nhiễm HBsAg trong sữa mẹ	Tỷ lệ HBsAg(+) trong sữa non và sữa thường	Xét nghiệm mẫu sữa non và sữa thường

2.2.3.2 Quy trình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu bao gồm 3 giai đoạn: (1) chọn mẫu nghiên cứu, (2) can thiệp điều trị, (3) theo dõi tình trạng nhiễm HBV ở con. Quy trình nghiên cứu được cụ thể hóa qua 11 bước, trong đó giai đoạn chọn mẫu nghiên cứu gồm 3 bước đầu tiên của quy trình.

+ **Bước 1.** Xác định tình trạng nhiễm HBV của thai phụ

Sàng lọc HBsAg ngay từ những tháng đầu mang thai. Chọn vào nghiên cứu những thai phụ có HBsAg (+).

+ **Bước 2.** Xác định thai phụ nhiễm HBV mạn tính

Xét nghiệm định tính HBsAg lần 2 sau 6 tháng để khẳng định nhiễm HBV mạn tính. Chọn vào nghiên cứu những thai phụ HBsAg (+)

Với những thai phụ đã biết tình trạng nhiễm HBV mạn tính trước khi mang thai được tiến hành nghiên cứu từ bước 3

+ **Bước 3.** Xác định tải lượng HBV DNA của thai phụ và nguy cơ lây truyền sang con tại thời điểm 28 tuần thai:

- Xét nghiệm đo tải lượng HBV DNA, các chỉ số đánh giá chức năng gan, thận, glucose máu, tổng phân tích tế bào máu, HIV, HCV.
- Tư vấn nguy cơ lây nhiễm HBV từ mẹ sang con dựa trên kết quả xét nghiệm của thai phụ
- Tư vấn các biện pháp cụ thể phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con dựa trên kết quả xét nghiệm của thai phụ (điều trị thuốc kháng vi rút cho thai phụ, tiêm vắc xin VGB và HBIG ở con).
- Khám loại trừ nhiễm độc thai nghén và các bệnh lý gan, thận, máu, nhiễm độc thai nghén, đái tháo đường thai kỳ tại Bệnh viện phụ sản Hải Dương.
- Chọn vào nghiên cứu can thiệp những thai phụ có tải lượng HBV DNA máu cao $>10^6$ copies/ml, không có bệnh lý phối hợp, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

+ **Bước 4.** Can thiệp điều trị kháng vi rút LAM, TDF cho thai phụ từ tuần thai thứ 28

- Tư vấn điều trị
 - Giải thích cơ sở khoa học của điều trị thuốc kháng vi rút
 - Giải thích tác dụng hạ tải lượng HBV DNA máu để giảm nguy cơ lây truyền HBV sang con của thuốc LAM, TDF
 - Giải thích liệu trình điều trị và nguy cơ của hiện tượng kháng thuốc nếu thai phụ không tuân thủ đầy đủ liệu trình
 - Giải thích ưu, nhược điểm và tác dụng không mong muốn của hai loại thuốc điều trị LAM và TDF
 - Cung cấp các thông tin và địa chỉ liên lạc của nhóm nghiên cứu cho thai phụ

- Tiến hành can thiệp điều trị ngẫu nhiên cho thai phụ bằng phương pháp bốc thăm một trong hai loại thuốc kháng vi rút LAM và TDF với những thai phụ tự nguyện tham gia nghiên cứu. Nội dung điều trị theo Hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2014

- Hẹn lịch tái khám sau 1 tháng

+ **Bước 5.** Theo dõi điều trị

- Theo dõi, nhắc nhở việc sử dụng thuốc của thai phụ theo đúng hướng dẫn bằng cách gọi điện thoại cho thai phụ.

- Theo dõi và xử trí các tác dụng phụ xảy ra trong quá trình điều trị thuốc

- Xét nghiệm đánh giá chỉ số chức năng gan, thận, máu sau điều trị 1 tháng và lúc chuyển dạ đẻ

+ **Bước 6.** Đánh giá hiệu quả điều trị lúc chuyển dạ đẻ và tư vấn điều trị theo dõi sau đẻ

- Xét nghiệm máu cho thai phụ: đo tải lượng HBV DNA, các xét nghiệm đánh giá chức năng các cơ quan: gan, thận, máu

- Tư vấn cho thai phụ về khả năng và các triệu chứng vượng bệnh sau sinh, tiếp tục duy trì uống thuốc 3 tháng sau đẻ. Giải thích tư vấn việc tiếp tục theo dõi, giới thiệu chuyên gia/địa chỉ theo dõi tiếp cho bà mẹ

- Tư vấn về các nội dung liên quan nuôi con bằng sữa mẹ với điều trị thuốc kháng vi rút sau đẻ. Thai phụ quyết định việc cho con bú hay không cho con bú sau khi được tư vấn

- Các thai phụ sinh con tại Bệnh viện Phụ sản Hải Dương

+ **Bước 7.** Đánh giá tình trạng con ngày đầu sau đẻ, tư vấn tiêm vắc xin VGB và HBIG cho con

- Con sinh ra được cân nặng, khám lâm sàng phát hiện các biểu hiện bất thường nếu có.

- Xét nghiệm máu cuống rốn con: đo tải lượng HBV DNA, định tính HBsAg

- Tư vấn tiêm vắc xin VGB và HBIG mũi 1 cho con càng sớm càng tốt trong vòng 24 giờ đầu sau sinh tại Bệnh viện Phụ sản Hải Dương và Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hải Dương

+ **Bước 8.** Thông báo kết quả bước đầu

- Thông báo ban đầu về hiệu quả điều trị thuốc và sự lây truyền của vi rút VGB sang con qua xét nghiệm máu cuống rốn

- Tư vấn về diễn biến của các markers vi rút VGB, nội dung và mục đích các thời điểm cần theo dõi tiếp theo ở con lúc 1, 6, 12 tháng tuổi.

+ **Bước 9.** Đánh giá tình trạng nhiễm HBV ở con lúc 1 tháng tuổi

- Xét nghiệm các marker vi rút VGB ở con qua mẫu máu tĩnh mạch

- Tư vấn lịch tiêm các mũi vắc xin VGB tiếp theo ở trẻ

+ **Bước 10.** Đánh giá tình trạng nhiễm HBV ở con lúc 6 tháng tuổi

- Xét nghiệm các marker vi rút VGB ở con qua mẫu máu tĩnh mạch

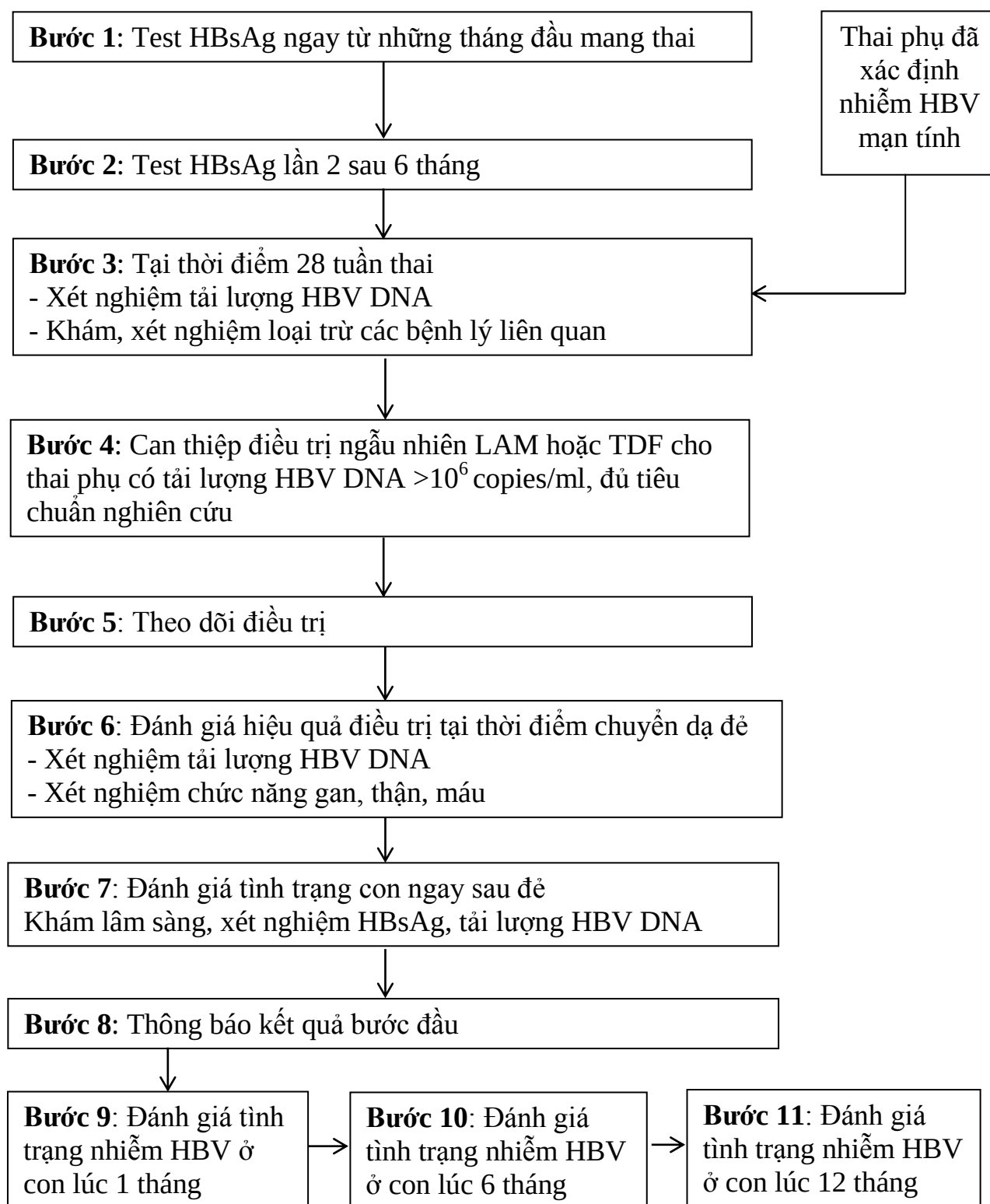
- Kết luận tình trạng nhiễm HBV ở con

+ **Bước 11.** Đánh giá tình trạng nhiễm HBV ở con lúc 12 tháng tuổi

- Xét nghiệm các marker vi rút VGB ở con qua mẫu máu tĩnh mạch

- Kết luận cuối cùng về tình trạng nhiễm HBV ở con

Các bước của quy trình nghiên cứu được tóm tắt theo sơ đồ sau:



Hình 2.2 Sơ đồ các bước của quy trình nghiên cứu

2.2.3.3 Vật liệu, kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

+ Khám lâm sàng

Các thai phụ được các bác sĩ tại Bệnh viện Phụ sản Hải Dương khám lâm sàng vào các thời điểm tuần thai 28, sau điều trị thuốc kháng vi rút 1 tháng, lúc sinh, sau sinh 1 - 3 tháng để loại trừ các bệnh lý gan, thận, máu và nhiễm độc thai nghén; được khám thai loại trừ các trường hợp thai bệnh lý.

Các con sinh ra của các thai phụ trong nghiên cứu được cân nặng, khám phát hiện dị tật bẩm sinh, các tình trạng bệnh lý ngay sau sinh và tại các thời điểm tiếp theo: 1 tháng, 6 - 12 tháng tuổi.

+ Kỹ thuật lấy máu cuống rốn

Tiến hành lấy máu cuống rốn về phía bánh rau trước khi rau sổ bằng bơm kim tiêm vô trùng, không được lặn máu và sản dịch của sản phụ bằng cách sát khuẩn sạch bằng cồn 70⁰ tại vị trí lấy mẫu.

Số lượng: 5ml máu, được chia vào 02 ống nghiệm vô trùng chuyên dụng: 01 ống nghiệm có chất chống đông EDTA (3ml) được ly tâm tách huyết tương để làm xét nghiệm đo tải lượng HBV DNA

01 ống nghiệm không có chất chống đông (2ml) được ly tâm tách huyết thanh để làm xét nghiệm định tính HBsAg.

+ Kỹ thuật lấy mẫu sữa mẹ

Sữa non: Mẫu sữa non được lấy trong vòng 3 ngày đầu sau đẻ, lấy trực tiếp vào 2 ống xét nghiệm không có chất chống đông chuyên dụng, số lượng 2ml/ống để làm xét nghiệm định tính HBsAg.

Sữa thường: Mẫu sữa thường được lấy vào thời điểm 1 - 3 tháng sau sinh, lấy trực tiếp vào ống xét nghiệm không có chất chống đông chuyên dụng, số lượng 2ml/ống để làm xét nghiệm định tính HBsAg.

+ Xét nghiệm

- Đo tải lượng HBV DNA bằng kỹ thuật sinh học phân tử khuếch đại gen Realtime PCR để định lượng nồng độ vi rút VGB trong máu cuống rốn, máu tĩnh mạch thai phụ lúc 28 tuần thai, lúc sinh và máu tĩnh mạch con lúc 1 tháng, 6 tháng và 12 tháng tuổi.

Xét nghiệm này được thực hiện trên máy Realplex 4 của hãng Eppendorf (Cộng hòa Liên bang Đức), sử dụng bộ kit hóa chất dùng cho phản ứng realtime PCR là ^{iVA}HBV qPCR Mix của Công ty Cổ phần Công nghệ Việt Á với ngưỡng phát hiện là 3×10^2 copies/ml.

Kết quả xét nghiệm có 3 dạng khác nhau, khi xử lý số liệu nghiên cứu được phiên giải như sau:

Không phát hiện HBV DNA = Tải lượng HBV DNA là 0 copies/ml

Dưới ngưỡng phát hiện = Tải lượng HBV DNA là 290 copies/ml

Dạng k copies/ml = Tải lượng HBV DNA là k copies/ml.

- Định tính HBsAg: dựa trên nguyên lý của kỹ thuật sắc ký miễn dịch, phát hiện kháng nguyên HBsAg của vi rút VGB trong máu thai phụ, trong máu con sinh ra và trong mẫu sữa mẹ. Kit thử SD BIOLINE HBsAg, nhà sản xuất Standard Diagnostics, Inc (Hàn Quốc); độ nhạy 98,9% và độ đặc hiệu 100%.

- Định tính HBeAg: dựa trên nguyên lý của kỹ thuật sắc ký miễn dịch, phát hiện kháng nguyên HBeAg của vi rút VGB trong máu thai phụ. Kit thử SERO-CHECK của Mỹ, phân phối bởi MITpharmaceutical Co., Ltd; độ nhạy 98,2%; độ đặc hiệu 98,2%.

- Định lượng nồng độ kháng thể kháng HBsAg (antiHBs) trong máu tĩnh mạch con lúc 1 tháng, 6 tháng, 12 tháng tuổi bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang. Xét nghiệm này được thực hiện trên máy xét nghiệm miễn dịch tự động IMMULITE[®] 2000 Xpi, sử dụng kit hóa chất AntiHBsAg của hãng

SIEMENS (Cộng hòa Liên bang Đức). Giá trị antiHBsAg $<10\text{mIU/ml}$ được xem là âm tính, trẻ có kháng thể bảo vệ khi antiHBsAg $\geq 10\text{mIU/ml}$.

- Xét nghiệm hóa sinh máu đánh giá chức năng gan (AST, ALT) và thận (ure, creatinin) của thai phụ được thực hiện trên máy hóa sinh tự động Beckman AU680, Dimension RxL. Khoảng tham chiếu của các chỉ số xét nghiệm như sau: ure: 2,5 - 7,5 mmol/l; creatinin: 49 - 100 $\mu\text{mol/l}$ (nữ); AST: 0 - 37 U/l; ALT: 0 - 40 U/l.

- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng phương pháp LASER, máy xét nghiệm XT1800. Khoảng tham chiếu của chỉ số huyết sắc tố (Hb) là 120 - 150 g/l (nữ).

Các xét nghiệm trên được thực hiện tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương theo các quy trình kỹ thuật xét nghiệm đã được phê duyệt. Các xét nghiệm đều có hồ sơ nội kiểm hàng ngày và ngoại kiểm hàng tháng với Trung tâm kiểm chuẩn của Trường Đại học Y Hà Nội.

+ Hồ sơ thu thập số liệu nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu xây dựng 02 biểu mẫu thu thập số liệu nghiên cứu thống nhất cho thai phụ và con sinh ra trong quá trình nghiên cứu.

Các nội dung trong biểu mẫu bao gồm đầy đủ các biến số nghiên cứu của thai phụ và con. Nội dung chi tiết được thể hiện rõ trong Phụ lục 1

Nhóm nghiên cứu được tập huấn chi tiết về các bước của quy trình nghiên cứu, kỹ thuật thu thập thông tin và cách điền thông tin vào biểu mẫu.

Toàn bộ số liệu được nhập vào máy vi tính để quản lý và xử lý số liệu.

Quá trình nhập thông tin vào hồ sơ thu thập số liệu nghiên cứu và máy vi tính đều được kiểm tra, giám sát đảm bảo chính xác.

2.2.4 Phương pháp không chế sai số

Chọn đối tượng nghiên cứu tình nguyện hợp tác và nhiệt tình tham gia nghiên cứu để tránh bỏ cuộc, mất đối tượng trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tư vấn cho đối tượng nghiên cứu đầy đủ các nội dung trong liệu trình can thiệp điều trị như: mục đích điều trị, loại thuốc, đường dùng, liều dùng, thời gian điều trị, các tác dụng không mong muốn của thuốc, cũng như cách thức liên lạc thông báo với nghiên cứu viên, từ đó các thai phụ hiểu rõ hơn và tin tưởng vào điều trị, hạn chế thai phụ bỏ cuộc trong quá trình nghiên cứu.

Liên lạc định kỳ với thai phụ, kiểm tra giám sát việc dùng thuốc đảm bảo sự tuân thủ điều trị của thai phụ đúng theo hướng dẫn.

Giải đáp kịp thời những thắc mắc của thai phụ liên quan đến nội dung can thiệp điều trị và theo dõi hiệu quả phòng bệnh ở con.

Phát hiện và xử lý kịp thời những tình huống phát sinh trong quá trình can thiệp điều trị cho thai phụ.

Tránh sai lạc kết quả lây nhiễm HBV từ mẹ sang con do nhiễm máu mẹ trong quá trình thu thập mẫu máu cuống rốn của trẻ sơ sinh bằng cách tập huấn kỹ quy trình kỹ thuật xét nghiệm cho nhóm nghiên cứu.

Xây dựng và chuẩn hóa bộ câu hỏi thu thập số liệu nghiên cứu.

Tập huấn các thành viên tham gia nghiên cứu cách thu thập thông tin chính xác theo mẫu hồ sơ thu thập số liệu nghiên cứu.

Tiến hành nghiên cứu sử dụng thử và điều chỉnh mẫu hồ sơ

Đối chiếu và chuẩn hóa kỹ thuật xét nghiệm về các chỉ số nghiên cứu tại Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương với Trung tâm kiểm chuẩn của Trường Đại học Y Hà Nội.

2.3 Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

Sử dụng phép kiểm Khi bình phương để so sánh các tỷ lệ, hoặc sử dụng Fisher's Exact khi tần xuất lý thuyết ở bất kỳ ô nào trong bảng nhỏ hơn 5, sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Sử dụng T - Test để so sánh trung bình của 2 nhóm.

Sử dụng T - Test ghép cặp để so sánh trung bình trước và sau điều trị.

Sử dụng thuật toán Non-parametric để so sánh trung vị trong trường hợp biến không tuân theo quy luật chuẩn.

Ngoài ra trong đề tài có sử dụng phép chuyển đổi tải lượng HBV DNA của các thai phụ lúc trước và sau điều trị sang logarit cơ số 10 hay $\log_{10}$ HBV DNA, viết tắt là lg HBV DNA (copies/ml) vì trị số tải lượng HBV DNA của các thai phụ trong nghiên cứu rất lớn ($> 10^6$ copies/ml). Sau khi chuyển đổi trị số HBV DNA thành $\log_{10}$ sẽ thu hẹp các trị số này về phạm vi nhỏ hơn để thuận tiện trong tính toán. Các giá trị $\log_{10}$ HBV DNA thu được sau khi chuyển đổi sẽ được làm tròn theo quy tắc số 5.

Thuật toán tính tỷ suất chênh OR được sử dụng để đánh giá riêng rẽ từng yếu tố nguy cơ nghiên cứu. Thuật toán hồi quy logistic đa biến được sử dụng để đánh giá vai trò của từng yếu tố nguy cơ trong mối quan hệ giữa các yếu tố đó với nhau.

2.4 Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài được thực hiện nhằm mục đích khoa học, không mang ý đồ cá nhân, không làm hại bệnh nhân

Kết quả nghiên cứu phục vụ cho công tác chăm sóc sức khỏe nhân dân, giảm tỷ lệ lây truyền VGB từ mẹ sang con, thông qua đó giảm tỷ lệ viêm gan B của cộng đồng.

Các thai phụ tham gia nghiên cứu có tải lượng HBV DNA cao được can thiệp điều trị thuốc LAM, TDF là những thuốc đã được quốc tế khuyến cáo và Bộ Y tế Việt Nam cho phép đưa vào điều trị từ năm 2014.

Các thai phụ được cung cấp đầy đủ các thông tin liên quan đến liệu trình điều trị trước khi quyết định tham gia nghiên cứu.

Chỉ đưa vào nghiên cứu những thai phụ cam kết tham gia nghiên cứu bằng ký bản cam kết.

Các thai phụ tham gia nghiên cứu được hưởng miễn phí thuốc điều trị và xét nghiệm theo kinh phí thực hiện đề tài Khoa học công nghệ của Sở Khoa học và công nghệ tỉnh Hải Dương về “Hoàn thiện quy trình và phác đồ điều trị phòng lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con ở các thai phụ có tải lượng vi rút máu cao tại Bệnh viện Phụ sản tỉnh Hải Dương”, mã số: YD.14.ĐHKTYT.15, ngày 06/01/2015.

Các đối tượng nghiên cứu được theo dõi trong quá trình điều trị, các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng sẽ được nhóm nghiên cứu thông báo và giải thích cụ thể.

Những trường hợp thai phụ từ chối không tham gia nghiên cứu cũng đều được tư vấn các biện pháp phòng lây truyền vi rút VGB sang con và theo dõi tình trạng nhiễm vi rút VGB theo hướng dẫn của Bộ Y tế.

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu những thai phụ cần tiếp tục điều trị thuốc kháng vi rút được tư vấn, giới thiệu chuyên gia/địa chỉ tin cậy: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương, Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương.

Thông tin cá nhân của các đối tượng nghiên cứu được bảo mật.

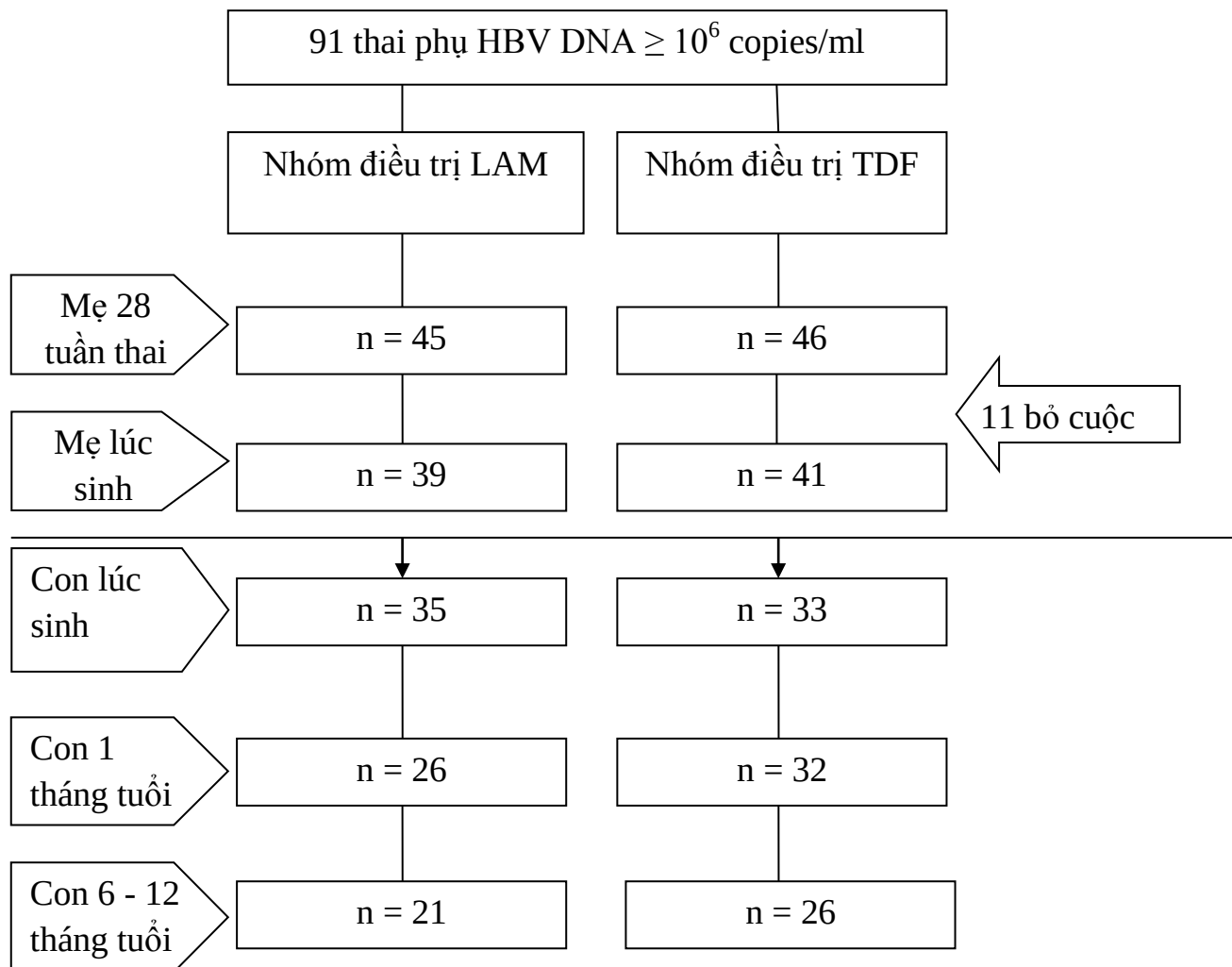
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Phân bố mẫu nghiên cứu và đặc điểm nhóm nghiên cứu

3.1.1 Phân bố mẫu nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 3 năm 2018 chúng tôi tiến hành nghiên cứu can thiệp trên 91 thai phụ có tải lượng HBV DNA cao $>10^6$ copies/ml, tự nguyện tham gia nghiên cứu, được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm điều trị. Tuy nhiên có 11 thai phụ (12,1%) bỏ cuộc trong tháng đầu điều trị nên bị loại khỏi nghiên cứu. Vì vậy nhóm nghiên cứu tiến hành phân tích số liệu trên 80 thai phụ và các con sinh ra theo các mốc thời gian sau:



Hình 3.1 Phân bố mẫu nghiên cứu theo các giai đoạn

3.1.2 Đặc điểm nhóm nghiên cứu

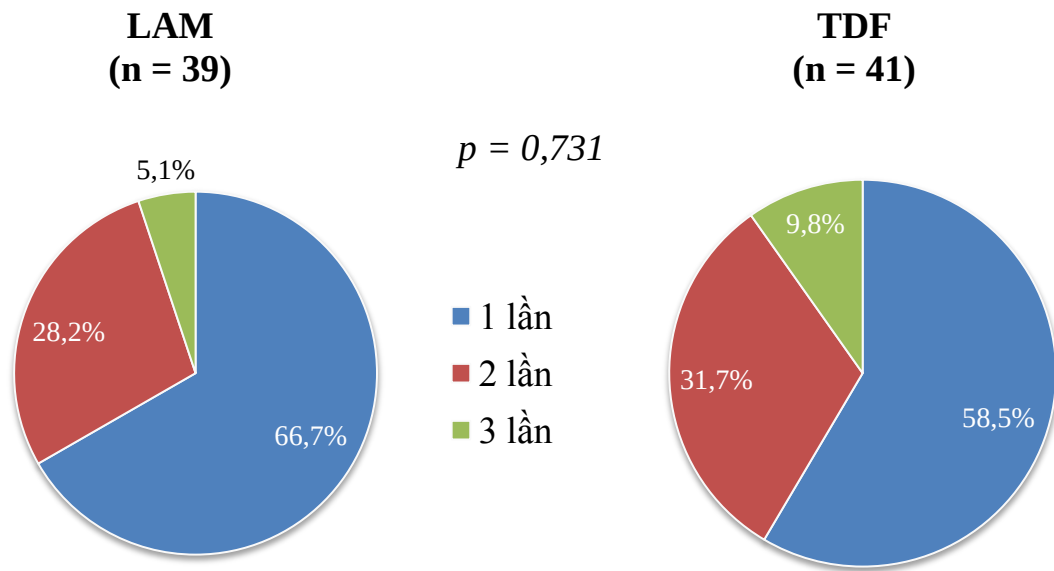
3.1.2.1 Đặc điểm thai phụ

Bảng 3.1 Đặc điểm thai phụ ở hai nhóm điều trị LAM và TDF

Đặc điểm		Nhóm thuốc điều trị		<i>p</i>
		LAM (n = 39)	TDF (n =41)	
Độ tuổi trung bình $\pm$ SD (năm)		24,67 $\pm$ 3,35	26,34 $\pm$ 4,47	0,063
(Min - Max)		(17 - 31)	(20 - 38)	
Nghề nghiệp	Công nhân	15 (38,5)	23 (56,1)	0,728
	Tự do	9 (23,1)	7 (17,1)	
	Nhân viên văn phòng	11 (28,2)	7 (17,1)	
	Nông dân	1 (2,6)	1 (2,4)	
	Giáo viên	2 (5,1)	2 (4,9)	
	Nhân viên y tế	1 (2,6)	1 (2,4)	
	Thành phố Hải Dương, n(%)	9 (23,1)	6 (14,6)	
Địa dư	Huyện thuộc tỉnh Hải Dương, n(%)	27 (69,2)	35 (85,4)	0,110
	Tỉnh khác, n(%)	3 (7,7)	0	

Nhận xét:

Các thai phụ ở hai nhóm điều trị lamivudine và tenofovir không có sự khác biệt về độ tuổi, nghề nghiệp và địa dư ($p > 0,05$).



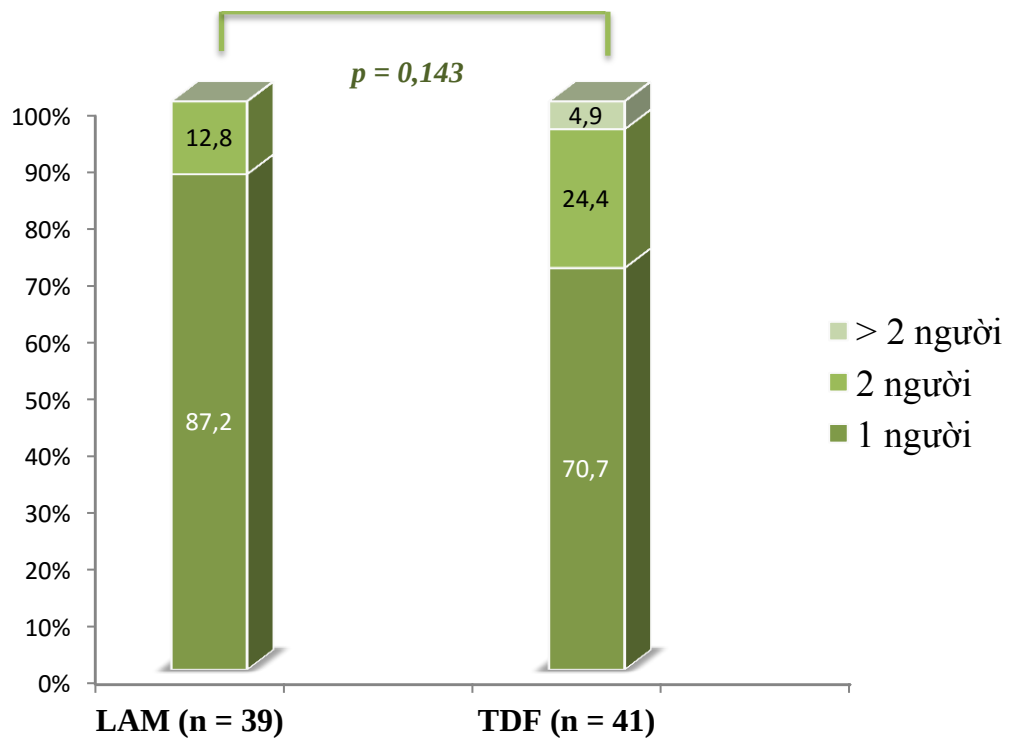
Hình 3.2 Tỷ lệ số lần sinh con của các thai phụ ở hai nhóm điều trị LAM và TDF

Nhận xét

Tỷ lệ thai phụ sinh con lần đầu ở hai nhóm điều trị lamivudine và tenofovir lần lượt là 66,7% và 58,5%.

Tỷ lệ thai phụ sinh con thứ 3 ở hai nhóm là: 5,1% ở nhóm lamivudine và 9,8% ở nhóm tenofovir.

Không có sự khác biệt về số lần sinh con ở hai nhóm thai phụ điều trị lamivudine và tenofovir ($p = 0,731$).



Hình 3.3 Tỷ lệ số người nhiễm HBV trong hộ gia đình của các thai phụ ở hai nhóm điều trị LAM và TDF

Nhận xét:

Số hộ gia đình chỉ có 1 người nhiễm HBV ở hai nhóm lamivudine và tenofovir chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 87,2% và 70,7%.

Tỷ lệ hộ gia đình có trên 2 người bị nhiễm HBV ở hai nhóm lamivudine và tenofovir lần lượt là 0% và 4,9%

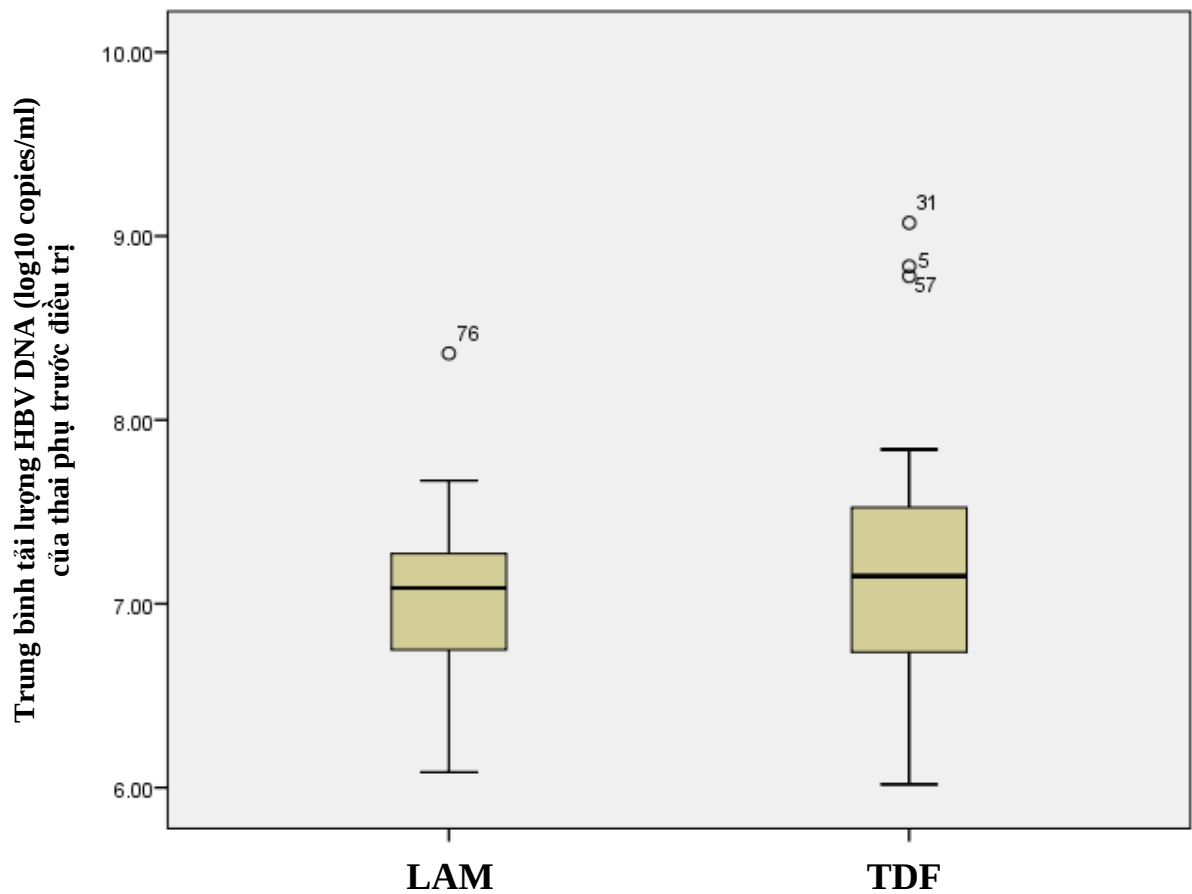
Không có sự khác biệt về số lượng người nhiễm HBV trong hộ gia đình của các thai phụ ở hai nhóm điều trị lamivudine và tenofovir ($p = 0,143$).

Bảng 3.2 Đặc điểm tải lượng HBV DNA lúc 28 tuần thai (trước điều trị) và thời gian điều trị ở hai nhóm LAM và TDF

Đặc điểm	Nhóm thuốc điều trị		<i>p</i>
	LAM	TDF	
	(n = 39)	(n = 41)	
Tải lượng HBV DNA trung bình trước điều trị $\pm$ SD (copies/ml)	$18,66 \times 10^6$ $\pm 36,21 \times 10^6$ ($1,21 \times 10^6$	$76,79 \times 10^6 \pm 224,13 \times 10^6$ ($1,04 \times 10^6$	<i>0,109</i>
(Min - Max)	- 230×10^6)	- 1180×10^6)	
Trung vị tải lượng HBV DNA trước điều trị (copies/ml)	$12,2 \times 10^6$	$14,15 \times 10^6$	<i>0,350</i>
Thời gian điều trị trung bình $\pm$ SD (ngày)	$74,13 \pm 12,07$ (42 - 103)	$73,59 \pm 14,29$ (42 - 104)	<i>0,855</i>
(Min - Max)			

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về đặc điểm tải lượng HBV DNA lúc trước điều trị và thời gian điều trị trung bình ở hai nhóm thai phụ điều trị LAM và TDF với $p > 0,05$.

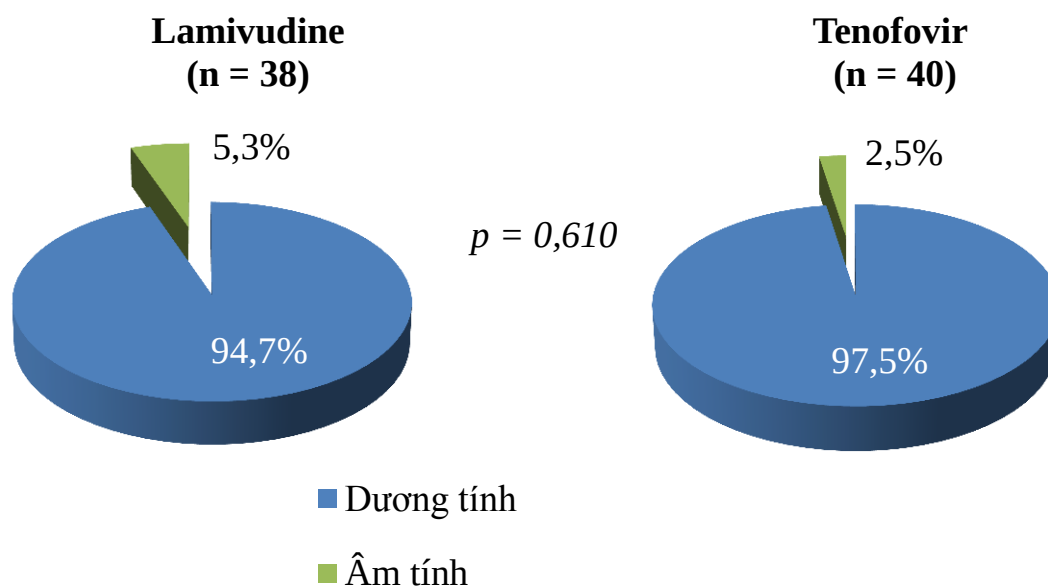


Hình 3.4 Trung bình tải lượng HBV DNA (log₁₀ copies/ml) của thai phụ trước điều trị (lúc 28 tuần thai) ở hai nhóm LAM và TDF

Nhận xét:

Tải lượng HBV DNA trung bình theo log₁₀ copies/ml của thai phụ lúc trước điều trị ở nhóm lamivudine là $6,98 \pm 0,49$ (6,08 - 8,36), ở nhóm điều trị tenofovir là $7,16 \pm 0,69$ (6,02 - 9,07).

Không có sự khác biệt về tải lượng HBV DNA trung bình theo log₁₀ copies/ml của thai phụ lúc trước điều trị ở hai nhóm LAM và TDF ($p = 0,192$).



Hình 3.5 Đặc điểm HBeAg của thai phụ lúc 28 tuần thai ở hai nhóm LAM và TDF

Nhận xét:

Tại thời điểm 28 tuần thai (trước điều trị) có 75/78 (96,2%) thai phụ có HBeAg(+); trong đó ở nhóm thai phụ điều trị lamivudine tỷ lệ HBeAg(+) là 94,7% (2/38), ở nhóm thai phụ điều trị tenofovir tỷ lệ này là 97,5% (1/40), sự khác biệt về tỷ lệ này giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,610$).

3.1.2.2 Đặc điểm của các con sinh ra trong thời gian nghiên cứu

Trong nghiên cứu này có 80 trẻ sinh ra từ 80 thai phụ trong nghiên cứu. Tất cả các trẻ này đều không phải can thiệp các hỗ trợ tích cực sau sinh và không phát hiện các tình trạng dị tật bẩm sinh.

Các trẻ này được chia vào hai nhóm tương ứng với mẹ điều trị LAM và TDF trong thai kỳ.

Bảng 3.3 Đặc điểm về cân nặng và tuổi thai của hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF

Đặc điểm		Nhóm có mẹ điều trị thuốc		<i>p</i>
		LAM	TDF	
		(n = 39)	(n = 41)	
	TB $\pm$ SD	3169 $\pm$ 464,62	3071 $\pm$ 422,64	0,324
Cân nặng	(Min - Max)	(2300 - 4200)	(2200 - 3900)	
lúc sinh	< 2500	3 (7,7)	5 (12,2)	0,713
(gram), n (%)	$\geq$ 2500	36 (92,3)	36 (87,8)	
	TB $\pm$ SD	38,6 $\pm$ 1,7	38,5 $\pm$ 2,0	0,855
Tuổi thai	(Min - Max)	(34 - 43)	(34 - 43)	
(tuần), n (%)	< 37	4 (10,3)	7 (17,1)	0,520
	$\geq$ 37	35 (89,7)	34 (82,9)	

Nhận xét:

Tỷ lệ trẻ có cân nặng lúc sinh $\geq$ 2500g và tuổi thai $\geq$ 37 tuần ở nhóm có mẹ điều trị lamivudine là 92,3% và 89,7%; ở nhóm trẻ có mẹ điều trị tenofovir tỷ lệ này tương ứng là 87,8% và 82,9%.

Tỷ lệ trẻ có cân nặng lúc sinh < 2500g và tuổi thai < 37 tuần ở nhóm có mẹ điều trị lamivudine là 7,7% và 10,3%; ở nhóm trẻ có mẹ điều trị tenofovir là 12,2% và 17,1%.

Có sự tương đồng về đặc điểm cân nặng lúc sinh và tuổi thai của hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF vì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.4 Đặc điểm về tiêm vắc xin viêm gan B và HBIG ở hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF

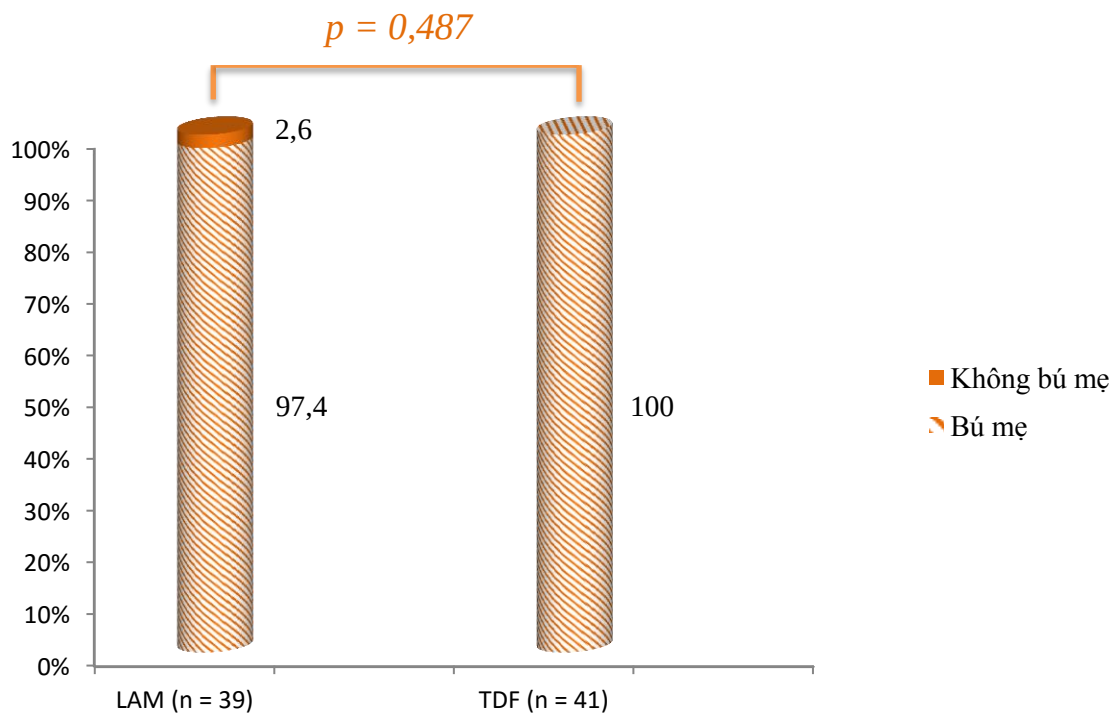
Đặc điểm		Nhóm có mẹ điều trị thuốc		<i>p</i>
		LAM (n = 39)	TDF (n = 41)	
Tiêm vắc xin VGB mũi 1, n (%)	Có	39 (100)	37 (90,2)	0,116
	Không	0 (0)	4 (9,8)	
Thời điểm tiêm vắc xin VGB mũi 1, n (%)	≤ 12 giờ	3 (7,7)	3 (8,1)	1,000
	> 12 giờ	36 (92,3)	34 (91,9)	
Tiêm HBIG sau sinh, n (%)	Có	34 (87,2)	33 (80,5)	0,417
	Không	5 (12,8)	8 (19,5)	
Thời điểm tiêm HBIG sau sinh, n (%)	≤ 12 giờ	3 (8,8)	3 (9,1)	1,000
	> 12 giờ	31 (91,2)	30 (90,9)	

Nhận xét:

Ở nhóm trẻ có mẹ điều trị lamivudine, không có trẻ nào không tiêm vắc xin VGB mũi 1 và có 12,8% (5/39) trẻ không tiêm HBIG sau sinh. Ở nhóm trẻ có mẹ điều trị tenofovir tỷ lệ này lần lượt là 9,8% (4/41) và 19,5% (8/41).

Tỷ lệ các trẻ được tiêm vắc xin VGB và HBIG sớm trong vòng 12 giờ đầu sau sinh ở nhóm lamivudine là 7,7% và 8,8%; ở nhóm tenofovir là 8,1% và 9,1%.

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về đặc điểm tiêm vắc xin viêm gan B và HBIG của hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF ($p > 0,05$).



Hình 3.6 Tình trạng bú mẹ ở hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF

Nhận xét:

Ở nhóm trẻ có mẹ điều trị tenofovir 100% trẻ đều được bú mẹ.

Ở nhóm trẻ có mẹ điều trị lamivudine có 2,6% (1/39) trẻ không bú mẹ do bà mẹ bị tụt núm vú.

Không có sự khác biệt về tình trạng bú mẹ ở hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF ($p = 0,487$).

3.2 Tác động ngăn lây truyền vi rút viêm gan B sang con của thuốc lamivudine và tenofovir cuối thai kỳ

Bảng 3.5 Tình trạng nhiễm vi rút viêm gan B ở con qua các thời điểm

Tình trạng nhiễm HBV con	Ngay sau sinh	1 tháng tuổi	6 - 12 tháng tuổi
Nhiễm (n,%)	7 (10,3)	0 (0)	3 (6,4)
Không (n,%)	61 (89,7)	58 (100)	44 (93,6)
Tổng (n,%)	68 (100)	58 (100)	47 (100)

Nhận xét:

Tại thời điểm ngay sau sinh có 68 trẻ xét nghiệm được máu cuống rốn, trong đó có 7/68 trẻ (10,3%) có HBsAg(+) máu cuống rốn.

Tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi là thời điểm kết luận cuối cùng về tình trạng nhiễm HBV chỉ có 47/80 trẻ đánh giá được, trong đó có 3 trẻ bị nhiễm HBV chiếm tỷ lệ 6,4% và cả 3 trường hợp này đều không phát hiện nhiễm vi rút VGB tại thời điểm 1 tháng tuổi.

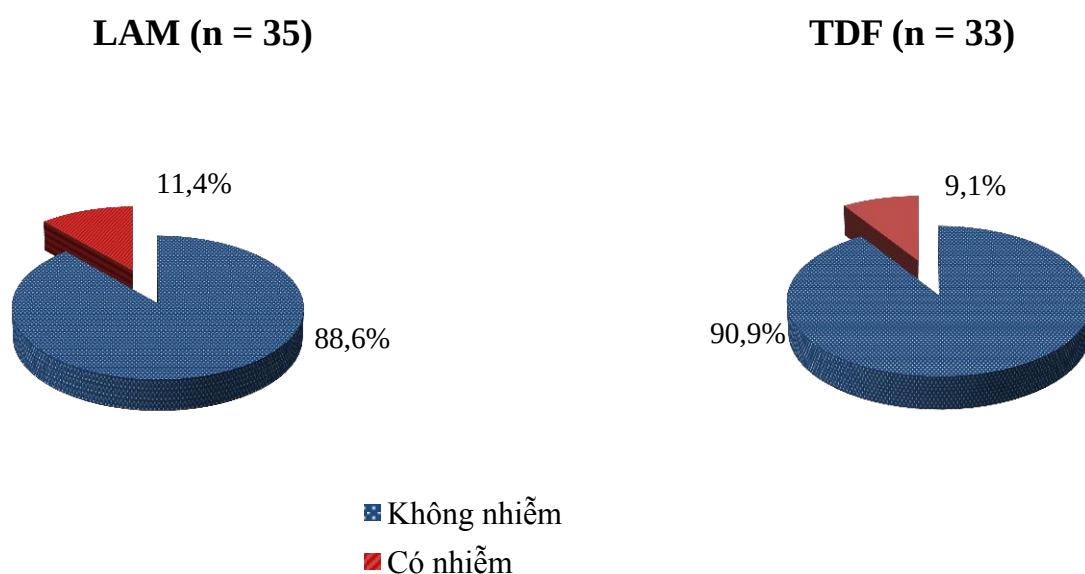
Bảng 3.6 Diễn biến marker vi rút VGB của 03 trường hợp trẻ bị nhiễm HBV

Thời điểm	Marker vi rút VGB	Nhóm có mẹ điều trị LAM		Nhóm có mẹ điều trị TDF
		Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3
Máu cuồng rốn	HBsAg	Âm tính	-	Âm tính
	HBV DNA	Âm tính	-	Âm tính
1 tháng tuổi	HBsAg	Âm tính	Âm tính	Âm tính
	HBV DNA	Âm tính	Âm tính	Âm tính
	Anti HBsAg (mIU/ml)	121,6	212	304
6 tháng tuổi	HBsAg	Âm tính	-	-
	HBV DNA	Âm tính	-	-
	Anti HBsAg (mIU/ml)	31,1	-	-
	HBsAg	Âm tính	Dương tính	Dương tính
	HBV DNA (copies/ml)	$2,44 \times 10^4$	$1,87 \times 10^7$	$3,57 \times 10^8$
12 tháng tuổi	Anti HBsAg (mIU/ml)	104	Âm tính	Âm tính
	HBcAb total	Dương tính	Dương tính	Dương tính
	HBcAb IgM	Dương tính	Âm tính	Âm tính
Nhận định chung		<i>Nhiễm HBV cấp tính</i>	<i>Nhiễm HBV mạn tính</i>	<i>Nhiễm HBV mạn tính</i>

Nhận xét:

Một trẻ nhiễm HBV cấp tính thuộc nhóm có mẹ điều trị lamivudine trong thai kỳ. Các marker vi rút VGB đều âm tính tại thời điểm ngay sau sinh, 1 tháng và 6 tháng tuổi. Kết quả xét nghiệm lúc 12 tháng tuổi song song tồn tại HBV DNA và antiHBs, với HBsAg âm tính.

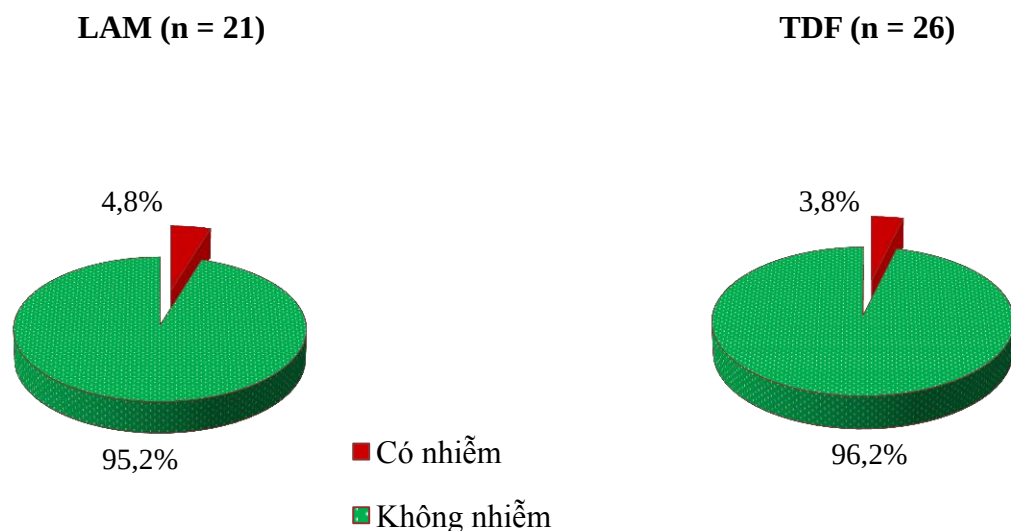
Hai trẻ nhiễm HBV mạn tính đều có tải lượng HBV DNA rất cao $>10^7$ copies/ml. Nồng độ kháng thể antiHBsAg của hai trẻ này lúc 1 tháng cao $>100\text{mIU/ml}$.



Hình 3.7 Tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn ở 2 nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF

Nhận xét:

Ở nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM có 4 trẻ nhiễm HBV máu cuống rốn, chiếm tỷ lệ 11,4% (4/35), ở nhóm trẻ có mẹ điều trị TDF tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn là 9,1% (3/33). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 1,000$).



Hình 3.8 Tình trạng nhiễm HBV mạn tính (lúc 6 - 12 tháng tuổi) ở 2 nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và TDF

Nhận xét:

Tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi, ở nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM có 01/21 trẻ nhiễm HBV mạn tính chiếm tỷ lệ 4,8%; ở nhóm mẹ điều trị TDF tỷ lệ trẻ nhiễm HBV mạn tính là 3,8% (01/26). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 1,000$).

Hai trẻ nhiễm HBV mạn tính này được chẩn đoán là do lây truyền HBV từ mẹ trong thời kỳ chu sinh.

3.3 Tác động đến thai phụ của thuốc kháng vi rút lamivudine, tenofovir điều trị cuối thai kỳ

3.3.1 Hiệu quả giảm tải lượng HBV DNA sau điều trị tính đến thời điểm chuyển dạ đẻ (lúc sinh)

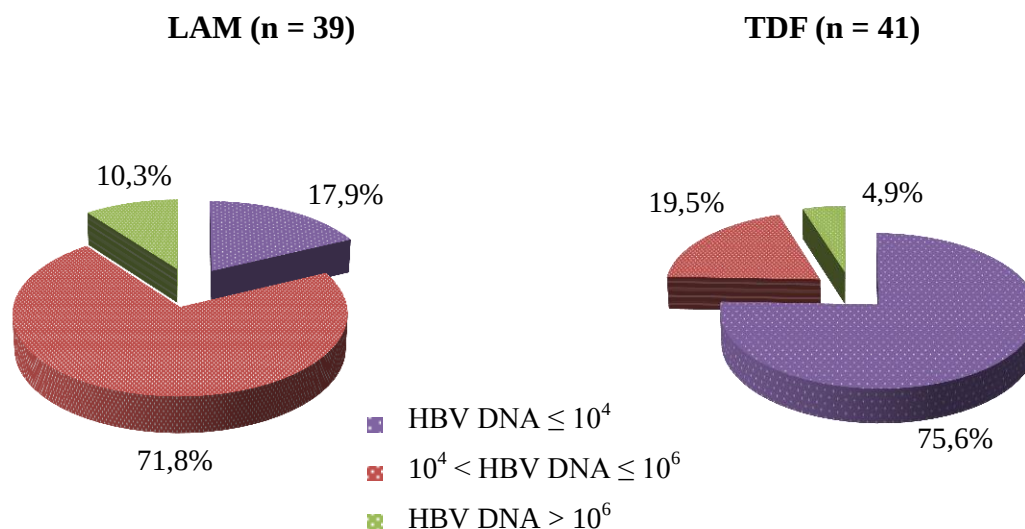
Bảng 3.7 Phân bố tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh

Tải lượng HBV DNA thai phụ lúc sinh (copies/ml)		n	Tỷ lệ %
HBV DNA $\leq 10^4$	Không phát hiện	6	7,5
	Dưới ngưỡng phát hiện (< 300)	14	17,5
	$300 \leq \text{HBV DNA} \leq 10^4$	18	22,5
$10^4 < \text{HBV DNA} \leq 10^6$		36	45,0
HBV DNA $> 10^6$		6	7,5
Tổng		80	100

Nhận xét:

Tại thời điểm chuyển dạ đẻ có 38/80 (47,5%) thai phụ có tải lượng HBV DNA $\leq 10^4$ copies/ml. Trong đó, tỷ lệ thai phụ có tải lượng HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện là 17,5% (14/80) và không phát hiện có HBV DNA trong máu là 7,5% (6/80).

Sau điều trị vẫn còn 6/80 (7,5%) thai phụ có tải lượng HBV DNA cao $>10^6$ copies/ml.



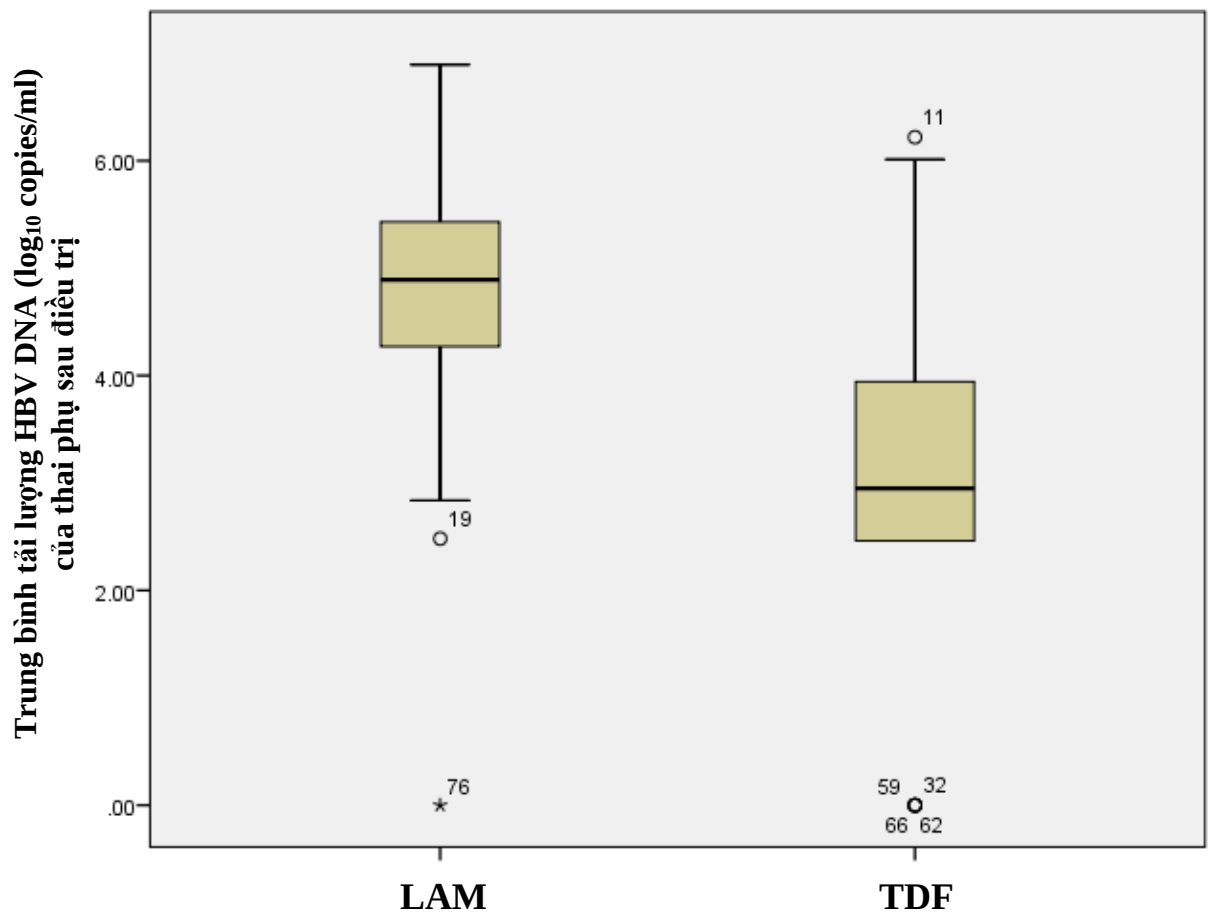
Hình 3.9 Phân bố tải lượng HBV DNA của thai phụ sau điều trị (lúc sinh) ở hai nhóm LAM và TDF (copies/ml)

Nhận xét:

Tại thời điểm chuyển dạ đẻ, tỷ lệ thai phụ còn mức tải lượng HBV DNA cao $> 10^6$ copies/ml và từ $10^4 - 10^6$ copies/ml sau điều trị LAM lần lượt là 10,3% (4/39) và 71,8% (28/39), cao hơn rõ rệt ở nhóm thai phụ sau điều trị TDF với tỷ lệ tương ứng lần lượt là 4,9% (2/41) và 19,5% (8/41).

Sau điều trị TDF, tỷ lệ thai phụ có mức tải lượng HBV DNA $< 10^4$ copies/ml là 75,6% (31/41), cao hơn rõ rệt ở nhóm LAM với tỷ lệ là 17,9% (7/39).

Sự khác biệt về các tỷ lệ trên giữa hai nhóm LAM và TDF có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Hình 3.10 Trung bình tải lượng HBV DNA của thai phụ sau điều trị (lúc sinh) ở hai nhóm LAM và TDF (log₁₀ copies/ml)

Nhận xét:

Tải lượng HBV DNA trung bình của thai phụ sau điều trị LAM là $4,7 \pm 1,3$ (0 - 6,9) log₁₀ copies/ml, cao hơn sau điều trị TDF với chỉ số là $3,1 \pm 1,7$ (0 - 6,2) log₁₀ copies/ml, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.8 Hiệu quả giảm tải lượng HBV DNA trước - sau điều trị ở 2 nhóm LAM và TDF ($\log_{10}$ copies/ml)

Mức độ giảm HBV DNA ($\log_{10}$ copies/ml)	Nhóm thuốc điều trị		<i>p</i>
	LAM n (%)	TDF n (%)	
$\leq 2,4 \log_{10}$	25 (64,1)	9 (22,0)	0,006
2,5 - 3,4 $\log_{10}$	8 (20,5)	3 (7,3)	0,132
3,5 - 4,4 $\log_{10}$	3 (7,7)	14 (34,1)	0,008
$\geq 4,5 \log_{10}$	3 (7,7)	15 (36,6)	0,005
Tổng	39 (100)	41 (100)	

Nhận xét:

Ở nhóm thai phụ điều trị TDF, mức giảm tải lượng HBV DNA sau điều trị chủ yếu $\geq 3,5 \log_{10}$ copies/ml.

Ở nhóm thai phụ điều trị LAM, tải lượng HBV DNA sau điều trị giảm tập trung ở mức thấp hơn $\leq 2,4 \log_{10}$ copies/ml.

Sự khác biệt về tỷ lệ các mức giảm tải lượng HBV DNA trước - sau điều trị ở hai nhóm LAM và TDF có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.2 Tác động thuốc điều trị đến một số chức năng các cơ quan

Bảng 3.9 Các chỉ số chức năng gan, thận, máu trước và sau điều trị LAM

Các chỉ số		Nhóm điều trị LAM	<i>p</i>
		TB $\pm$ SD (Min - Max)	
AST	Trước ĐT	22,4 $\pm$ 7,8 (10 - 56)	0,059
(U/l)	Sau ĐT	25,8 $\pm$ 11,7 (7 - 72,7)	
ALT	Trước ĐT	25,7 $\pm$ 10,8 (6,4 - 65,3)	0,362
(U/l)	Sau ĐT	28,7 $\pm$ 20,9 (8,8 - 115,5)	
Ure	Trước ĐT	2,7 $\pm$ 0,6 (1,6 - 4,5)	0,002
(mmol/l)	Sau ĐT	3,2 $\pm$ 1,0 (1,7 - 5,4)	
Creatinin	Trước ĐT	51,0 $\pm$ 6,4 (40 - 65,9)	<0,001
(μ mol/l)	Sau ĐT	58,7 $\pm$ 10,3 (41,1 - 93)	
Haemoglobin	Trước ĐT	110,8 $\pm$ 9,3 (91 - 127)	<0,001
(g/l)	Sau ĐT	123,1 $\pm$ 10,8 (101 - 144)	

Nhận xét:

Ở nhóm thai phụ điều trị LAM các chỉ số trung bình của ure, creatinin và haemoglobin sau điều trị đều tăng hơn so với trước điều trị và trong giới hạn bình thường.

Sau điều trị chỉ số creatinin tăng trung bình 1,2 lần so với trước điều trị, trong đó tăng cao nhất là 1,5 lần và giá trị tăng cao nhất là 93 μ mol/l.

Sau điều trị chỉ số ALT tăng trung bình 1,2 lần, trong đó chỉ có 1 trường hợp tăng cao nhất là 5,4 lần so với trước điều trị và giá trị tăng cao nhất là 115,5 U/l.

Bảng 3.10 Các chỉ số chức năng gan, thận, máu trước và sau điều trị TDF

Các chỉ số		Nhóm điều trị TDF	
		TB $\pm$ SD (Min - Max)	<i>p</i>
AST	Trước ĐT	24,6 $\pm$ 6,1 (14,7 - 41,1)	0,001
(U/l)	Sau ĐT	31,0 $\pm$ 12,1 (19 - 90)	
ALT	Trước ĐT	23,9 $\pm$ 9,6 (10,4 - 52,3)	0,002
(U/l)	Sau ĐT	32,9 $\pm$ 19,2 (14 - 115)	
Ure	Trước ĐT	3,1 $\pm$ 0,7 (2 - 5)	0,139
(mmol/l)	Sau ĐT	3,3 $\pm$ 0,9 (1,3 - 5,7)	
Creatinin	Trước ĐT	53,3 $\pm$ 6,2 (40,5 - 64,6)	<0,001
(μ mol/l)	Sau ĐT	65,5 $\pm$ 11,3 (43 - 94)	
Haemoglobin	Trước ĐT	112,2 $\pm$ 7,8 (95 - 130)	<0,001
(g/l)	Sau ĐT	123,2 $\pm$ 12,9 (72 - 147)	

Nhận xét:

Ở nhóm thai phụ điều trị TDF chỉ số creatinin tăng trung bình 1,2 lần so với trước điều trị, trong đó tăng cao nhất là 2 lần và giá trị tăng cao nhất là 94 μ mol/l và trong giới hạn bình thường.

Sau điều trị TDF chỉ số ALT tăng trung bình 1,4 lần, trong đó chỉ có 1 trường hợp tăng cao nhất là 3,9 lần so với trước điều trị và giá trị tăng cao nhất là 115 U/l. Giá trị tăng cao nhất của AST là 90 U/l sau điều trị.

Chỉ số ure, creatinin sau điều trị đều trong giới hạn bình thường.

Có 1 trường hợp thai phụ có lượng haemoglobin là 72g/l, thấp hơn so với trước điều trị.

3.3.3 Tác dụng phụ ở hai nhóm thai phụ điều trị LAM và TDF

Có 6,3% (5/80) xảy ra tác dụng phụ, trong đó có 1 trường hợp ở nhóm điều trị LAM và 4 trường hợp ở nhóm TDF. Các biểu hiện cụ thể được trình bày trong bảng 3.11

Bảng 3.11 Tần suất xuất hiện các tác dụng phụ cụ thể ở hai nhóm thai phụ điều trị LAM và TDF

Nhóm thai phụ điều trị thuốc	Tác dụng phụ						
	Chán ăn	Mệt mỏi	Chóng mặt	Buồn nôn	Nôn	Tiêu chảy	Ban đỏ da
LAM	1	1	0	0	0	0	0
TDF	0	0	1	1	1	1	1

Nhận xét:

Các tác dụng phụ ghi nhận được trong nghiên cứu này chủ yếu là các biểu hiện về tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy); các biểu hiện khác gồm: mệt mỏi, chóng mặt, ban đỏ da.

Tần suất xuất hiện các biểu hiện này rất ít.

Thời gian xuất hiện các tác dụng phụ trong vòng 1 tuần đầu tiên điều trị thuốc, mức độ nhẹ và không phải can thiệp thêm các thuốc khác.

3.4 Một số yếu tố liên quan đến lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

3.4.1 Liên quan tình trạng HBeAg của thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm HBV ở con

Bảng 3.12 Vai trò của marker HBeAg ở thai phụ lúc sinh đối với tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn

Tình trạng HBeAg thai phụ	Tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn		Tổng số
	Có, n (%)	Không, n (%)	
Dương tính	7 (11,5)	54 (88,5)	61 (100)
Âm tính	0	5 (100)	5 (100)
Tổng	7 (10,6)	59 (89,4)	66 (100)

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm thai phụ HBeAg(+) là 11,5% (7/61). Ở nhóm thai phụ HBeAg(-) không có trẻ nào nhiễm HBV máu cuống rốn.

Bảng 3.13 Vai trò của marker HBeAg ở thai phụ lúc sinh đối với sự lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

Tình trạng HBeAg thai phụ	Lây truyền HBV mẹ - con		Tổng số
	Có, n (%)	Không, n (%)	
Dương tính	2 (4,9)	39 (95,1)	41 (100)
Âm tính	0	5 (100)	5 (100)
Tổng	2 (4,3)	44 (95,7)	46 (100)

Nhận xét:

Ở nhóm thai phụ HBeAg(+) có 4,9% (2/41) trẻ bị lây nhiễm HBV từ mẹ. Ở nhóm thai phụ HBeAg(-) không có trẻ nào bị lây nhiễm HBV từ mẹ.

3.4.2 Liên quan tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm HBV ở con

Bảng 3.14 Liên quan tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn

Tải lượng HBV DNA thai phụ lúc sinh (copies/ml)	Tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn		Tổng số	OR (95% CI)
	Có,	Không,		
	n (%)	n (%)		
HBV DNA $> 10^4$	5 (14,3)	30 (85,7)	35 (100)	2,58 (0,47-14,35)
HBV DNA $\leq 10^4$	2 (6,1)	31 (93,9)	33 (100)	
Tổng	7 (10,3)	61 (89,7)	68 (100)	

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm thai phụ có mức tải lượng HBV DNA lúc sinh $>10^4$ copies/ml là 14,3% (5/35).

Tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm thai phụ có mức tải lượng HBV DNA lúc sinh $\leq 10^4$ copies/ml thấp hơn là 6,1% (2/33).

Khả năng con bị nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $>10^4$ copies/ml cao gấp 2,58 lần nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $\leq 10^4$ copies/ml. Tuy nhiên sự khác biệt ở đây chưa có ý nghĩa thống kê, OR (95% CI): 2,58 (0,47 - 14,35).

Bảng 3.15 Liên quan tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh với lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

Tải lượng HBV DNA thai phụ lúc sinh (copies/ml)	Lây truyền HBV mẹ - con		Tổng số	OR (95% CI)
	Có, n (%)	Không, n (%)		
HBV DNA $> 10^4$	1 (4,3)	22 (95,7)	23 (100)	1,045 (0,06-17,77)
HBV DNA $\leq 10^4$	1 (4,2)	23 (95,8)	24 (100)	
Tổng	2 (4,3)	45 (95,7)	47 (100)	

Nhận xét:

Ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $>10^4$ copies/ml có 4,3% (1/23) con bị lây nhiễm HBV, cao hơn ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA $\leq 10^4$ copies/ml với tỷ lệ này là 4,2% (1/24).

Khả năng lây truyền HBV sang con từ các thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $>10^4$ copies/ml gấp 1,045 lần nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA $\leq 10^4$ copies/ml. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, OR (95% CI): 1,045 (0,06 - 17,77).

3.4.3 Liên quan phương pháp sinh con (sinh thường/sinh mổ) với tình trạng nhiễm HBV ở con

Bảng 3.16 Liên quan phương pháp sinh con (sinh thường/sinh mổ) với tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn

Phương pháp sinh con	Tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn		Tổng số	OR (95% CI)
	Có,	Không,		
	n (%)	n (%)		
Sinh thường	5 (13,2)	33 (86,8)	38 (100)	2,1 (0,4 - 11,8)
Sinh mổ	2 (6,7)	28 (93,3)	30 (100)	
Tổng	7 (10,3)	61 (89,7)	68 (100)	

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm thai phụ sinh thường là 13,2% (5/38), cao hơn tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm sản phụ sinh mổ là 6,7% (2/30).

Khả năng con bị nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm sản phụ sinh thường cao gấp 2,1 lần ở nhóm sản phụ sinh mổ. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, OR (95% CI): 2,1 (0,4 - 11,8).

Bảng 3.17 Liên quan phương pháp sinh con (sinh thường/sinh mổ) với lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

Phương pháp sinh con	Lây truyền HBV mẹ - con		Tổng số	OR (95% CI)
	Có, n (%)	Không, n (%)		
Sinh mổ	1 (5,3)	18 (94,7)	19 (100)	1,5 (0,09 - 25,6)
Sinh thường	1 (3,6)	27 (96,4)	28 (100)	
Tổng	2 (4,3)	45 (95,7)	47 (100)	

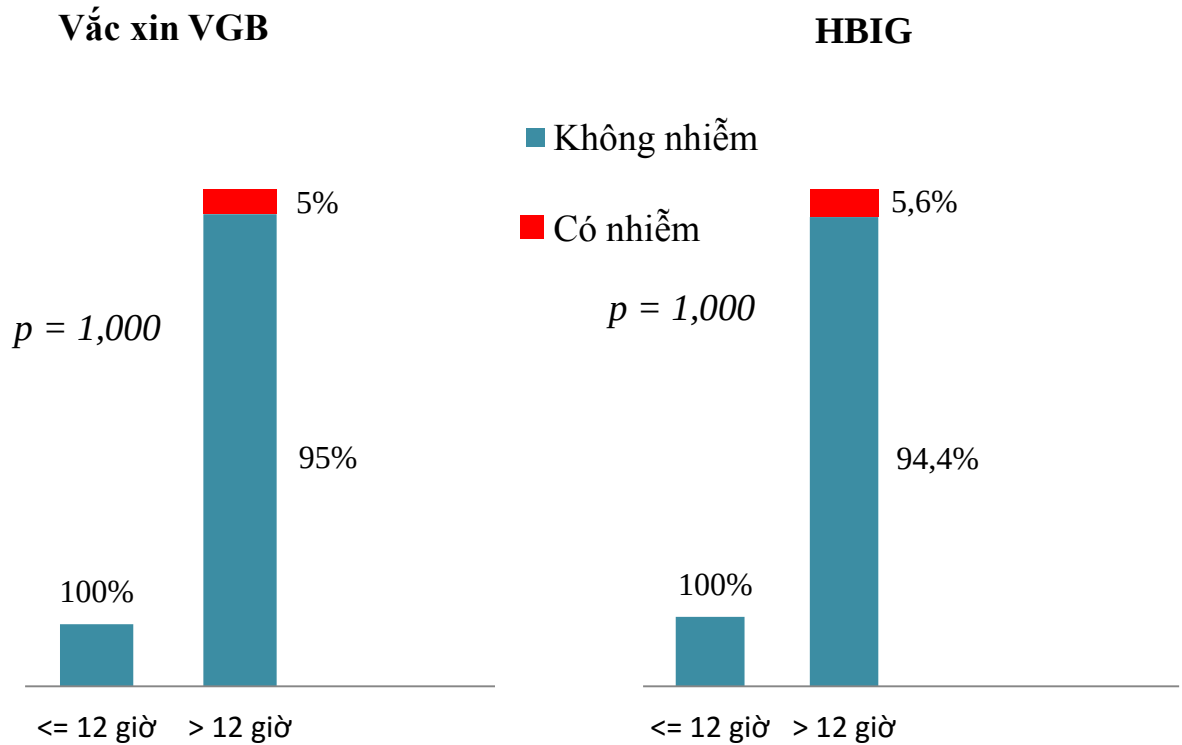
Nhận xét:

Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm thai phụ sinh mổ là 5,3% (1/19), cao hơn ở nhóm thai phụ sinh thường là 3,6% (1/28).

Khả năng lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm thai phụ sinh mổ cao gấp 1,5 lần ở nhóm các thai phụ sinh thường. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [OR (95% CI): 1,5 (0,09 - 25,6)].

3.4.4 Liên quan tình trạng tiêm vắc xin VGB và HBIG ở con với lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

Trong nghiên cứu này có 02 trẻ bị nhiễm HBV mạn tính do lây truyền từ mẹ trong thời kỳ chu sinh. Cả hai trẻ này đều được tiêm vắc xin VGB và HBIG mũi 1 sau sinh



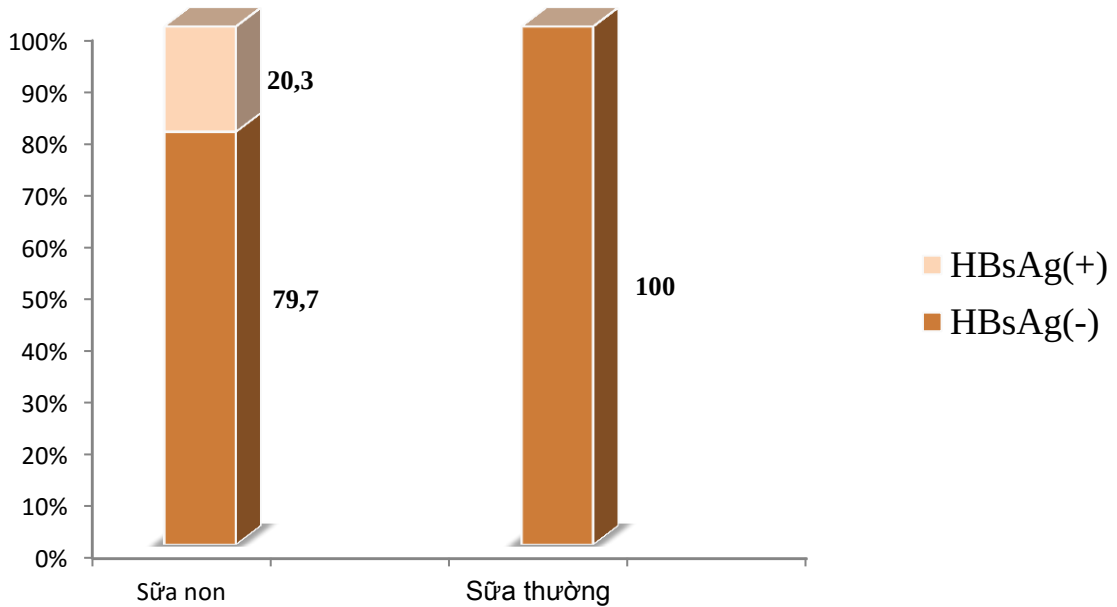
Hình 3.11 Tỷ lệ nhiễm HBV mạn tính ở nhóm trẻ được tiêm vắc xin VGB và HBIG mũi 1 sớm trong vòng 12 giờ đầu sau sinh và nhóm trẻ được tiêm sau 12 giờ

Nhận xét:

Các trẻ được tiêm vắc xin VGB và HBIG sớm trong vòng 12 giờ đầu sau sinh đều không bị lây nhiễm HBV từ mẹ trong thời kỳ chu sinh. Tỷ lệ trẻ nhiễm HBV mạn tính do lây truyền từ mẹ ở nhóm trẻ được tiêm vắc xin VGB mũi 1 và HBIG >12 giờ sau sinh lần lượt là 5% (2/40) và 5,6% (2/36).

3.4.5 Liên quan bú mẹ với lây truyền HBV từ mẹ sang con

Trong nghiên cứu này có 79/80 (98,75%) trẻ sinh ra đều được bú mẹ liên tục từ sau sinh đến ít nhất 12 tháng tuổi.



Hình 3.12 Tỷ lệ xuất hiện HBsAg trong sữa mẹ (sữa non và sữa thường)

Nhận xét:

Trong tổng số 79 mẫu sữa non có 16 mẫu dương tính với HBsAg chiếm tỷ lệ là 20,3% và 100% (79/79) mẫu sữa thường có kết quả âm tính với HBsAg.

Bảng 3.18 Liên quan mức tải lượng HBV DNA của sản phụ lúc sinh với sự xuất hiện HBsAg trong sữa non

Tải lượng HBV DNA thai phụ lúc sinh (copies/ml)	HBsAg trong sữa non		Tổng số	OR (95% CI)
	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)		
HBV DNA $> 10^5$	5 (20,8)	19 (79,2)	24 (100)	1,05
HBV DNA $\leq 10^5$	11 (20,0)	44 (80,0)	55 (100)	(0,32 - 3,45)
Tổng	16 (20,3)	63 (79,7)	79 (100)	

Nhận xét:

Tỷ lệ mẫu sữa non có HBsAg (+) ở nhóm thai phụ có mức tải lượng HBV DNA lúc sinh $> 10^5$ copies/ml là 20,8% (5/24), cao hơn ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $\leq 10^5$ copies/ml là 20% (11/55).

Khả năng sữa non bị nhiễm HBV ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $> 10^5$ copies/ml gấp 1,05 lần ở nhóm có tải lượng HBV DNA lúc sinh $\leq 10^5$ copies/ml.

Sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm HBV trong sữa non ở hai nhóm thai phụ trên không có ý nghĩa thống kê, OR (95% CI): 1,05 (0,32 - 3,45)

Bảng 3.19 Liên quan tình trạng HBeAg thai phụ lúc sinh với sự xuất hiện HBsAg trong sữa non

Tình trạng HBeAg thai phụ	HBsAg trong sữa non		Tổng số	OR (95% CI)
	Dương tính	Âm tính		
	n (%)	n (%)		
Dương tính	15 (22,1)	53 (77,9)	68 (100)	1,70 (0,19 - 15,22)
Âm tính	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (100)	
Tổng	16 (21,3)	59 (78,7)	75 (100)	

Nhận xét:

Tỷ lệ nhiễm HBsAg trong sữa non của nhóm thai phụ HBeAg(+) lúc sinh là 22,1% (15/68) cao hơn nhóm thai phụ HBeAg(-) lúc sinh với tỷ lệ là 14,3% (1/7).

Nguy cơ nhiễm HBsAg trong sữa non ở nhóm thai phụ HBeAg(+) lúc sinh cao gấp 1,70 lần nhóm HBeAg(-) lúc sinh. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, OR (95% CI): 1,70 (0,19 - 15,22).

Bảng 3.20 Vai trò HBsAg trong sữa non đối với sự lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

HBsAg trong sữa non	Lây truyền HBV mẹ - con		Tổng số
	Có n (%)	Không n (%)	
Dương tính	0 (0)	8 (100)	8 (100)
Âm tính	2 (5,1)	37 (94,9)	39 (100)
Tổng	2 (4,3)	45 (95,7)	47(100)

Nhận xét:

Trong nhóm bà mẹ có HBsAg(+) trong sữa non, không có trẻ nào bị lây nhiễm HBV từ mẹ. Các trẻ này đều được bú mẹ từ sau sinh.

Có 02 trẻ bị nhiễm HBV mạn tính do lây truyền HBV từ mẹ trong thời kỳ chu sinh. Cả hai trẻ này đều được bú mẹ và xét nghiệm mẫu sữa non của các bà mẹ có kết quả âm tính với HBsAg.

Bảng 3.21 Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn

Yếu tố	OR (95%CI)	p
HBeAg(+) của thai phụ lúc sinh	-	-
HBV DNA thai phụ lúc sinh $>10^4$ copies/ml	0,43 (0,08 - 2,48)	0,35
Phương pháp sinh thường	0,52 (0,09 - 2,95)	0,46

Nhận xét:

Trong các yếu tố nguy cơ trên không có yếu tố nào tác động độc lập đến tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn.

Bảng 3.22 Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con lúc 6 - 12 tháng tuổi

Yếu tố	OR (95%CI)	p
Thai phụ HBeAg(+) lúc sinh	-	-
HBV DNA thai phụ lúc sinh $>10^4$ copies/ml	0,99 (0,06 - 17,26)	0,99
Phương pháp sinh mổ	1,29 (0,07 - 22,56)	0,86
HBsAg(+) trong sữa non	-	-

Nhận xét:

Trong các yếu tố nguy cơ trên không có yếu tố nào tác động độc lập đến tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con lúc 6 - 12 tháng tuổi.

Chương 4

BÀN LUẬN

Ở nước ta, hướng dẫn điều trị bằng thuốc kháng vi rút phòng lây truyền viêm gan B từ mẹ sang con đã được Bộ Y tế ban hành năm 2014 [19]. Tuy nhiên tại thời điểm trước nghiên cứu phác đồ này mới chỉ được áp dụng tại một số Bệnh viện tuyến Trung ương, chưa được áp dụng tại tỉnh Hải Dương. Vì vậy nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên tại tỉnh Hải Dương đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị dự phòng này một cách hệ thống trên cả thai phụ và con sinh ra. Trước đó, nghiên cứu tiên phong trong lĩnh vực này ở Việt Nam là của tác giả Nguyễn Văn Bàng và cs (2014) áp dụng điều trị dự phòng thuốc kháng vi rút cho các thai phụ có tải lượng HBV DNA $>10^7$ copies/ml từ tuần thai thứ 32 [18]. Trong nghiên cứu này chúng tôi can thiệp điều trị cho các thai phụ có tải lượng HBV DNA $>10^6$ copies/ml và từ tuần thai thứ 28, như vậy thời điểm điều trị sớm hơn và ngưỡng điều trị thấp hơn, điều này hoàn toàn phù hợp với xu hướng chung của thế giới theo EASL (2017) [43] và AASLD (2018) [32].

4.1 Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 3 năm 2018 chúng tôi tiến hành nghiên cứu can thiệp và phân tích số liệu trên 80 thai phụ có tải lượng HBV DNA cao $>10^6$ copies/ml. Các thai phụ được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm điều trị, trong đó 39 thai phụ điều trị LAM và 41 thai phụ điều trị TDF.

Có sự tương đồng về độ tuổi, nghề nghiệp, địa dư, số lần sinh con, số người nhiễm HBV trong hộ gia đình của các của các thai phụ thuộc hai nhóm điều trị LAM và TDF. Ngoài ra, mức tải lượng HBV DNA, tình trạng HBeAg

tại thời điểm bắt đầu điều trị và số ngày điều trị trung bình của các thai phụ thuộc hai nhóm LAM và TDF cũng không có sự khác biệt.

Các con sinh ra trong thời gian nghiên cứu của các thai phụ thuộc hai nhóm điều trị LAM và TDF cũng có sự tương đồng về về cân nặng lúc sinh; tuổi thai; tình trạng tiêm vắc xin VGB, HBIG mũi 1; thời điểm tiêm vắc xin VGB, HBIG mũi 1 sau sinh và tình trạng bú mẹ.

Vì vậy các phân tích đánh giá về yếu tố liên quan và so sánh hiệu quả điều trị ở hai nhóm LAM và TDF sẽ có độ tin cậy cao và giảm các sai số mắc phải.

4.2 Tác động ngăn lây truyền vi rút viêm gan B sang con của thuốc lamivudine và tenofovir cuối thai kỳ

Trong nghiên cứu này chúng tôi can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút LAM, TDF cho thai phụ có tải lượng vi rút HBV DNA máu cao $>10^6$ copies/ml từ 28 tuần thai với mục đích giảm tải lượng vi rút HBV DNA ở thai phụ, qua đó ngăn chặn lây truyền HBV từ mẹ sang con. Đồng thời nhóm nghiên cứu cũng tiến hành so sánh tác động của hai loại thuốc LAM và TDF trên thai phụ và con nhằm tìm ra loại thuốc an toàn và hiệu quả hơn.

4.2.1 Tình trạng nhiễm HBV máu cuống rốn

Sự xuất hiện HBV trong máu cuống rốn chứng tỏ có sự lây nhiễm HBV từ máu mẹ sang con ngay từ trong tử cung và trong khi chuyển dạ đẻ. Với các bà mẹ có mức tải lượng HBV DNA máu cao $\geq 7,5$ lgIU/ml nhưng không can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút trong thai kỳ thì tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn khá cao là 31,48% theo nghiên cứu của Chen và cs [16]. Với các bà mẹ nhiễm HBV chung tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn cũng cao là 35,6% theo nghiên cứu của Chu Thị Thu Hà và cs [7].

Ngược lại, khi can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút cho thai phụ tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn giảm nhiều. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ

nhiễm HBV máu cuống rốn là 11,4% (4/35) trong nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM và 9,1% (3/33) trong nhóm trẻ có mẹ điều trị TDF, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Bên cạnh đó mức tải lượng HBV DNA trong máu cuống rốn những trường hợp nhiễm không cao, chủ yếu dưới ngưỡng phát hiện, chỉ có 2 trường hợp có mức tải lượng vi rút cao hơn là $5,7 \times 10^3$ copies/ml và $1,4 \times 10^3$ copies/ml. Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng và cs cho kết quả tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn lần lượt là 8,2% ở nhóm trẻ có mẹ điều trị TDF và 9,1% ở nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM [18]. Kết quả nghiên cứu của Chen và cs can thiệp điều trị TDF cho 62 thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng vi rút $\geq 7,5$ lgIU/ml cho thấy tỷ lệ nhiễm HBV DNA (+) trong máu cuống rốn con thấp là 6,15% [16].

Mặt khác, nhiễm HBV máu cuống rốn cũng gợi ý tình trạng nhiễm HBV sau này ở trẻ.

Theo nghiên cứu của Phí Đức Long và cs tỷ lệ HBsAg (+) lúc 12 tháng tuổi ở nhóm trẻ có HBsAg (+) trong máu cuống rốn là 11,8% cao hơn rõ rệt nhóm trẻ có HBsAg (-) trong máu cuống rốn là 0,9% với $p < 0,01$. Nguy cơ nhiễm HBV lúc 12 tháng tuổi ở trẻ có HBsAg (+) trong máu cuống rốn gấp 14,5 lần nhóm HBsAg (-) trong máu cuống rốn [93].

Kết quả nghiên cứu của Chen và cs (2015) cho thấy những trẻ bị nhiễm HBV máu cuống rốn có khả năng nhiễm tại thời điểm 6 tháng tuổi với OR (95% CI) = 6,20 (1,35 - 28,47). Mặt khác, nghiên cứu cũng chỉ ra mức tải lượng HBV DNA máu cuống rốn > 300 IU/ml có giá trị dự đoán cao khả năng trẻ bị nhiễm HBV về sau [16].

Trong nghiên cứu của chúng tôi do không đánh giá được tình trạng nhiễm HBV ở tất cả các mẫu máu cuống rốn nên số lượng mẫu phân tích chưa đủ lớn. Vì vậy kết quả nghiên cứu chưa chỉ ra được mối liên quan này.

4.2.2 Tình trạng nhiễm HBV lúc 6 - 12 tháng tuổi

Tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi có 03/47 trẻ nhiễm HBV với tải lượng HBV DNA cao. Tuy nhiên các trẻ này đều không phát hiện thấy có vi rút VGB trong máu tại thời điểm ngay sau đẻ và 1 tháng tuổi. Điều này có thể lý giải dựa trên kết quả nghiên cứu của Zhang và cs: các markers HBV(+) lúc sinh không thể kết luận về lây nhiễm HBV từ mẹ sang con và ngược lại markers HBV(-) lúc sinh cũng không thể loại trừ lây nhiễm HBV từ mẹ sang con vì có thể liên quan đến thời kỳ ủ bệnh dài của vi rút VGB [12].

Để có thêm căn cứ khẳng định tình trạng nhiễm HBV ở trẻ là do lây nhiễm từ mẹ trong thời kỳ chu sinh nhóm nghiên cứu đã tiến hành thêm xét nghiệm HBcAb total và HBcAb IgM ở 3 trẻ này. Kết quả cho thấy có 1 trẻ bị nhiễm cấp tính với HBcAb total (+)/HBcAb IgM (+) và 02 trẻ nhiễm mạn tính với HBcAb total (+)/HBcAb IgM (-).

Với trẻ nhiễm HBV cấp tính chúng tôi chưa tìm ra được yếu tố liên quan đến lây nhiễm. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng và cs đã chỉ ra nếu trong gia đình có bố và mẹ đều nhiễm HBV thì con có nguy cơ nhiễm cao gấp 45 lần trẻ không có bố và mẹ nhiễm HBV; nếu có 1 anh, chị hoặc em nhiễm HBV thì nguy cơ nhiễm HBV những trẻ còn lại tăng lên 25 lần; nếu có từ 2 anh, chị hoặc em trở lên nhiễm HBV thì nguy cơ nhiễm HBV các trẻ khác trên 200 lần so với những trẻ không có anh, chị hoặc em nhiễm HBV [26]. Tuy nhiên trường hợp nhiễm cấp trong nghiên cứu này là con đầu tiên, bố không bị nhiễm HBV. Ngoài ra trẻ này được tiêm vắc xin VGB và HBIG sau sinh, được bú mẹ liên tục đến 12 tháng tuổi, bà mẹ không bị tổn thương núm vú, không bị viêm tắc tuyến sữa, xét nghiệm sữa non và sữa thường đều âm tính với HBsAg. Bên cạnh đó, xét nghiệm marker vi rút VGB của trẻ này lúc 12 tháng tuổi cho kết quả song song tồn tại HBV DNA và antiHBs, với HBsAg âm tính. Nguyên nhân hiện tượng này có thể do đột biến trốn thoát

của vi rút VGB nên các xét nghiệm hiện tại không thể phát hiện ra kháng nguyên HBsAg của vi rút và trẻ này bị nhiễm chủng vi rút VGB khác, không bị tác động trung hòa bởi kháng thể antiHBs.

Hai trẻ nhiễm mạn tính có tải lượng HBV DNA rất cao $>10^7$ copies/ml. Như vậy kết cục tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con trong giai đoạn chu sinh trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,25% (2/47). Trong đó ở nhóm mẹ điều trị LAM có 01/21 trẻ nhiễm HBV mạn tính do lây truyền từ mẹ trong giai đoạn chu sinh chiếm tỷ lệ 4,8%; ở nhóm mẹ điều trị TDF tỷ lệ này thấp hơn là 3,8% (01/26), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy điều trị thuốc kháng vi rút LAM, TDF cuối thai kỳ có hiệu quả trong việc ngăn lây truyền HBV từ mẹ sang con. Mặc dù không có nhóm chứng để so sánh hiệu quả điều trị nhưng tỷ lệ lây truyền dọc HBV từ mẹ sang con sau can thiệp điều trị LAM, TDF trong nghiên cứu của chúng tôi là rất thấp, tương tự nhiều nghiên cứu trong lĩnh vực này trên thế giới và tại Việt Nam.

Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm thai phụ can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút thấp hơn nhiều so với các trường hợp thai phụ không được điều trị thuốc kháng vi rút, mặc dù các con sinh ra đều được tiêm vắc xin VGB và HBIG sau sinh.

Nghiên cứu đầu tiên tại Hà Lan (2003) được tiến hành trên 8 thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA $\geq 1,2 \times 10^9$ geq/ml (1 geq = 1 IU $\approx 5,3$ copies/ml) được điều trị bằng lamivudine 150mg/ngày trong tháng cuối của thời kỳ mang thai (điều trị từ tuần thai 34 đến lúc sinh), con của các thai phụ này đều được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIG trong vòng 24 giờ đầu sau sinh. Kết quả tỷ lệ nhiễm HBV ở con tại thời điểm 12 tháng tuổi ở nhóm có mẹ điều trị lamivudine là 12,5% thấp hơn nhiều so với nhóm trẻ có

mẹ không điều trị là 28%. Nghiên cứu này tuy được tiến hành trên số lượng mẫu ít, thời gian điều trị ngắn nhưng bước đầu cho thấy hiệu quả của lamivudine trong ngăn lây truyền dọc HBV từ mẹ sang con, đồng thời có tác dụng định hướng cho các nghiên cứu về sau [64].

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng tại Trung Quốc của Xu và cs đã thực sự khẳng định hiệu quả của lamivudine điều trị trong những tháng cuối thời kỳ mang thai: tỷ lệ con sinh ra mang HBsAg và HBV DNA ở nhóm điều trị lamivudine lần lượt là 18% và 20% thấp hơn nhiều so với nhóm chứng có tỷ lệ tương ứng là 39% và 46%, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [14].

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng của Zhang và cs (2014) trên các thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA $>10^6$ copies/ml được dùng thuốc kháng vi rút lamivudine ($n = 53$) hoặc telbivudin ($n = 257$) bắt đầu từ tuần thai 28 - 30. Kết quả cho thấy hiệu quả can thiệp điều trị rất tốt, không có trẻ nào bị nhiễm HBV tại thời điểm 52 tuần tuổi, trong khi đó tỷ lệ trẻ nhiễm HBV ở nhóm chứng ($n = 363$) là 2,84% [15].

Kết quả phân tích gộp của Han và cs (2011) dựa trên các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy lamivudine có hiệu quả rõ trong giảm lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con so với nhóm chứng với $RR = 0.33$, 95% CI: 0.21 - 0.50 [80].

Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy TDF chứng tỏ hiệu quả rõ trong ngăn lây truyền HBV từ mẹ sang con. Tác giả Celen và cs (2013) tiến hành nghiên cứu trên thai phụ nhiễm HBV mạn tính có HBV DNA $>10^7$ copies/ml được điều trị bằng TDF từ tuần thai 18 - 27 ($n=21$), nhóm chứng gồm 24 thai phụ không điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả phòng lây truyền dọc HBV từ mẹ sang con thông qua tỷ lệ nhiễm HBV con tại thời

điểm 28 tuần sau sinh ở nhóm điều trị là 0%, ở nhóm chứng tỷ lệ cao hơn là 8,3% với $p = 0,022$ [94].

Tác giả Chen và cs (2015) nghiên cứu trên 118 thai phụ HBsAg(+) có tải lượng HBV DNA $>7,5$ lg IU/mL, trong đó 62 thai phụ điều trị tenofovir 300mg/ngày từ tuần thai 30 - 32 liên tục đến sau sinh 1 tháng và 56 thai phụ không điều trị thuộc nhóm chứng. So sánh hiệu quả ngăn lây truyền VGB từ mẹ sang con của hai nhóm tại thời điểm con được 6 tháng tuổi cho thấy: ở nhóm điều trị tenofovir tỷ lệ lây truyền VGB từ mẹ sang con là 1,54% thấp hơn nhiều so với nhóm chứng có tỷ lệ là 10,71% với $p = 0,0481$ [95]. Nghiên cứu phân tích gộp của Chen và cs (2017) dựa trên 5 nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng từ năm 2013 đến năm 2016, đối tượng các thai phụ có tải lượng HBV DNA $>7,7$ lg IU/mL được điều trị TDF từ 3 tháng cuối thời kỳ mang thai và nhóm chứng là các thai phụ không điều trị. Kết quả phân tích cho thấy TDF chứng tỏ hiệu quả rõ rệt trong giảm lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con so với nhóm chứng với OR = 0.21, 95% CI: 0.07 - 0.61 [17]. Một nghiên cứu tiến cứu đa trung tâm được tiến hành tại Australia trên các thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA $>10^7$ copies/ml, được điều trị thuốc kháng vi rút từ tuần thai 32, trong đó 58 thai phụ điều trị bằng tenofovir, 52 thai phụ được điều trị lamivudine và nhóm chứng gồm 20 thai phụ. Kết quả về tỷ lệ lây truyền dọc HBV từ mẹ sang con đã giảm rất thấp chỉ còn 2% ở nhóm điều trị tenofovir và 0% ở nhóm điều trị lamivudine, trong khi đó ở nhóm chứng tỷ lệ này là 20% [96].

Tại Việt Nam, nghiên cứu đầu tiên trong lĩnh vực này của tác giả Nguyễn Văn Bàng và cs (2014) trên các thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA $>10^7$ copies/ml được can thiệp điều trị thuốc lamivudine ($n = 33$) và tenofovir ($n = 49$) vào giai đoạn tuần thai 32 và liên tục 4 tuần sau sinh, kết quả cho thấy cả lamivudine và tenofovir đều chứng tỏ hiệu quả làm

giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con với tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ lúc 52 tuần tuổi chỉ là 2,4%, trong đó ở nhóm trẻ có mẹ điều trị lamivudine là 3% và nhóm có mẹ điều trị tenofovir là 2% [18].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy LAM và TDF đều chứng tỏ hiệu quả tốt trong giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con tương tự các nghiên cứu khác ở trên thế giới và tại Việt Nam.

4.2.3 Các biểu hiện bất thường của con ngay sau sinh

Qua quá trình nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận được tình trạng dị tật bẩm sinh ở con. Các con sinh ra đều không phải can thiệp chăm sóc và điều trị tích cực ở cả hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM, TDF. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi đã cung cấp thêm các chứng cứ khoa học về tính an toàn của LAM và TDF điều trị trong 3 tháng cuối thai kỳ ở các thai phụ nhiễm vi rút VGB mạn tính có tải lượng HBV DNA máu cao.

Trước đó tính an toàn của lamivudine điều trị cuối thai kỳ ở các thai phụ HIV và VGB đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu, tỷ lệ con bị dị tật bẩm sinh ở các thai phụ điều trị LAM không khác biệt so với tỷ lệ chung của cộng đồng là 2,7% theo nguồn dữ liệu nghiên cứu của APR 2017 [73]. Bên cạnh đó, TDF là thuốc mới được chấp thuận trong điều trị VGB ở phụ nữ mang thai từ năm 2008, những báo cáo về sự an toàn của thuốc trong điều trị thai phụ HIV cũng cho thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh của nhóm trẻ có mẹ điều trị TDF là 5%, không khác biệt với tỷ lệ này ở nhóm trẻ có mẹ không điều trị TDF là 4,8% với $p > 0,05$ [77],[78].

Nghiên cứu phân tích gộp của Chen và cs (2017) dựa trên kết quả 5 nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng điều trị TDF cho thai phụ trong những tháng cuối thời kỳ mang thai cho thấy sự an toàn của TDF đối với thai nhi. Kết quả phân tích cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ dị tật bẩm sinh

giữa hai nhóm trẻ có mẹ điều trị TDF so với nhóm chứng với OR (95% CI) = 1,85 (0,42 - 8,18) ($p = 0,420$) [17].

Các nghiên cứu khác trên thế giới tiến hành can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút LAM, TDF cho các thai phụ từ 3 tháng cuối thời kỳ mang thai cũng cho kết quả tương tự. Các con sinh ra không ghi nhận được những biến cố bất thường cũng như tình trạng dị tật bẩm sinh [14],[15],[16],[18].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sự an toàn đối với thai nhi của LAM và TDF điều trị cho thai phụ trong 3 tháng cuối thời kỳ mang thai tương tự các nghiên cứu khác trên thế giới.

Mục tiêu quan trọng của can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút cho các thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA máu cao là ngăn chặn đường lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con. Điều này được thể hiện rõ qua tình trạng nhiễm vi rút VGB ở con qua các thời điểm và kết luận cuối cùng tại thời điểm con 6 - 12 tháng tuổi.

4.3 Tác động đến thai phụ của thuốc kháng vi rút lamivudine, tenofovir điều trị cuối thai kỳ

4.3.1 Hiệu quả giảm tải lượng HBV DNA sau điều trị tính đến thời điểm chuyển dạ đẻ (lúc sinh)

Khi xem xét hiệu quả điều trị giảm tải lượng vi rút tính đến thời điểm chuyển dạ đẻ chúng tôi nhận thấy: tỷ lệ thai phụ còn mức tải lượng HBV DNA cao $> 10^6$ copies/ml và từ $10^4 - 10^6$ copies/ml sau điều trị LAM lần lượt là 10,3% (4/39) và 71,8% (28/39), cao hơn rõ rệt ở nhóm thai phụ sau điều trị TDF với tỷ lệ tương ứng lần lượt là 4,9% (2/41) và 19,5% (8/41). Hơn nữa, sau điều trị TDF, tỷ lệ thai phụ có mức tải lượng HBV DNA $< 10^4$ copies/ml là 75,6% (31/41), cao hơn rõ rệt ở nhóm LAM với tỷ lệ là 17,9% (7/39). Sự khác biệt về các tỷ lệ trên giữa hai nhóm thai phụ điều trị LAM và TDF có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bên cạnh đó, khi so sánh hiệu quả giảm tải lượng HBV DNA trước - sau điều trị theo $\log_{10}$ (lg) ở hai nhóm chúng tôi nhận thấy: trung bình lg HBV DNA (copies/ml) của thai phụ lúc trước điều trị ở nhóm LAM là $6,98 \pm 0,49$, ở nhóm TDF là $7,16 \pm 0,69$; sau điều trị giảm xuống còn $4,7 \pm 1,3$ ở nhóm điều trị LAM và $3,1 \pm 1,7$ ở nhóm điều trị TDF. Mức giảm lg HBV DNA trước - sau điều trị ở nhóm TDF tập trung $\geq 3,5$ lg cao hơn rõ rệt ở nhóm thai phụ điều trị LAM với mức giảm tập trung $\leq 2,4$ lg copies/ml, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Các nghiên cứu khác trên thế giới và tại Việt Nam cũng cho thấy rõ hiệu quả giảm tải lượng HBV DNA sau điều trị TDF vượt trội hơn LAM:

Theo nghiên cứu của Celen và cs có 62% thai phụ có mức tải lượng HBV DNA giảm từ $>10^7$ copies/ml xuống còn < 250 copies/ml tại thời điểm chuyển dạ đẻ sau khi được điều trị TDF từ tuần thai 18 - 27 đến lúc sinh con [94]. Samadi Kochaksaraei và cs (2016) tiến hành nghiên cứu tại Canada, can thiệp điều trị TDF cho thai phụ trong 3 tháng cuối thời kỳ mang thai, kết quả cho thấy tải lượng HBV DNA của thai phụ giảm trung bình 5,49 lg [97].

Nghiên cứu của Jourdain và cs tiến hành tại Thái Lan cũng cho kết quả tương tự, sau điều trị TDF từ tuần thai 28 mức tải lượng HBV DNA trung bình tại thời điểm sinh con là 4 lg IU/ml, đã giảm nhiều so với HBV DNA trung bình trước điều trị là 7,6 lg IU/ml [81].

Wang và cs nghiên cứu can thiệp điều trị TDF cho 50 thai phụ VGB có tải lượng HBV DNA $> 10^6$ IU/ml, đã được chứng minh kháng lamivudine, khởi điểm điều trị ở tuần thai 24 - 28, kết quả nghiên cứu một lần nữa khẳng định TDF có hiệu quả giảm mạnh tải lượng HBV DNA: tỷ lệ đạt mức tải lượng HBV DNA < 1000 IU/ml sau điều trị 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần tăng nhanh lần lượt là 2,1%; 18,75%; 35,4%. Đặc biệt tại thời điểm chuyển dạ đẻ có 39,6% thai phụ không phát hiện có HBV DNA [98].

Trong khi đó, kết quả của các nghiên cứu khác đã cho thấy mức giảm tải lượng HBV DNA sau điều trị LAM thấp hơn, tập trung ≤ 3 lg copies/ml.

Theo nghiên cứu của Li và cs (2003) mức tải lượng HBV DNA trung bình giảm từ $7,49 \pm 0,54$ lg copies/ml lúc trước điều trị LAM xuống $5,33 \pm 1,34$ lg copies/ml lúc sinh con [99].

Nghiên cứu phân tích gộp của Han và cs (2011) từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên thai phụ HBV(+) được điều trị lamivudine từ tuần thai 28 cũng cho kết quả tương tự, mặc dù LAM chứng tỏ hiệu quả trong ngăn lây truyền HBV từ mẹ sang con nhưng mức tải lượng HBV DNA giảm sau điều trị tính đến thời điểm chuyển dạ đẻ chỉ khoảng 2 - 3 lg copies/ml [80].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Bàng và cs (2014) cho kết quả: ở nhóm thai phụ điều trị TDF tải lượng HBV DNA (copies/ml) giảm tập trung ở mức 3 - 4 lg (81,7%), ngược lại ở nhóm thai phụ điều trị LAM tải lượng HBV DNA giảm ở mức thấp hơn là 1 - 3 lg copies/ml (75,8%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [18].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi về hiệu quả giảm tải lượng HBV DNA sau điều trị TDF và LAM là tương đồng với các nghiên cứu khác tại Việt Nam và thế giới.

Bên cạnh đó tính an toàn của các thuốc điều trị trong nghiên cứu được đánh giá dựa vào các biến cố bất thường xảy ra ở thai phụ trong quá trình điều trị bao gồm cả biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng.

4.3.2 Tác động thuốc điều trị đến một số chức năng các cơ quan

Tình trạng tăng mức men ALT xảy ra ở cả hai nhóm thai phụ sau điều trị LAM và TDF với mức tăng trung bình ≤ 2 lần so với trước điều trị. Trong đó 01 trường hợp thuộc nhóm điều trị LAM có mức tăng cao nhất là 5,4 lần so với trước điều trị với chỉ số là 115,5 U/l và 01 trường hợp thuộc nhóm điều

trị TDF có mức tăng cao nhất là 3,9 lần so với trước điều trị với chỉ số là 115 U/l. Cả hai trường hợp này đều không có các biểu hiện lâm sàng của vượng bệnh, quá trình sinh con diễn ra bình thường. Trong giai đoạn tiếp tục điều trị sau sinh, trường hợp điều trị TDF mức ALT trở về bình thường, còn thai phụ điều trị LAM mức ALT vẫn cao là 113,6 U/l. Thai phụ này được tiếp tục theo dõi và điều trị tại Khoa Truyền nhiễm - Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương.

Ngoài ra, sau quá trình can thiệp điều trị LAM và TDF các chỉ số trung bình của ure và creatinin đều trong giới hạn bình thường. Trong đó chỉ số creatinin tăng ≤ 2 lần so với trước điều trị, giá trị tăng cao nhất là 93 $\mu\text{mol/l}$ ở nhóm điều trị LAM và 94 $\mu\text{mol/l}$ ở nhóm điều trị TDF.

Chỉ số haemoglobin sau điều trị LAM tăng hơn so với trước điều trị và trong giới hạn bình thường. Sau điều trị TDF có 1 trường hợp haemoglobin giảm thấp hơn so với trước điều trị là 72g/l, trong khi các chỉ số về số lượng hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu của trường hợp này đều trong giới hạn bình thường và thai phụ không phải can thiệp các điều trị khác.

Các nghiên cứu khác cũng cho thấy có tình trạng tăng men gan trong quá trình điều trị TDF và LAM. Nghiên cứu của Pan và cs cho kết quả men ALT tăng từ 1,1 đến 5 lần và creatinin tăng từ 1,3 đến 3 lần trị số bình thường sau điều trị TDF cho thai phụ, không có trường hợp nào xuất hiện bùng phát VGB trong quá trình điều trị [100].

Kết quả nghiên cứu của Chen và cs (2015) cũng cho thấy có tình trạng tăng ALT khi điều trị TDF cho các thai phụ từ tuần thai 30 - 32. Đặc biệt có 2 trường hợp ALT tăng > 2 lần giá trị bình thường liên tục trong 3 tháng chiếm tỷ lệ 3,23% (2/62) và 2 trường hợp ALT tăng > 5 lần giá trị bình thường (3,23%) nhưng thoáng quá và tự thuyên giảm. Trong khi đó, so với nhóm chứng không điều trị ($n = 56$) tình trạng tăng ALT > 2 lần và > 5 lần giá trị bình thường xảy ra ở nhiều thai phụ hơn với các tỷ lệ tương ứng là 14,29%

(8/56) và 12,5% (7/56). Tuy nhiên tất cả các trường hợp này ở nhóm điều trị và nhóm chứng đều không có dấu hiệu bùng phát VGB [16].

Nghiên cứu của Xu và cs can thiệp điều trị LAM cho 89 thai phụ từ tuần thai 32 ± 2 tuần đến sau sinh 4 tuần. Kết quả cho thấy trong quá trình điều trị LAM cũng xảy ra tình trạng tăng ALT với tỷ lệ 25% (22/89), trong khi đó ở nhóm chứng điều trị placebo tỷ lệ này cao hơn là 49% (30/61) [14].

Kết quả nghiên cứu của Zhang và cs (2014) cũng cho kết quả tương tự. Trong quá trình điều trị LAM cho 53 thai phụ từ tuần thai 28 - 30 đến sau sinh 4 tuần có tình trạng tăng ALT từ 1,3 - 4,5 lần so với giá trị bình thường. Đồng thời không có thai phụ nào xuất hiện bùng phát viêm gan B trong suốt quá trình điều trị [15].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Bàng và cs tại Việt Nam cho thấy có tình trạng tăng nhẹ men ALT trong quá trình điều trị LAM và TDF cho các thai phụ từ tuần thai 32. Trong đó ở nhóm điều trị TDF có 2/49 (4,1%) thai phụ có mức ALT tăng nhẹ từ 2 - 3 lần giá trị bình thường, ở nhóm điều trị LAM có 1/33 (3,0%) trường hợp xuất hiện tăng ALT gấp 4 lần giá trị bình thường và không có thai phụ nào xảy ra bùng phát VGB trong suốt quá trình điều trị [18].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới và tại Việt Nam.

4.3.3 Tác dụng phụ của thuốc điều trị

Chúng tôi nghi nhận được 6,3% (5/80) thai phụ xảy ra tác dụng phụ, trong đó có 1 trường hợp ở nhóm điều trị LAM và 4 trường hợp ở nhóm TDF. Các biểu hiện về tiêu hóa là phổ biến nhất bao gồm: chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Ngoài ra còn có các biểu hiện khác như: mệt mỏi, chóng mặt, ban đỏ da. Tần suất xuất hiện các biểu hiện này không nhiều, chỉ xảy ra trong tuần

đầu sau điều trị, mức độ biểu hiện nhẹ và không phải can thiệp thêm các thuốc khác cũng như không phải ngừng điều trị thuốc LAM, TDF.

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Bàng và cs cũng cho kết quả tương tự: các biểu hiện tác dụng phụ xảy ra ở nhóm thai phụ điều trị TDF nhiều hơn nhóm LAM, các biểu hiện này xuất hiện ngay trong tuần đầu điều trị, mức độ nhẹ thoáng qua và chủ yếu là biểu hiện ở đường tiêu hóa bao gồm: buồn nôn, chán ăn, chướng bụng, tiêu chảy [18].

Kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng tại Trung Quốc của tác giả Xu và cs cho thấy: tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ ở nhóm các thai phụ được can thiệp điều trị LAM là 8% (7/89), không khác biệt so với tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ ở nhóm các thai phụ điều trị placebo (nhóm chứng) là 10% (6/61) [14].

Ngoài ra, Han và cs tiến hành nghiên cứu phân tích gộp từ 15 nghiên cứu can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về điều trị thuốc kháng vi rút LAM cho các thai phụ viêm gan B. Các nghiên cứu này được trích từ nguồn dữ liệu của Medline, Embase, Cochrane Library tính đến tháng 1/2011. Kết quả phân tích cho thấy các tác dụng phụ ghi nhận được ở nhóm thai phụ điều trị LAM là rất ít và không khác biệt so với nhóm chứng không điều trị ($p = 0,97$) [80].

Tác giả Chen và cs (2015) tiến hành nghiên cứu can thiệp điều trị TDF cho 62 thai phụ nhiễm vi rút VGB mạn tính có tải lượng HBV DNA cao $\geq 7,5 \log_{10}$ IU/ml từ tuần thai 30 - 32 liên tục đến sau sinh 1 tháng. Kết quả nghiên cứu đã ghi nhận được một số tác dụng phụ trong quá trình điều trị TDF bao gồm: buồn nôn, nôn và ngứa. Các biểu hiện này xuất hiện trong tuần đầu hoặc tuần thứ 2 sau điều trị TDF với mức độ nhẹ, thuyên giảm một cách tự nhiên và không phải ngừng điều trị thuốc [16].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới và tại Việt Nam.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Pan và cs (2016) can thiệp điều trị TDF cho 97 thai phụ từ tuần thai 30 - 32 đến sau sinh 4 tuần, các biểu hiện tác dụng phụ ghi nhận được nhiều hơn nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài các biểu hiện ở hệ tiêu hóa còn xuất hiện các biến cố khác như: ho, đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, ngứa, ban đỏ. Ngoài ra có 1 thai phụ phải ngừng điều trị do bị nôn nhiều [100]. Nghiên cứu của Zhang và cs (2014) đã ghi nhận được thêm tác dụng phụ sau điều trị LAM cho thai phụ bao gồm: đau cơ, đau khớp [15].

4.4 Một số yếu tố liên quan đến lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

Trong nghiên cứu này chúng tôi tập trung phân tích một số yếu tố liên quan đến đường lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con bao gồm: tình trạng HBeAg của thai phụ, mức tải lượng HBV DNA của thai phụ lúc sinh, phương pháp sinh (sinh thường/sinh mổ) và tình trạng bú mẹ.

4.4.1 Liên quan tình trạng HBeAg của thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm HBV ở con

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định thai phụ có HBeAg(+) là một trong những yếu tố làm tăng lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tại thời điểm sinh con có 90,8% thai phụ HBeAg(+), chỉ có một tỷ lệ nhỏ là 9,2% thai phụ HBeAg(-). Khi tìm hiểu vai trò của marker HBeAg ở thai phụ lúc sinh đối với lây nhiễm HBV từ mẹ sang con chúng tôi nhận thấy các trường hợp con nhiễm HBV máu cuống rốn và lúc 6 - 12 tháng đều sinh ra từ các thai phụ HBeAg(+). Ở nhóm thai phụ HBeAg(-) không có trẻ nào nhiễm HBV máu

cuồng rôn cũng như tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới và tại Việt Nam.

Tác giả Liu và cộng sự nghiên cứu trên 256 thai phụ HBsAg(+) cho kết quả có 3,9% trẻ bị lây nhiễm HBV từ mẹ và tất cả các trẻ này đều được sinh ra từ các bà mẹ HBeAg(+) [13]. Nghiên cứu của Yin và cộng sự (2013) cho kết quả tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm thai phụ HBsAg(+)/HBeAg(+) là 4,4%, trong khi ở nhóm thai phụ HBeAg(-) không có trẻ nào bị lây nhiễm HBV từ mẹ ($p < 0,05$) [41].

Theo nghiên cứu của Chu Thị Thu Hà và cs (2007) nguy cơ xuất hiện HBsAg(+) máu cuống rốn ở các bà mẹ có HBeAg(+) gấp 68,55 lần so với mẹ có HBeAg(-) [7]. Nghiên cứu của Phí Đức Long và cộng sự cho kết quả: nguy cơ nhiễm HBV lúc 12 tháng tuổi ở con sinh ra từ các bà mẹ HBeAg(+) cao gấp 12 lần con các bà mẹ HBeAg(-) [93].

4.4.2 Liên quan tải lượng HBV DNA thai phụ lúc sinh với tình trạng nhiễm vi rút viêm gan B ở con

Có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng khi tải lượng HBV DNA trong huyết thanh của thai phụ tăng cao vượt quá hàng rào ngăn cản sinh lý của rau thai thì sẽ tạo cơ hội cho HBV sang máu con khi có bất cứ điều kiện thuận lợi nhỏ nào. Mặt khác HBV DNA cao trong huyết thanh mẹ quyết định lượng vi rút VGB trong sữa mẹ, noãn và phôi thai, từ đó có thể làm tăng nguy cơ lây truyền HBV sang con. Trong đó mức tải lượng HBV DNA 10^6 copies/ml được coi là ngưỡng lây truyền HBV từ mẹ sang con, thai phụ có tải lượng vi rút càng cao thì tỷ lệ lây truyền HBV sang con càng cao [101],[13],[102],[36].

Trong nghiên cứu của Zhang và cs (2016) tất cả các trường hợp thất bại của tiêm phòng vắc xin VGB đều xảy ra ở trẻ có mẹ HBV DNA $> 10^6$ copies/ml [12]. Nghiên cứu của Hu và cs cho kết quả tỷ lệ lây truyền HBV từ

mẹ sang con ở nhóm bà mẹ có HBV DNA $>10^6$ copies/ml là 10,3%, cao hơn tỷ lệ lây truyền chung của các bà mẹ HBsAg (+) chỉ là 2,4% [42]. Liu và cs nghiên cứu trên 256 thai phụ HBsAg (+) và con sinh ra trong thời gian nghiên cứu cho kết quả tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con là 3,9% và tất cả các trường hợp trẻ bị lây nhiễm HBV đều sinh ra từ các bà mẹ có tải lượng HBV DNA từ 6,75 - 8 lgIU/ml [13]. Kết quả nghiên cứu của Zou và cs (2012) đã cho thấy sự liên quan chặt chẽ giữa tải lượng HBV DNA của thai phụ với lây nhiễm HBV sang con, cụ thể khi nồng độ HBV DNA trước khi sinh của mẹ đã được phân tầng theo các mức: dưới 6; 6 - 6,99; 7 - 7,99 và $\geq 8 \log (10)$ copies/ ml, thì tỷ lệ trẻ bị lây nhiễm HBV từ mẹ tương ứng là 0%; 3,2% ; 6,7% và 7,6% với $p < 0,001$ [11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các thai phụ được chọn vào nghiên cứu can thiệp đều có tải lượng HBV DNA $>10^6$ copies/ml. Sau thời gian can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút LAM, TDF chúng tôi phân tích sự liên quan tình trạng nhiễm HBV ở con với mức tải lượng HBV DNA của thai phụ tại thời điểm chuyển dạ đẻ, kết quả cho thấy:

Tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm thai phụ có mức tải lượng HBV DNA lúc sinh $>10^4$ copies/ml là 14,3% (5/35), cao hơn ở nhóm thai phụ có mức tải lượng HBV DNA lúc sinh $\leq 10^4$ copies/ml là 6,1% (2/33). Khả năng con bị nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $>10^4$ copies/ml cao gấp 2,58 lần nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $\leq 10^4$ copies/ml. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với OR (95% CI): 2,58 (0,47 - 14,35).

Tỷ lệ nhiễm HBV ở con tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $>10^4$ copies/ml là 4,3% (1/23) cao hơn ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA $\leq 10^4$ copies/ml với tỷ lệ là 4,2% (1/24). Khả năng lây truyền HBV sang con từ các thai phụ có tải lượng HBV

DNA lúc sinh $>10^4$ copies/ml gấp 1,045 lần nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA $\leq 10^4$ copies/ml. Tuy nhiên sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê, OR (95% CI): 1,045 (0,06-17,77).

Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của Yin và cs (2013) đã cho thấy lây nhiễm HBV chu sinh từ mẹ sang con chỉ xảy ra khi tải lượng HBV DNA của thai phụ $> 10^3$ copies/ml [41].

Trong nghiên cứu này, do số lượng con theo dõi được tình trạng nhiễm HBV chưa đủ lớn và tỷ lệ nhiễm HBV ở con thấp nên chưa chỉ ra được sự liên quan chặt chẽ giữa mức tải lượng HBV DNA của thai phụ trước sinh với lây nhiễm HBV sang con. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng đã chỉ ra được yếu tố tải lượng HBV DNA $>10^4$ copies/ml của mẹ lúc sinh làm tăng lây nhiễm HBV máu cuống rốn.

4.4.3 Liên quan phương pháp sinh (sinh thường/sinh mổ) với tình trạng nhiễm vi rút viêm gan B ở con

Khi tìm hiểu về mối liên quan giữa phương pháp sinh (sinh thường/sinh mổ) với lây truyền HBV từ mẹ sang con chúng tôi đánh giá thông qua tình trạng nhiễm HBV con tại hai thời điểm ngay sau sinh và lúc 6 - 12 tháng tuổi. Kết quả cho thấy tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm thai phụ sinh thường là 13,2% (5/38), cao hơn tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm sản phụ sinh mổ là 6,7% (2/30). Khả năng con bị nhiễm HBV máu cuống rốn ở nhóm sản phụ sinh thường cao gấp 2,1 lần ở nhóm sản phụ sinh mổ [OR (95% CI): 2,10 (0,40 - 11,80)]. Ngược lại, tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm thai phụ sinh mổ là 5,3% (1/19), cao hơn ở nhóm thai phụ sinh thường là 3,6% (1/28). Khả năng lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm thai phụ sinh mổ cao gấp 1,5 lần ở nhóm các thai phụ sinh thường. Tuy nhiên, sự khác biệt ở đây cũng không có ý nghĩa thống kê [OR (95% CI): 1,5 (0,09 - 25,6)].

Như vậy trong nghiên cứu này chúng tôi chưa chỉ ra được mối liên quan giữa các phương pháp sinh (sinh thường/sinh mổ) với sự lây nhiễm HBV từ mẹ sang con. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Hu và cs, không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm HBV ở hai nhóm trẻ có mẹ mổ đẻ chủ động và có mẹ đẻ thường lần lượt là 2,5% (7/285) và 2,3% (6/261), $p = 0,904$ [42].

Ngược lại, nhóm nghiên cứu của Pan và cs (2013) đã tiến hành đánh giá tỷ lệ lây nhiễm HBV từ các bà mẹ HBsAg (+) ở 3 nhóm trẻ tại thời điểm 7 - 12 tháng tuổi: nhóm mổ đẻ chủ động trước khi chuyển dạ (ECS), nhóm sinh thường (VD), nhóm mổ đẻ khẩn cấp (UCS). Kết quả cho thấy tỷ lệ trẻ bị lây nhiễm HBV từ mẹ ở nhóm ECS là thấp nhất so với 2 nhóm trên với tỷ lệ lần lượt là 1,4% (7/496) so với 3,4% (23/673) ($p < 0,032$) và so với 4,2% (10/240) ($p < 0,02$). Khi phân tích sâu hơn trên nhóm các bà mẹ có tải lượng HBV DNA $\geq 10^6$ copies/ml trước sinh cho kết quả tương tự, tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm ECS thấp nhất so với 2 nhóm còn lại với tỷ lệ lần lượt là 2,9% (7/238) so với 7,2% (23/319) ($p = 0,027$) và so với 8,7% (10/115) ($p = 0,018$). Kết quả nghiên cứu cho thấy mổ đẻ chủ động trước khi chuyển dạ (ECS) giúp giảm tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con [103]. Nghiên cứu của Liu và cs trên cũng cho kết quả sinh thường làm tăng nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con hơn so với sinh mổ với OR = 6,52; 95%CI: 1,77 - 24,05; $p = 0,005$ [101].

Sự trái ngược kết quả giữa các nghiên cứu cho thấy vấn đề này còn chưa được rõ ràng. Mặc dù vậy, theo khảo sát của Guo và cộng sự trên các thai phụ nhiễm HBV cho kết quả: tỷ lệ mổ lấy thai khá cao là 82,3% và trong số đó có 28,5% nhằm mục đích phòng ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con [29]. Cho tới nay chưa có khuyến cáo chung về phương pháp sinh (sinh thường/sinh mổ) trong phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con, cần nhiều

ngiên cứu hơn nữa để cung cấp thêm các bằng chứng khoa học có độ tin cậy cao hơn về vấn đề này.

4.4.4 Liên quan tình trạng tiêm vắc xin VGB và HBIG ở con với lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

Có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã đưa ra kết luận việc phối hợp tiêm vắc xin VGB và HBIG cho con sau sinh làm giảm rõ rệt tỷ lệ trẻ bị lây nhiễm HBV từ mẹ so với nhóm trẻ không được can thiệp với $RR = 0.08$, $95\%CI: 0.03 - 0.17$ [57]. Trong nghiên cứu của chúng tôi các trẻ sinh ra đều được tư vấn phối hợp tiêm vắc xin VGB và HBIG mũi 1 càng sớm càng tốt trong vòng 24 giờ đầu sau sinh, trong đó có 4/80 trẻ không tiêm vắc xin VGB mũi 1 và 13/80 trẻ không tiêm HBIG mũi 1 vì tăng thân nhiệt $37,8 - 38^\circ C$ và ban đỏ da. Tuy nhiên 2 trẻ bị nhiễm HBV mạn tính do lây truyền từ mẹ trong thời kỳ chu sinh đều được tiêm vắc xin VGB và HBIG mũi 1 sau sinh và hoàn thành đủ 3 mũi vắc xin VGB tiếp theo trong lịch tiêm chủng mở rộng.

Khi phân nhóm các trẻ theo thời gian được tiêm vắc xin VGB và HBIG mũi 1 sau sinh chúng tôi nhận thấy: trong nhóm trẻ được tiêm vắc xin VGB và HBIG sớm trong vòng 12 giờ đầu sau sinh không có trẻ nào bị nhiễm HBV tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi; trong nhóm trẻ được tiêm vắc xin VGB mũi 1 >12 giờ sau sinh, HBIG >12 giờ sau sinh có 2 trẻ bị lây nhiễm HBV từ mẹ. Tuy nhiên do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn, tỷ lệ trẻ bị lây nhiễm HBV từ mẹ rất ít nên chưa kết luận được sự liên quan giữa tình trạng tiêm vắc xin VGB, HBIG mũi 1 và thời điểm tiêm vắc xin VGB, HBIG mũi 1 với tình trạng nhiễm HBV ở trẻ 6 - 12 tháng tuổi.

Kết quả nghiên cứu của Phí Đức Long và cs cũng chưa chỉ ra được ưu thế của tiêm vắc xin VGB sớm trong vòng 12 giờ đầu sau sinh trong phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con. Nghiên cứu được tiến hành trên 246 cặp bà mẹ HBsAg(+) và con sinh ra cho kết quả: tỷ lệ nhiễm HBV lúc 12 tháng tuổi

ở nhóm trẻ được tiêm phòng vắc xin VGB mũi 1 sớm <12 giờ đầu sau sinh là 7,2%, ở nhóm trẻ được tiêm phòng vắc xin VGB mũi 1 muộn ≥ 12 giờ sau sinh là 6,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [93]. Và hiện tại theo khuyến cáo của Bộ Y tế Việt Nam vắc xin VGB mũi 1 nên được tiêm cho trẻ trong vòng 24 giờ đầu sau sinh [19]. Tuy nhiên theo khuyến cáo mới đây nhất của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh Gan mật Mỹ (AASLD) năm 2018 và khuyến nghị của Ủy ban Tư vấn về Thực hành Tiêm chủng - CDC 2018 các trẻ sinh ra từ các bà mẹ HBsAg(+) nên được tiêm vắc xin VGB mũi 1 sớm trong vòng 12 giờ đầu sau sinh [32],[104].

4.4.5 Liên quan bú mẹ với lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con

Như chúng ta đã biết sữa mẹ có một vai trò to lớn đối với sự phát triển cơ thể trẻ. Những khuyến cáo về nuôi con bằng sữa mẹ không ngoại trừ trường hợp các bà mẹ nhiễm vi rút VGB có tải lượng vi rút máu cao mặc dù có sự liên quan thuận chiều giữa tải lượng HBV DNA trong huyết thanh với sự xuất hiện vi rút VGB trong sữa mẹ. Mới đây nhất, theo khuyến cáo của AASLD 2018 nuôi con bằng sữa mẹ không chống chỉ định ở các bà mẹ nhiễm vi rút VGB có điều trị thuốc kháng vi rút LAM, TDF vì những thuốc này bài tiết rất ít qua sữa mẹ và không gây các độc tính đáng kể đối với trẻ [32]. Bởi vậy trong nghiên cứu của chúng tôi các thai phụ được quyền quyết định việc cho con bú hay không cho con bú sau khi được nhóm nghiên cứu tư vấn các nội dung liên quan.

4.4.5.1 Sự xuất hiện marker vi rút viêm gan B trong sữa mẹ

Các bằng chứng về sự có mặt của vi rút VGB ở trong sữa mẹ đã được thể hiện qua nhiều nghiên cứu, là căn cứ khoa học của lây truyền vi rút VGB qua sữa mẹ. Trong đó các marker HBsAg, HBeAg và anti HBc được phát hiện nhiều nhất trong sữa mẹ [46].

Sự phát hiện vi rút VGB trong sữa mẹ đã được ghi nhận qua nhiều nghiên cứu trên thế giới. Tuy nhiên cho đến nay, nghiên cứu của chúng tôi là đầu tiên tại Việt Nam tìm hiểu về sự xuất hiện marker vi rút VGB trong sữa mẹ, qua đó cung cấp thêm bằng chứng khoa học để làm rõ hơn sự lây nhiễm HBV qua sữa mẹ. Đồng thời chúng tôi chỉ đánh giá được sự xuất hiện HBsAg trong sữa mẹ, không đánh giá được tải lượng HBV DNA trong sữa mẹ như các nghiên cứu khác trên thế giới do hạn chế về nguồn kinh phí và kỹ thuật xét nghiệm.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ HBsAg (+) trong sữa non là 20,3% (16/79) và không phát hiện thấy có HBsAg trong tất cả các mẫu sữa thường. Trong khi các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ nhiễm HBV trong sữa cao hơn: Lee và cs đã nghiên cứu về sự có mặt vi rút VGB trong sữa mẹ từ rất sớm (năm 1978), nghiên cứu đã khẳng định sự có mặt của HBsAg ở 71% các mẫu sữa mẹ của 125 mẹ HBsAg(+) [37]. Yang phát hiện 42,6% mẫu sữa của 61 bà mẹ nhiễm vi rút VGB có HBV DNA [46]. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ phát hiện HBsAg trong sữa mẹ thấp hơn các nghiên cứu trước đó. Nguyên nhân có thể do các thai phụ nhiễm vi rút VGB trong nghiên cứu của chúng tôi đã được can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút LAM, TDF ngay từ tuần thai thứ 28, vì vậy tỷ lệ phát hiện HBsAg trong sữa mẹ có thể chịu tác động của thuốc kháng vi rút, trong khi các nghiên cứu khác đều tiến hành trên các thai phụ không can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút.

Mặt khác, nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy có sự tương quan giữa tỷ lệ phát hiện các marker vi rút VGB trong sữa mẹ với tình trạng HBeAg và tải lượng HBV DNA trong huyết thanh mẹ.

Mali và cs (2006) nghiên cứu trên 167 mẫu sữa mẹ và mẫu huyết thanh của các bà mẹ nhiễm HBV thấy tỷ lệ phát hiện HBV DNA trong mẫu sữa mẹ ít hơn trong huyết thanh. Ở các bà mẹ có HBeAg(+) tỷ lệ phát hiện HBV

DNA trong máu và sữa mẹ lần lượt là 100% và 49,45% cao hơn rõ rệt ở các bà mẹ HBeAg(-) với tỷ lệ này là 77,63% và 13,16% ($p < 0,05$) [47]. Tác giả Huang và cs (2011) tiến hành thu thập nghiên cứu các mẫu sữa non và huyết thanh của 522 bà mẹ nhiễm vi rút VGB, xét nghiệm HBV DNA ở cả mẫu sữa và huyết thanh cho kết quả sau: tỷ lệ HBV DNA (+) ở mẫu sữa non lần lượt là 86,41% ; 80% ; 25,58% ; 2,71% ; 2,04% ; 0% tương ứng với nồng độ HBV DNA trung bình trong huyết thanh mẹ lần lượt là $4,11 \times 10^8$ copies/ml; $8,27 \times 10^6$ copies/ml; $2,89 \times 10^5$ copies/ml; $6,85 \times 10^4$ copies/ml; $1,59 \times 10^4$ copies/ml; $1,00 \times 10^3$ copies/ml [49].

Nghiên cứu của He và cs trên 152 bà mẹ HBsAg(+) cũng cho kết quả tương tự. Tỷ lệ phát hiện HBV DNA trong sữa mẹ tăng khi nồng độ HBV DNA trong huyết thanh tăng, cụ thể: tỷ lệ HBV DNA dương tính trong sữa mẹ là 20% khi nồng độ HBV DNA trong huyết thanh là 3 - 4 $\lg_{10}$ IU/ml. Tuy nhiên tỉ lệ HBV DNA dương tính trong sữa mẹ tăng lên 96,15% khi nồng độ HBV DNA trong huyết thanh $> 5 \lg$ U/ml. Đồng thời nhóm tác giả cũng đưa ra khuyến cáo khi nồng độ HBV DNA trong sữa mẹ trên 10^3 IU/ml cần tránh cho con bú [48].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ mẫu sữa non có HBsAg (+) ở nhóm thai phụ có mức tải lượng HBV DNA lúc sinh $> 10^5$ copies/ml là 20,8% (5/24) cao hơn ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $\leq 10^5$ copies/ml là 20% (11/55). Khả năng sữa non bị nhiễm HBV ở nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $> 10^5$ copies/ml gấp 1,05 lần ở nhóm có tải lượng HBV DNA lúc sinh $\leq 10^5$ copies/ml [OR (95% CI): 1,05 (0,32 - 3,45)]. Bên cạnh đó, tỷ lệ nhiễm HBsAg trong sữa non của nhóm thai phụ HBeAg(+) lúc sinh là 22,1% (15/68) cao hơn nhóm thai phụ HBeAg(-) với tỷ lệ là 14,3% (1/7). Nguy cơ nhiễm HBsAg trong sữa non ở nhóm thai

phụ HBeAg(+) lúc sinh cao gấp 1,7 lần nhóm HBeAg(-). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với OR (95% CI): 1,70 (0,19 - 15,22).

Như vậy, mặc dù nghiên cứu của chúng tôi chưa chỉ ra được mối tương quan giữa mức tải lượng HBV DNA trong huyết thanh với sự xuất hiện HBV trong sữa mẹ nhưng cũng đã chỉ ra được vai trò của HBeAg (+) trong huyết thanh với tăng nguy cơ nhiễm HBsAg trong sữa mẹ như đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu trên.

4.4.5.2 Bú mẹ và nguy cơ lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con

Thực tế cho thấy khi cân nhắc lựa chọn giữa lợi ích của sữa mẹ với mức nguy cơ ít lây truyền VGB khi cho con bú đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu thì các bà mẹ lại có xu hướng lựa chọn không cho con bú để hạn chế tối đa sự lây truyền vi rút VGB sang con.

Tác giả Guo và cs (2010) đã tiến hành nghiên cứu hồi cứu tại Trung quốc trên 158 bà mẹ HBsAg(+) cho kết quả: tỷ lệ cho ăn bằng bình, không bú mẹ là 51,9% và 89 % trong số đó nhằm mục đích phòng ngừa lây nhiễm HBV sang con [29].

Nghiên cứu của Leung và cs (2012) được tiến hành hồi cứu trên 63.885 sản phụ trong thời gian từ 01/1997 đến 06/2008 về ảnh hưởng của tình trạng nhiễm HBV của bà mẹ với việc nuôi con bằng sữa mẹ cho thấy tỷ lệ cho con bú ở nhóm bà mẹ nhiễm HBV thấp hơn nhóm không nhiễm HBV với tỷ lệ lần lượt là 39,2% và 47,6%, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [45].

Trong nghiên cứu này tỷ lệ các bà mẹ cho con bú rất cao là 98,8% (79/80), chỉ có 01 trường hợp trẻ không bú mẹ do bà mẹ bị tụt núm vú nhiều thuộc nhóm điều trị lamivudine. Ngoài ra các bà mẹ trong nghiên cứu không bị viêm tắc tuyến sữa và tổn thương núm vú. Hai trẻ bị nhiễm HBV do lây truyền dọc từ mẹ đều được bú mẹ liên tục từ sau sinh đến ít nhất 12 tháng tuổi, hơn nữa xét nghiệm các mẫu sữa non và sữa thường đều cho kết quả

HBsAg (-). Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa chỉ ra được mối liên quan giữa bú mẹ và lây truyền HBV từ mẹ sang con.

Trên thế giới rất nhiều nghiên cứu đã đưa ra kết luận không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm vi rút VGB ở hai nhóm trẻ bú mẹ và ăn sữa công thức. De Martino và cs (1985) nghiên cứu 85 trẻ sinh ra từ 84 bà mẹ HBsAg(+) đã đưa ra kết luận cho con bú không làm tăng nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con trên các trẻ đã được tiêm phòng vắc xin VGB [51].

Tác giả Hill và cs nghiên cứu trên 2 nhóm trẻ: nhóm 1 gồm các trẻ bú mẹ (n=101) và nhóm 2 gồm các trẻ ăn sữa ngoài (n=268), các trẻ này đều được sinh ra từ các bà mẹ nhiễm HBV mạn tính và được tiêm vắc xin VGB, huyết thanh kháng VGB sau sinh. Kết quả cho thấy ở nhóm 1 không có trẻ nào bị nhiễm HBV, tỷ lệ nhiễm HBV ở nhóm 2 là 3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$ [105].

Wang và cs (2003) nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của bú sữa mẹ đến hiệu quả phòng bệnh sau tiêm vắc xin VGB và HBIG trên 230 trẻ sinh ra từ các bà mẹ nhiễm HBV tại thời điểm 1 năm tuổi cũng nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng kháng thể ở hai nhóm trẻ bú mẹ và trẻ ăn sữa công thức [106].

Zheng và cs (2011) tiến hành nghiên cứu phân tích gộp các bài báo khoa học từ năm 1985 đến 2010 trên 32 nghiên cứu tại Hoa Kỳ, Italy, Trung Quốc, Hồng Kông, đối tượng phân tích là các trẻ sinh ra từ các bà mẹ nhiễm HBV mạn tính, được tiêm ít nhất 3 mũi vắc xin VGB và/hoặc HBIG, được đánh giá tình trạng nhiễm HBV trong vòng 1 năm sau sinh với mục đích so sánh tỷ lệ nhiễm HBV ở nhóm trẻ bú mẹ với nhóm trẻ ăn sữa ngoài. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm vi rút VGB ở hai nhóm. Đồng thời nghiên cứu cũng đưa ra kết luận cho con bú không làm tăng nguy cơ lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con [107].

Nghiên cứu phân tích gộp của của nhóm tác giả Shi và cs (2011) tiến hành trên 8 nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng. Kết quả so sánh tỷ lệ lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con ở hai nhóm tại thời điểm 6-12 tháng tuổi cho thấy: tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm trẻ bú mẹ là 4,87% (31/637), ở nhóm trẻ không bú mẹ là 4,67% (33/706) (OR = 0,86; 95%CI: 0,51-1,45). Tỷ lệ xuất hiện HBsAb ở nhóm trẻ bú mẹ là 88,85% (566/637), ở nhóm trẻ không bú mẹ là 88,53% (625/706) (OR = 0,98; 95%CI: 0,69-1,40). Tất cả các trẻ này đều được tiêm phòng vắc xin VGB và HBIG sau sinh. Như vậy nuôi con bằng sữa mẹ không làm tăng thêm nguy cơ lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con và không ảnh hưởng tới đáp ứng kháng thể phòng VGB ở trẻ [52].

Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa chỉ ra được mối liên quan giữa sự có mặt HBsAg trong sữa non với lây truyền HBV từ mẹ sang con. Mặc dù vậy, đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam về lĩnh vực này, cỡ mẫu nghiên cứu còn chưa đủ lớn, không có nhóm chứng để so sánh nên chưa đủ bằng chứng khoa học để đưa ra các kiến nghị phù hợp xoay quanh vấn đề bú mẹ và lây truyền vi rút VGB. Trong thời gian tới cần nhiều hơn nữa các nghiên cứu với quy mô lớn hơn, thiết kế nghiên cứu có độ tin cậy cao hơn để làm rõ mối liên quan này.

Bên cạnh đó, sau khi tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến để xem xét mối quan hệ giữa nhiễm HBV máu cuống rốn và lây truyền HBV từ mẹ sang con chu sinh với các yếu tố nguy cơ (HBeAg(+)) của thai phụ lúc sinh; HBV DNA thai phụ lúc sinh $>10^4$ copies/ml; phương pháp sinh thường, sinh mổ và HBsAg(+) trong sữa non) chúng tôi nhận thấy vai trò của các yếu tố nguy cơ gần như không thay đổi so với khi phân tích đơn biến, không có yếu tố nào tác động độc lập đến nhiễm HBV máu cuống rốn và lây truyền HBV từ mẹ sang con chu sinh.

*** Đề tài nghiên cứu này có một số hạn chế chính sau đây:**

Đây là một nghiên cứu dọc đòi hỏi thời gian can thiệp điều trị và theo dõi dài dẫn đến nhiều khó khăn trong việc duy trì đối tượng nghiên cứu trong các nhóm. Tỷ lệ bỏ cuộc của các cặp mẹ - con còn cao, làm ảnh hưởng nhiều đến kết quả đánh giá cuối cùng.

Thiết kế nghiên cứu với cỡ mẫu và mẫu lực nhỏ nên độ tin cậy của nghiên cứu còn hạn chế.

Nghiên cứu không có nhóm chứng thực sự (nhóm không can thiệp) nên kết quả chưa tách biệt được hiệu quả thực sự của thuốc (LAM, TDF) điều trị cho bà mẹ với hiệu quả của vắc xin VGB, HBIG tiêm cho con.

Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến lây truyền HBV từ mẹ sang con ban đầu được thiết kế dưới dạng một “nghiên cứu bệnh chứng” đánh giá tần suất xuất hiện của các yếu tố nghiên cứu trong nhóm bệnh (lây nhiễm HBV lúc kết thúc nghiên cứu) và nhóm chứng (không lây nhiễm). Tuy nhiên do tỷ lệ đối tượng nhiễm HBV lúc kết thúc nghiên cứu quá thấp nên thiết kế phải chuyển thành “nghiên cứu loạt trường hợp”, nên chưa xác định được các yếu tố nguy cơ mà chỉ mới dừng lại ở mức độ nhận xét một số yếu tố có khả năng liên quan đến kết cục nhiễm HBV ở con.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu can thiệp bằng thuốc kháng vi rút (LAM và TDF) cho 80 thai phụ nhiễm HBV mạn tải lượng HBV DNA máu $>10^6$ copies/ml (96,2% có HBeAg) từ tuần thai thứ 28 đến 3 tháng sau sinh và đánh giá tình trạng lây nhiễm HBV sang con đến thời điểm 6 - 12 tháng tuổi cho phép rút ra một số kết luận sau:

1. Tác động ngăn lây truyền vi rút viêm gan B sang con của thuốc lamivudine và tenofovir cuối thai kỳ

- Tác dụng giảm tải lượng HBV DNA máu mẹ của tenofovir ($7,16 \pm 0,69 \log_{10}$ copies/ml trước điều trị; $3,1 \pm 1,7 \log_{10}$ copies/ml lúc chuyển dạ) mạnh hơn hẳn lamivudine ($6,98 \pm 0,49 \log_{10}$ copies/ml trước điều trị; $4,7 \pm 1,3 \log_{10}$ copies/ml lúc chuyển dạ).
- Hiệu quả ngăn ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi ở 2 nhóm trẻ con mẹ điều trị bằng lamivudine và tenofovir là ngang nhau, với tỷ lệ nhiễm 4,8% ở nhóm trẻ con mẹ điều trị bằng lamivudine và 3,8% ở nhóm con mẹ điều trị bằng tenofovir.

2. Một số yếu tố liên quan đến lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh

Trong số những yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến sự lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con được đánh giá trong nghiên cứu này (tình trạng HBeAg(+) của thai phụ lúc sinh; tải lượng HBV DNA thai phụ lúc sinh $>10^4$ copies/ml; phương pháp sinh và sự có mặt HBsAg trong sữa non) chưa xác định được yếu tố nào có vai trò tác động độc lập đến mức độ lây truyền HBV chu sinh.

KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên tại tỉnh Hải Dương can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút cho các thai phụ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA máu cao từ tuần thai 28 với mục đích phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh. Trong nghiên cứu này, trên cơ sở so sánh hiệu quả và tính an toàn của TDF với LAM can thiệp điều trị cho thai phụ chúng tôi nhận thấy:

- Nên ưu tiên lựa chọn TDF trong điều trị ngăn lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con cho các thai phụ có tải lượng HBV DNA máu cao $>10^6$ copies/ml từ tuần thai thứ 28.
- Cần tiếp tục nghiên cứu để tìm ra các yếu tố tăng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con, trong đó vấn đề bú mẹ và phương pháp sinh cần được quan tâm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] WHO (2017). "*Global hepatitis report*".
<www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
- [2] Hipgrave D.B, Nguyen Thu Van, Vu Minh Huong et al (2003). "Hepatitis B infection in rural Vietnam and the implication for a National program of infant immunization". *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 69(3), 288 - 294.
- [3] Bùi Xuân Trường, Nguyễn Văn Bằng (2009). "Tỷ lệ nhiễm virút viêm gan gan B/C và kiểu gen của virút viêm gan B thuộc khu vực biên giới Việt-Trung huyện Bát Xát tỉnh Lào Cai". *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 64(5), 52 - 59.
- [4] Phạm Văn Thức, Phạm Văn Liệu, Nguyễn Văn Tâm (2011). "Nghiên cứu tỷ lệ mang HBsAg và một số yếu tố liên quan tới nhiễm virus viêm gan B của người dân huyện đảo Bạch Long Vĩ năm 2009". *Y học thực hành*, 763, 78 - 82.
- [5] Nguyễn Đức Cường, Đỗ Quốc Tiệp (2017). "Thực trạng nhiễm virus viêm gan B trong cộng đồng dân cư tỉnh Quảng Bình năm 2017". *Tạp chí thông tin khoa học và công nghệ Quảng Bình*, số 4/2017.
- [6] Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (2017). "*Chẩn đoán, điều trị và dự phòng viêm gan vi rút B*", Tài liệu đào tạo liên tục.
- [7] Chu Thị Thu Hà, Nguyễn Thu Vân, Lê Anh Tuấn (2006). "Nghiên cứu tỷ lệ mang các dấu ấn virút viêm gan B, khả năng lây truyền cho con ở phụ nữ có thai tại Hà Nội năm 2005-2006 và đề xuất giải pháp can thiệp". *Thông tin Y dược*, 12, 29 - 32.
- [8] Zhang S.L, Yue Y.F, Bai G.Q et al (2004). "Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus". *World Journal of Gastroenterology*, 10(3),

437 - 438.

- [9] Ni Y.H, Chen D.S (2010). "Hepatitis B vaccination in children: the Taiwan experience". *Pathologie Biologie (Paris)*, 58(4), 296 - 300.
- [10] Zhang L, Gui XE, Teter C et al (2014). "Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine". *Vaccine*, 32(46). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.078>
- [11] Zou H, Chen Y, Duan Z et al (2012). "Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers". *Journal of Viral Hepatitis*, 19(2), 18 - 25.
- [12] Zhang L, Gui X.E, Wang B et al (2016). "Serological positive markers of hepatitis B virus in femoral venous blood or umbilical cord blood should not be evidence of in-utero infection among neonates". *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 408. doi 10.1186/s12879-016-1754-1
- [13] Liu C.P, Zeng Y.L, Zhou M et al (2015). "Factors Associated with Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus Despite Immunoprophylaxis". *Internal Medicine.*, 54(7), 711 - 716.
- [14] Xu W.M, Cui Y.T, Wang L et al (2009). "Lamivudin in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study". *Journal of Viral Hepatitis*, 16(2), 94 - 103.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01056.x>
- [15] Zhang H, Pan C.Q, Pang Q et al (2014). "Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice". *Hepatology*, 60(2), 468 - 476.
- [16] Chen H.L, Lee C.N, Chang C.H et al (2015). "Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission

of hepatitis B virus". *Hepatology*, 62, 375 - 386.

- [17] Chen J.Z, Liao Z.W, Huang F.L et al (2017). "Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in preventing vertical transmission of hepatitis B in pregnancies with high viral load". *Scientific Reports*. doi:10.1038/s41598-017-04479-x
- [18] Nguyen Van Bang, Le Thi Lan Anh, Nguyen Thi Van Anh et al (2014). "Tenofovir and lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus in highly viremic mothers in Vietnam". *African Journal of Pregnancy and Childbirth*, 2(1), 10 - 16.
- [19] Bộ y tế (2014). "Quyết định số 5448/QĐ-BYT ngày 30 tháng 12 năm 2014 của Bộ Y tế về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút B".
- [20] Maasoumy B, Wiegand S.B, Jaroszewicz J et al (2015). "Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D". *Clinical Microbiology and Infection*., 21(6), 1 - 10.
- [21] Wang L, Cao X, Wang Z et al (2019). "Correlation of HBcrAg with Intrahepatic Hepatitis B Virus Total DNA and Covalently closed circular DNA in HBeAg - positive chronic hepatitis B patients". *Journal of Clinical Microbiology*, 57(1), 1 - 9.
- [22] Ivana Carey , Jeffrey Gersch , Matthew Bruce et al (2019). "Pre-genomic HBV RNA and HBcrAg play important role in the predicting clinical outcomes in chronic hepatitis B patients suppressed on antiviral therapy with nucleos (t)ide analogues". *EASL-AASLD HBV endpoints*, 6.
- [23] CDC map HBV 2013.
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b>

- [24] Đoàn Văn Hoan (2002). "Điều tra thực trạng, đề xuất giải pháp phòng và hạn chế viêm gan B ở cộng đồng tại Hải Dương". *Kỷ yếu 10 năm Khoa học và công nghệ tỉnh Hải Dương (1997 - 2007)*.
- [25] Van Thi - Thuy Nguyen, McLaws M.L, Dore G.J (2007). "Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam". *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(12), 2093 - 2100.
- [26] Nguyễn Văn Bàng, Lương Công Sỹ và cộng sự (2008). "Một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm virus viêm gan B (HBV) ở trẻ em các dân tộc xã Bản Cầm, Bảo Thắng, Lào Cai". *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 12(4), 44 - 48.
- [27] Nguyễn Văn Bàng, Nguyễn Thị Vân Anh (2011). "Một số yếu tố nguy cơ và tỷ lệ mang HBsAg của các thành viên trong hộ gia đình tại xã Quỳnh Đôi, huyện Quỳnh Lưu, tỉnh nghệ An". *Tạp chí Nhi khoa*, 4(1), 62 - 69.
- [28] Ngô Thị Quỳnh Trang (2011). "*Xác định tỉ lệ nhiễm vi rút viêm gan B (HBsAg) và viêm gan C (Anti HCV) trong huyết thanh người tại một xã vùng đồng bằng Bắc Bộ Việt Nam năm 2011*", Luận văn ThS Chuyên ngành Vi sinh vật học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên.
- [29] Guo Y, Liu J, Meng L et al (2010). "Survey of HBsAg-positive pregnant women and their infants regarding measures to prevent maternal-infantile transmission". *BMC Infectious Diseases*, 10(26).
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/26>.
< <https://dx.doi.org/10.1186%2F1471-2334-10-26>>
- [30] Lin C.C, Hsieh H.S, Huang Y.J et al (2008). "Hepatitis B virus infection among pregnant women in Taiwan: Comparison between women born in Taiwan and other southeast countries". *BMC Public Health*, 8, 49.
doi:10.1186/1471-2458-8-49.
<<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/4>>
- [31] Phạm Thị Thanh Tâm (2012). "*Tình hình nhiễm virus Viêm gan B ở thai*

phụ đến điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Hải Dương năm 2012". Đề tài cấp cơ sở Bệnh viện Phụ sản Hải Dương năm 2012.

- [32] Terrault N.A, Lok A.SF, McMahon B.J et al (2018). "Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance". *Hepatology*, 67(4), 1560 - 1599
- [33] Stewart R.D, Sheffield J.S (2013). "Hepatitis B Vaccination in Pregnancy in the United States". *Vaccines*, 1(2), 167 - 173.
doi:10.3390/vaccines1020167
- [34] WHO (2015). *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis b infection*.
<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
- [35] Nie R, Jin L, Zhang H et al (2011). "Presence of hepatitis B virus in oocytes and embryos: A risk of hepatitis B virus transmission during in vitro fertilization". *Fertility and Sterility*, 95(5), 1667 - 1671.
- [36] Hu X.L, Zhou X.P, Qian Y.L et al (2011). "The presence and expression of the hepatitis B virus in human oocytes and embryos". *Human Reproduction*, 26(7), 1860 - 1867.
- [37] Lee A.K, Ip H.M, Wong V.C (1978). "Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus". *The Journal of Infectious Diseases*, 138(5), 668 - 671.
- [38] Wang J.S, Zhu Q.R, Wang X.H (2005). "Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers". *World Journal of Gastroenterology*, 11(23), 3582 - 3585.
- [39] Umar M, Bushra H.T, Umar S et al (2013). "HBV perinatal transmission". *International Journal of Hepatology*, 2013.
<<http://dx.doi.org/10.1155/2013/875791>>
- [40] Wiseman E, Fraser M.A, Holden S et al (2009). "Perinatal transmission of

hepatitis B virus: An Australian experience". *The Medical Journal of Australia.*, 190(9), 489 - 492.

- [41] Yin Y, Zhou J, Zhang P et al (2013). "Identification of risk factors related to failure of immunisation to interrupt hepatitis B virus perinatal transmission". *Chinese Journal of Hepatology*, 21(2), 105 - 110.
- [42] Hu Y, Chen J, Wen J et al (2013). "Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus". *BMC Pregnancy Childbirth*, 13, 119.
<<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/119>>
- [43] EASL (2017). "Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection". *Journal of Hepatology*, 67(2), 370 - 398.
- [44] WHO/UNICEF (2014). "Global Nutrition Targets 2025 Breastfeeding Policy Brief".<http://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_breastfeeding/en/>
- [45] Leung V.K.T, Lao T.T, Suen S.S.H et al (2012). "Breastfeeding initiation: is this influenced by maternal hepatitis B infection?". *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.*, 25(11), 2390 - 2394.
- [46] Yang X, Cui M.X, Liu B.G (1994). "Breast-feeding by mothers with positive serum hepatitis B virus test". *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, 29(10), 586 - 588.
- [47] Ma L, Zhao G.Z, Liang Z.L (2006). "Relationship between load of HBV-DNA in serum and breast milk for pregnant women and safety of breast feeding". *China Journal of Modern Medicine*. www.cnki.com.cn, 17.
<http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotat-ZXDY200, 2006. >
- [48] He J.Y, Zhang Y.H, Zhang Y.L et al (2011). "Instructional significance of HBV-DNA load in maternal milk on breastfeeding of postpartum women

infected with HBV". *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 45(11), 1004 - 1006

- [49] Huang C.Y, Fang Y.B, Cai J et al (2011). "The Relationship between Serum HBV DNA Quantities and Colostrum HBV DNA Quantities among HBV-positive Lying-in Women". *Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine.*, 01
<http://en.cnki.com.cn/Journal_en/E-E060-LSXY-2011-, 2011.>
- [50] Beasley RP, Stevens CE, Shiao I.S (1975). "Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of Hepatitis B". *Lancet*, 2(7938), 740 - 741.
- [51] De Martino M, Appendino C, Resti M et al (1985). "Should hepatitis B surface antigen positive mothers breast feed?". *Archives of Disease in Childhood.*, 60(10), 972 - 974.
- [52] Shi Z, Yang Y, Wang H et al (2011). "Breastfeeding of Newborns by Mothers Carrying Hepatitis B Virus". *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine.*, 165(9), 837 - 846.
- [53] Chen X, Chen J, Wen J et al (2013). "Breastfeeding Is Not a Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus". *Plos One*, 8(1), 1 - 5.
- [54] Zhou D.S, Lin Q.X, Jiang J.X (2013). "Safety of breast-feeding with HBV-DNA positive breast milk". *Journal of Tropical Medicine.*
http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-RDYZ201307016.htm
- [55] Zhang L, Gui X, Fan J et al (2014). "Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus". *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 27(2), 182 - 186.
- [56] Ferrer A.M, Zorrilla1 A.M, Viljoen J et al (2015). "High level of HBV

DNA virus in the breast milk seems not to contraindicate breastfeeding". *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 7(1), 6 - 8.

- [57] Lee C, Gong Y, Brok J et al (2006). "Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis". *BMJ*, 328 - 332.
- [58] Huỳnh Minh Hoàn, Hà Văn Thiệu (2011). "Tỷ lệ viêm gan siêu vi B và hiệu giá kháng thể anti HBs ở trẻ 1-6 tuổi đã được tiêm chủng vắc xin viêm gan B". *Tạp chí nghiên cứu y học – Y học Tp Hồ Chí Minh*, 15(3), 20 - 23.
- [59] Chen H.L, Lin L.H, Hu F.C et al (2012). "Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV". *Gastroenterology*, 142(4), 773 -781.
- [60] Lee L.Y, Aw M.M, Saw S et al (2016). "Limited benefit of hepatitis B immunoglobulin prophylaxis in children of hepatitis B e antigen-negative mothers". *Singapore Medical Journal.*, 57(10), 566 - 569.
doi: 10.11622/smedj.2015194
- [61] Lu Y, Liang X.F, Wang F.Z et al (2017). "Hepatitis B vaccine alone may be enough for preventing hepatitis B virus transmission in neonates of HBsAg (+)/ HBeAg (-) mothers". *Vaccine*, 35(1), 40 - 45.
- [62] Shi Z, Li X, Ma L et al (2010). "Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission-a meta-analysis". *International Journal of Infectious Diseases.*, 14(7), 622 - 634.
- [63] Eke A.C, Eleje G.U, Eke U.A et al (2017). "Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (Review)". *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, Issue 2

- [64] Van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG et al (2003). "Lamivudin treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection". *Journal of Viral Hepatitis.*, 10(4), 294 - 297.
- [65] Tran T.T (2009). "Management of hepatitis B in pregnancy: Weighing the options". *Cleveland Clinic Journal of Medicine.*, 76(3), 25 - 29.
- [66] Dusheiko G (2012). "Interruption of mother-to-infant transmission of hepatitis B: Time to include selective antiviral prophylaxis?". *Lancet*, 379, 2019 - 2021. doi:10.1016/S0140-6736(11)61182-3
- [67] Pichard A.V, Pol S (2014). "Hepatitis B virus treatment beyond the guidelines: special populations and consideration of treatment withdrawal". *Therapeutic Advances in Gastroenterology.*, 7(4), 148 - 155.
doi: 10.1177/1756283X14524614
- [68] Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M et al (2016). "Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: Position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders". *Gut*, 65, 340 - 350. doi:10.1136/gutjnl-2015-310317.
- [69] Tran T.T, Ahn J, Reau N.S (2016). "ACG clinical guideline: Liver disease and pregnancy". *The American Journal of Gastroenterology.*, 111(2), 176 - 194.
- [70] Odom J.D, Tita A.T.N, Silverman N.S (2016). "Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission". *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*, 214(1), 6 - 14.
- [71] Shao Z, Tibi M.A, Fleming J.W (2017). "Update on viral hepatitis in pregnancy". *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84(3), 202 - 206.
- [72] Pan C.Q, Lee H.M (2013). "Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B in Pregnancy". *Seminars in Liver Disease.*, 33, 138 - 146.
<<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1345718>>

- [73] The Antiretroviral Pregnancy Registry
<<http://www.apregistry.com/>, lamivudine, 2017>
- [74] Lok Anna S. F, Mc Mahon B.J (2007). "Chronic hepatitis B". *Hepatology*, 45(2), 507 - 539.
- [75] Hann H.W, Gregory V.L, Dixon J.S et al (2008). "A review of the one-year incidence of resistance to lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B". *Hepatology International*., 2(4), 440 - 456.
- [76] Han G.R, Cao M.K, Zhao W et al (2011). "A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection". *Journal of Hepatology*., 55(6), 1171 - 1173.
- [77] Wang L, Kourtis A.P, Ellington S et al (2013). "Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: A systematic review". *Clinical Infectious Diseases*, 57(12), 1773 - 1781.
- [78] Nachega J.B, Uthman O.A, Mofenson L.M et al (2017). "Safety of tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy regimens in pregnancy for HIV-infected women and their infants: A systematic review and meta-analysis". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 76(1), 1 - 12.
- [79] Bộ Y Tế (2009). *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội , 1850 - 1863.
- [80] Han L, Zhang H.W, Xie J.X et al (2011). "A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus". *World Journal of Gastroenterology*., 17(38), 4321 - 4333.
- [81] Jourdain G, Ngo Giang Huong N, Harrison I et al (2018). "Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B". *The New England Journal of Medicine*, 378(10), 911 - 923.

- [82] Viganò A, Mora S, Giacomet V et al (2011). "In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers". *Antiviral Therapy*, 16(8), 1259 - 1266. doi: 10.3851/IMP1909.
- [83] Siberry G.K, Jacobson D.L, Kalkwarf H.J et al (2015). "Lower Newborn Bone Mineral Content Associated with Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate during Pregnancy". *Clinical Infectious Diseases*, 61(6), 996 - 1003.
- [84] Salvadori N, Fan B, Ngo Giang Huong N et al (2018). "TDF prophylaxis for PMTCT of HBV: Effect on maternal and infant bone mineral density". *Conf. Retroviruses Opportunistic Infect. Boston, Massachusetts. March 4 - 7, 2018*
- [85] Mirochnick M, Thomas T et al (2009). "Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of mothers receiving highly active antiretroviral therapy". *Antimicrob Agents Chemother*, 53, 1170 - 1176.
- [86] Shapiro R.L, Holland D.T et al (2005). "Antiretroviral Concentrations in Breast-Feeding Infants of Women in Botswana Receiving Antiretroviral Treatment". *The Journal of Infectious Diseases*, 192, 720 - 727.
- [87] Gaillard P, Fowler M.G, Dabis F et al (2004). "Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breast-feeding: from animal studies to randomized clinical trials". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 35(2), 178 - 187.
- [88] Ehrhardt S, Xie C, Guo N et al (2015). "Breastfeeding While Taking Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Review of the Evidence". *Clinical Infectious Diseases*, 60(2), 275 - 278.
- [89] Palombi L, Pirillo MF, Andreotti M et al (2012). "Antiretroviral prophylaxis for breastfeeding transmission in Malawi: drug concentrations,

virological efficacy and safety". *Antiviral Therapy* , 17(8), 1511 - 1519.
doi: 10.3851/IMP2315

- [90] Van Rompay KK, Hamilton M, Kearney B, et al (2005). "Pharmacokinetics of tenofovir in breast milk of lactating rhesus macaques". *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 2093 - 2094.
- [91] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al (2011). "Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA study, step 2". *Antimicrob Agents Chemother*, 55(3), 1315 - 1317.
doi: 10.1128/AAC.00514-10
- [92] Bộ Y tế (2012). "Quyết định về việc ban hành Hướng dẫn triển khai tiêm vắc xin viêm gan B liều sơ sinh".
- [93] Phí Đức Long, Nguyễn Thị Vinh Hà, Nguyễn Văn Bằng (2013). "Đánh giá đáp ứng miễn dịch sau tiêm phòng vắc xin viêm gan B ở trẻ có mẹ mang HBsAg". *Tạp chí nghiên cứu y học – Y học Tp Hồ Chí Minh*, 17(1), 571 - 577.
- [94] Celen M.K, Mert D, Ay M et al (2013). "Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection". *World Journal of Gastroenterology*., 19(48), 9377 - 9382.
- [95] Chen H.L, Lee C.N, Chang C.H et al (2015). "Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus". *Hepatology*, 62, 375 - 386.
- [96] Greenup A.J, Tan PK, Nguyen V et al (2014). "Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus". *Journal of Hepatology*., 61(3), 502 - 507.

- [97] Samadi Kochaksaraei G, Castillo E, Osman M et al (2016). "Clinical course of 161 untreated and tenofovir-treated chronic hepatitis B pregnant patients in a low hepatitis B virus endemic region". *Journal of Viral Hepatitis.*, 23(1), 15 - 22. <https://doi.org/10.1111/jvh.12436>
- [98] Wang J, Liu J, Qi C et al (2015). "Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate to prevent vertical transmission in mothers with lamivudine-resistant HBV". *Antiviral Therapy*, 20(7), 681 - 687.
- [99] Li X.M, Yang Y.B, Hou H.Y et al (2003). "Interruption of HBV intrauterine transmission: A clinical study". *World Journal of Gastroenterology*, 9(7), 1501 - 1503.
- [100] Pan C.Q, Duan Z, Dai E et al (2016). "Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load". *The New England Journal of Medicine*, 374(24), 2324 - 2334.
- [101] Bai H, Zhang L, Ma L et al (2007). "Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism". *World Journal of Gastroenterology*, 13(26), 3625 - 3630.
- [102] Nelson N.P, Jamieson D.J, Murphy T.V (2014). "Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission". *Journal of the Pediatric Infectious Disease Society*, 3(SUPPL1), 7 - 12.
- [103] Pan C.Q, Zou H.B, Chen Y et al (2013). "Cesarean Section Reduces Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection From Hepatitis B Surface Antigen-Positive Women to Their Infants". *Clinical Gastroenterology Hepatology*, 11(10), 1349 - 1355.
- [104] Schillie S, Vellozzi C, Reingold A et al (2018). "Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices". *Morbidity and Mortality Weekly*

Report - CDC, 67(1).

- [105]Hill J.B, Sheffield J.S, Kim M.J et al (2002). "Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers". *Obstetrics and Gynecology*, 99(6), 1049 - 1052.
- [106]Wang J.S, Zhu Q.R, Wang X.H (2003). "Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers". *International Journal of Clinical Practice*, 57(2), 100 - 102.
- [107]Zheng Y, Lu Y, Ye Q et al (2011)."Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis". *BMC Public Health*, 11(502).