

BỘ GIÁO DỤC VÀ 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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ

HẢI PHÒNG - 2020

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH
TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG**

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

1. PGS.TS. Nguyễn Văn Bàng

2. PGS.TS. Đinh Văn Thức

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp
Trường tại Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2020

Có thể tìm hiểu luận án tại:

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan do vi rút viêm gan B (VGB) là một gánh nặng cho y tế toàn thế giới với tỷ lệ nhiễm cao và hậu quả nặng nề là xơ gan và ung thư gan. Cho đến nay, xu hướng chung của thế giới là tập trung phòng lây nhiễm bệnh với mục tiêu hàng đầu là ngăn chặn đường lây truyền từ mẹ sang con ở các khu vực có tỷ lệ vi rút VGB lưu hành cao, trong đó có Việt Nam. Nhiều biện pháp phòng bệnh tiên tiến, hiệu quả đã được áp dụng như tiêm vắc xin VGB và HBIG cho các con sinh ra từ các bà mẹ nhiễm vi rút VGB, mới đây nhất là điều trị thuốc kháng vi rút cho các thai phụ có tải lượng HBV DNA cao từ 3 tháng cuối thời kỳ mang thai. 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. 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. 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 VGB sang con từ các thai phụ mang HBsAg mạn tính có tải lượng vi rút máu cao tại tỉnh Hải Dương

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Đây là nghiên cứu tiên cứu theo dõi dọc đầu tiên tại tuyến tỉnh, đánh giá hiệu quả ngăn ngừa lây nhiễm HBV sang con của thuốc kháng vi rút lamivudine và tenofovir điều trị trong thai kỳ từ tuần thai 28, cho phép khẳng định tính khả thi của Quyết định số 5448/QĐ-BYT của Bộ Y tế tại tuyến tỉnh-thành.
- Là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam tìm hiểu vai trò của sữa mẹ và phương pháp sinh đối với sự lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Phần chính của luận án dài 121 trang, bao gồm các phần sau: Đặt vấn đề: 3 trang; Chương 1- Tổng quan: 35 trang; Chương 2 - Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 22 trang; Chương 3 - Kết quả nghiên cứu: 32 trang; Chương 4 - Bàn luận: 27 trang; Kết luận: 1 trang; Khuyến nghị: 1 trang. Luận án có 107 tài liệu tham khảo, trong đó 15 tài liệu tiếng Việt và 92 tài liệu tiếng Anh. Luận án có 31 bảng, 21 hình và 6 phụ lục.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.2 Dịch tễ học nhiễm vi rút viêm gan B: 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. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm trong cộng đồng khoảng 10 - 15%, ở nhóm phụ nữ mang thai từ 9,5% đến 13,03%.

1.3 Lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con: là đường lây truyền quan trọng và chủ yếu nhất ở các khu vực có tỷ lệ nhiễm HBV cao, trong đó có Việt Nam. Một số yếu tố liên quan đến lây truyền HBV từ mẹ sang con:

+ *Thai phụ có HBeAg(+)* và *thai phụ có tải lượng HBV DNA máu cao $\geq 10^6$ copies/ml (>200.000 IU/ml)*: là những yếu tố làm tăng lây truyền HBV từ mẹ sang con.

+ *Phương pháp sinh con (sinh thường, sinh mổ)*: có nhiều quan điểm trái ngược nhau, 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.

+ *Nuôi con bằng sữa mẹ*: kết quả nhiều nghiên cứu của Shi (2011), Chen (2013), Zhang (2014) 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.

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

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: là hiện tượng “thoát vắc xin” của vi rút VGB, trong đó tải lượng HBV DNA của thai phụ quá cao vượt quá ngưỡng bảo vệ của hàng rào rau thai là nguyên nhân căn bản của hiện tượng này. Vì vậy các nghiên cứu can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút cho thai phụ đã được tiến hành với mục đích làm giảm nhanh tải lượng vi rút, qua đó ngăn cản lây truyền HBV sang con.

Trên cơ sở nhiều 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 và Bộ Y tế Việt Nam đã ban hành hướng dẫn điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con.

Bảng 1.5 Các hướng dẫn điều trị thuốc kháng vi rút phòng lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con

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
EASL	2017	10^6	TDF	tuần thai 24 - 28	12 tuần sau sinh
AASLD	2018	10^6	TDF* LAM telbivudine	tuần thai 28 - 32	3 tháng sau sinh

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

+ Đối với LAM: có nhiều nghiên cứu khẳng định hiệu quả ngăn lây truyền HBV sang con của lamivudine, 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

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*)

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)

+ Đối với TDF

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*)

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)

Kết quả của nhiều nghiên cứu trên cho thấy TDF hiệu quả rõ rệt trong giảm lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con. Ngoài ra, 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.

1.4.4.4 Một số nghiên cứu về ảnh hưởng bất lợi của TDF điều trị trong thai kỳ đối với con: kết quả nghiên cứu của các tác giả Viganò (2011), Salvadori (2018) cho thấy không có 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: các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy nồng độ thuốc LAM và TDF mà trẻ nhận được qua sữa mẹ thấp hơn rất nhiều so với liều điều trị nên có thể không gây ảnh hưởng bất lợi đến trẻ. 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). Tuy nhiên không có đủ các dữ liệu an toàn dài hạn cho trẻ khi các bà mẹ 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.

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).

+ Bằng 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

- Nghiên cứu can thiệp bằng cách phân ngẫu nhiên các đối tượng nghiên cứu 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).

- Cách thức tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên: Các thai phụ lựa chọn ngẫu nhiên loại thuốc điều trị bằng phương pháp bốc thăm.

- Nội dung can thiệp:

+ *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 VGB:

Loại thuốc điều trị: LAM hoặc TDF. Liều lượng điều trị: lamivudin 100mg: uống 1 viên/ngày, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300mg: uống 1 viên/ngày. Thời gian điều trị: từ tuần thứ 28 của thai kỳ và tiếp tục duy trì uống thuốc 3 tháng sau sinh

+ *Tiêm vắc xin VGB và HBIG ở con*:

- 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.

- Tiêm HBIG: Tiêm lọ 1ml (Immuno-HBs 180IU/ml) x 01 lần tiêm trong vòng 24 giờ đầu sau sinh.

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.

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:

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

Sau khi tính toán, cỡ mẫu lý thuyết tối thiểu cho mỗi nhóm can thiệp điều trị là $n_1 = n_2 = 39$ thai phụ.

2.2.3 Nội dung nghiên cứu và phương pháp thực hiện

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. 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.

+ *Xét nghiệm*: 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, trong đó:

- Đo tải lượng HBV DNA bằng kỹ thuật Realtime PCR, thực hiện trên máy Realplex 4 của hãng Eppendorf, bộ kit hóa chất là ^{ivA}HBV qPCR Mix của Công ty Cổ phần Công nghệ Việt Á với ngưỡng phát hiện là 3×10^2 copies/ml.

- Định tính HBsAg: kit thử SD BIOLINE HBsAg, nhà sản xuất Standard Diagnostics, Inc; độ nhạy 98,9% và độ đặc hiệu 100%.

- Định tính HBeAg: kit thử SERO-CHECK, phân phối bởi MITpharmaceutical Co., Ltd; độ nhạy 98,2%; độ đặc hiệu 98,2%.

2.3 Xử lý số liệu: sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0. Ngoài ra trong đề tài có sử dụng phép chuyển đổi tải lượng HBV DNA sang logarit cơ số 10 hay \log_{10} HBV DNA (copies/ml). Các giá trị \log_{10} HBV DNA thu được sau khi chuyển đổi sẽ được làm tròn theo quy tắc số 5.

2.4 Đạo đức trong nghiên cứu: nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng thông qua đề cương Trường Đại học Y Dược Hải Phòng. Các thai phụ 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, mã số: YD.14.ĐHKTYT.15.

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 và phân tích số liệu trên 80 thai phụ có tải lượng HBV DNA cao $>10^6$ copies/ml, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, trong đó 39 thai phụ điều trị LAM và 41 thai phụ điều trị TDF. Các con sinh ra được theo dõi tại các thời điểm ngay sau sinh ($n = 68$), 1 tháng tuổi ($n = 58$), 6 - 12 tháng tuổi ($n = 47$).

3.1.2 Đặc điểm nhóm nghiên cứu

3.1.2.1 Đặc điểm thai phụ

Tại thời điểm 28 tuần thai (trước điều trị):

- Không có sự khác biệt về độ tuổi, nghề nghiệp, địa dư, số lần sinh con và số lượng người nhiễm HBV trong hộ gia đình giữa các thai phụ ở hai nhóm điều trị LAM và TDF ($p > 0,05$).
- Thời gian điều trị trung bình ở nhóm LAM là $74,13 \pm 12,07$ ngày, không khác biệt so với nhóm TDF là $73,59 \pm 14,29$ ngày ($p = 0,855$)
- Tải lượng HBV DNA trung bình theo \log_{10} copies/ml ở nhóm LAM là $6,98 \pm 0,49$ (6,08 - 8,36), ở nhóm TDF là $7,16 \pm 0,69$ (6,02 - 9,07), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,192$).

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.

Có sự tương đồng về đặc điểm cân nặng lúc sinh, tuổi thai, tình trạng tiêm vắc xin viêm gan B, HBIG và tình trạng bú mẹ của hai nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM, TDF.

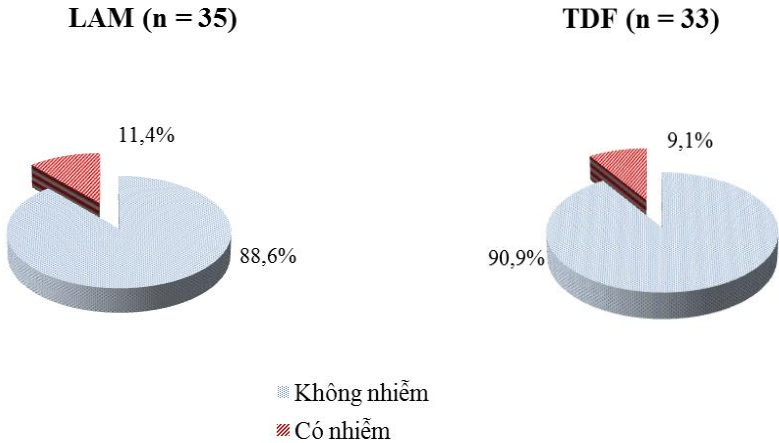
3.2 Tác động ngăn lây truyền vi rút viêm gan B sang con của thuốc lamivudine và tenofovir cuối thai kỳ

Bảng 3.5 Tình trạng nhiễm vi rút VGB 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)

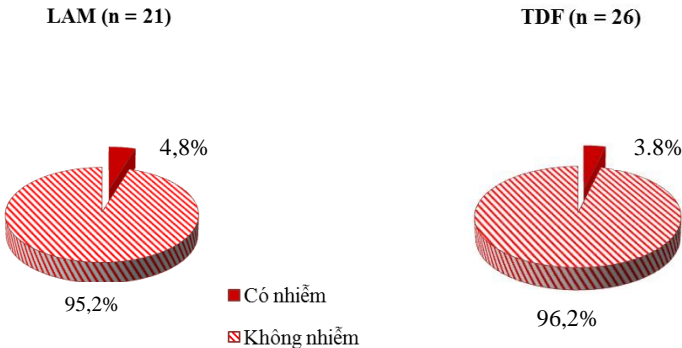
Nhận xét: Tại thời điểm ngay sau sinh có 7/68 trẻ (10,3%) có HBsAg(+) máu cuống rốn. Tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi có 3/47 trẻ

bị nhiễm HBV, trong đó có 1 trẻ nhiễm HBV cấp và 2 trẻ nhiễm HBV mạn tính có tải lượng HBV DNA rất cao $>10^7$ copies/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 11,4% (4/35) nhiễm HBV máu cuống rốn, ở nhóm trẻ có mẹ điều trị TDF tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn là 9,1% (3/33), sự khác biệt 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: ở nhóm trẻ có mẹ điều trị LAM có 4,8% (01/21) nhiễm HBV mạn tính; tỷ lệ trẻ nhiễm HBV mạn tính ở nhóm có mẹ điều trị TDF là 3,8% (01/26), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 1,000$).

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

Tải lượng HBV DNA trung bình của thai phụ sau điều trị LAM là $4,7 \pm 1,3$ (0 - 6,9), cao hơn sau điều trị TDF với chỉ số là $3,1 \pm 1,7$ (0 - 6,2) \log_{10} 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)	<i>0,006</i>
2,5 - 3,4 \log_{10}	8 (20,5)	3 (7,3)	<i>0,132</i>
3,5 - 4,4 \log_{10}	3 (7,7)	14 (34,1)	<i>0,008</i>
$\geq 4,5 \log_{10}$	3 (7,7)	15 (36,6)	<i>0,005</i>
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 trên có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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

Sau điều trị LAM 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. Chỉ số creatinin tăng trung bình 1,2 lần so với trước điều trị.

Sau điều trị TDF chỉ số ALT tăng trung bình 1,4 lần, có 1 trường hợp giá trị tăng cao nhất là 115 U/l và AST là 90 U/l sau điều trị. Chỉ số creatinin tăng trung bình 1,2 lần so với trước điều trị, trong đó giá trị tăng cao nhất là 94 $\mu\text{mol/l}$.

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 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.

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

Ở nhóm thai phụ HBeAg(+), tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn là 11,5% (7/61) và có 4,9% (2/41) trẻ bị lây nhiễm HBV từ mẹ tại thời điểm 6 - 12 tháng tuổi.

Ở nhóm thai phụ HBeAg(-) không có trường hợp nào nhiễm HBV máu cuống rốn và 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

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 không có ý nghĩa thống kê, OR (95% CI): 2,58 (0,47 - 14,35).

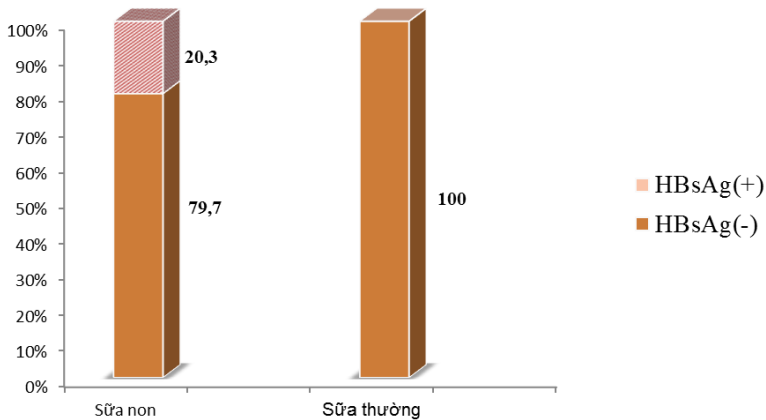
Khả năng lây truyền HBV sang con từ các thai phụ có tải lượng HBV DNA lúc sinh $>10^4$ copies/ml gấp 1,045 lần nhóm thai phụ có tải lượng HBV DNA $\leq 10^4$ copies/ml. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, OR (95% CI): 1,045 (0,06 - 17,77).

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

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 với OR (95% CI): 2,1 (0,4 - 11,8)

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 với OR (95% CI): 1,5 (0,09 - 25,6).

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



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

Nhận xét: có 20,3% (16/79) mẫu sữa non dương tính với HBsAg và 100% (79/79) mẫu sữa thường có kết quả âm tính với HBsAg.

Trong nhóm bà mẹ có HBsAg (+) trong sữa non, không có trẻ nào bị lây nhiễm HBV từ mẹ. 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 bà mẹ có kết quả âm tính với HBsAg.

Chương 4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này chúng tôi can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút cho các thai phụ có tải lượng HBV DNA $>10^6$ copies/ml và từ tuần thai thứ 28 với mục đích ngăn chặn lây truyền HBV từ mẹ sang con. Như vậy, thời điểm điều trị sớm hơn và ngưỡng điều trị thấp hơn so với nghiên cứu tiên phong trong lĩnh vực này của

Nguyễn Văn Bằng và cs (2014), điều này hoàn toàn phù hợp với xu hướng chung của thế giới theo EASL (2017) và AASLD (2018).

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

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 nhiễm HBV chung tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn cũng cao là 35,6% (Chu Thị Thu Hà và cs).

Ngược lại, sau can thiệp điều trị thuốc kháng vi rút cho thai phụ trong nghiên cứu này tỷ lệ nhiễm HBV máu cuống rốn giảm nhiều. Các nghiên cứu khác của Nguyễn Văn Bằng, Chen và cs cũng cho kết quả tương tự.

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

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:

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%. Tác giả Chen và cs (2015) nghiên cứu can thiệp điều trị tenofovir 300mg/ngày cho 62 thai phụ từ tuần thai 30 - 32 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 cho kết quả: 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 $p = 0,0481$.

Tại Việt Nam, nghiên cứu đầu tiên trong lĩnh vực này của tác giả Nguyễn Văn Bằng 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%.

Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi LAM và TDF cũng chứng tỏ được tính an toàn và hiệu quả khi điều trị trong thai kỳ trong phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con.

4.2.3 Các biểu hiện bất thường của con ngay sau sinh

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.

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)

Kết quả nghiên cứu cho thấy rõ hiệu quả giảm tải lượng HBV DNA sau điều trị TDF vượt trội hơn LAM, tương tự các nghiên cứu khác trên thế giới và tại Việt Nam.

Nghiên cứu phân tích gộp của Han và cs (2011) cho kết quả mức giảm tải lượng HBV DNA sau điều trị LAM tính đến thời điểm chuyển dạ đẻ chỉ khoảng 2 - 3 lg copies/ml. Samadi Kochaksaraei và cs (2016) nghiên cứu cho thấy tải lượng HBV DNA của thai phụ giảm trung bình 5,49 lg sau điều trị TDF trong 3 tháng cuối thời kỳ mang thai.

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới: 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; nghiên cứu của Zhang và cs (2014) cũng cho kết quả mức tăng ALT từ 1,3 - 4,5 lần sau điều trị LAM cho thai phụ; đồng thời không có trường hợp nào xuất hiện bùng phát VGB trong quá trình điều trị.

4.3.3 Tác dụng phụ của thuốc điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của Xu, Han, Chen và cộng sự. Các tác dụng phụ sau điều trị LAM, TDF cho thai phụ chủ yếu là các biểu hiện về tiêu hóa.

Ngoài ra, Pan và cs ghi nhận được các biến cố khác sau điều trị TDF như: ho, đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, ngứa, ban đỏ. 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.

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

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 cũng 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. 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 ($p < 0,05$). 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(-). Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trước đó.

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

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 $p < 0,001$. 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.

Nghiên cứu của chúng tôi 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.

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

Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa chỉ ra được mối liên quan giữa 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), $p = 0,904$.

Ngược lại, kết quả nghiên cứu của Pan và cs (2013) cho thấy mổ đẻ chủ động trước khi chuyển dạ (ECS) giúp giảm tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ($p < 0,05$). 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. Điều này cho thấy cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để cung cấp thêm các bằng chứng khoa học có độ tin cậy cao hơn về vấn đề này.

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

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. Cho đến nay, đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam tìm hiểu về sự xuất hiện marker vi rút VGB trong

sữa mẹ. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ HBsAg (+) trong sữa non là 20,3% (16/79).

Các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ nhiễm HBV trong sữa mẹ cao hơn: 71% theo nghiên cứu của Lee và 42,6% theo nghiên cứu của Yang. 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.

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng 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 khi các nghiên cứu khác trên thế giới như của Hill, Wang, Zheng, Shi đều đưa ra kết luận bú mẹ không làm tăng nguy cơ lây truyền vi rút VGB từ mẹ sang con. 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. Tuy nhiên trong thực tế tỷ lệ cho con bú ở nhóm bà mẹ nhiễm HBV là 39,2% thấp hơn nhóm không nhiễm HBV với tỷ lệ là 47,6%, $p < 0,001$, theo nghiên cứu của Leung và cs (2012).

KẾT LUẬN

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 mạnh hơn hẳn lamivudine

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.

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

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 tiến hành 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.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

TT	Tên bài báo khoa học	Tên tạp chí	Năm xuất bản	Số trang	Số tác giả
1	Đánh giá hiệu quả điều trị phòng lây truyền virus viêm gan B từ mẹ sang con ở các thai phụ có tải lượng virus máu cao bằng thuốc lamivudine và tenofovir tại Bệnh viện phụ sản tỉnh Hải Dương	Tạp chí Y học thực hành số 1047 - 2017	2017	160 - 165	43
2	Đặc điểm thai phụ nhiễm virus VGB mạn tính có tải lượng HBV DNA máu cao tại Hải Dương	Tạp chí Y học thực hành số 11(1063) - 2017	2017	63 - 65	21
3	Kết quả nghiên cứu điều trị dự phòng lây truyền virus viêm gan B từ mẹ sang con	Tạp chí Khoa học và công nghệ Hải Dương Số 2* 4/2017	2017	24 - 26	8
4	Một số yếu tố liên quan đến lây truyền vi rút viêm gan B sang con từ các thai phụ HBsAg mạn tính có tải lượng vi rút máu cao	Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 11/2019 - số đặc biệt, tập 484	2019	549 - 555	82