

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN PASTEUR THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



NGUYỄN MINH NGỌC

**TÌNH TRẠNG NHIỄM HBV VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH MỘT NĂM SAU
TIÊM VẮC XIN VIÊM GAN B Ở TRẺ SINH RA TỪ MẸ NHIỄM HBV MẠN
CÓ VÀ KHÔNG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG TENOFOVIR TRONG THAI KỲ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN PASTEUR THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



NGUYỄN MINH NGỌC

**TÌNH TRẠNG NHIỄM HBV VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH MỘT NĂM SAU
TIÊM VẮC XIN VIÊM GAN B Ở TRẺ SINH RA TỪ MẸ NHIỄM HBV MẠN
CÓ VÀ KHÔNG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG TENOFOVIR TRONG THAI KỲ**

Chuyên ngành: Dịch tễ học

Mã số: 62.72.01.17

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn 1: PGS.TS.BS Trần Ngọc Hữu

Người hướng dẫn 2: TS.BS Nguyễn Vũ Thượng

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi và đồng nghiệp. Các số liệu, kết quả nghiên cứu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình của tác giả nào khác.

Giảng viên hướng dẫn 1**Giảng viên hướng dẫn 2****Nghiên cứu sinh****PGS.TS.BS Trần Ngọc Hữu****TS.BS. Nguyễn Vũ Thượng****Nguyễn Minh Ngọc**

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành chương trình học tập và luận án tốt nghiệp, với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn tất cả tập thể và cá nhân đã tạo điều kiện, hỗ trợ tôi trong suốt quá trình vừa qua.

Trước tiên, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS.TS. BS Trần Ngọc Hữu và TS.BS Nguyễn Vũ Thượng, những người thầy đã tận tình hướng dẫn tôi trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Lãnh đạo Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh, Trung tâm Đào tạo và các đồng nghiệp đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi hoàn thành chương trình học.

Tôi xin chân thành cảm ơn các đồng nghiệp tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Từ Dũ, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đồng Tháp đã nhiệt tình tham gia trong quá trình thu thập số liệu điều tra thực hiện đề tài. Cảm ơn các đồng nghiệp tại Phòng Khám đa khoa, Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh đã giúp tôi trong quá trình hoàn thành và chuẩn bị bảo vệ luận án các cấp. Đặc biệt, tôi xin gửi lời cảm ơn đến TS.BS Hoàng Quốc Cường, ThS.BS Nguyễn Thị Thu Hương, ThS.BS Phạm Trần Diệu Hiền, ThS.BS Khuru Văn Nghĩa đã hỗ trợ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Xin cảm ơn những người thân yêu trong gia đình đã luôn động viên, đồng hành cùng tôi trong suốt thời gian qua

Xin chân thành cảm ơn./.

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 28 tháng 12 năm 2023

Nguyễn Minh Ngọc

MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Danh mục các ký hiệu và chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các hình ảnh	
Danh mục các biểu đồ và sơ đồ	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	4
1.1. Tình hình nhiễm HBV.....	4
1.1.1. Tình hình nhiễm HBV trên thế giới và Việt Nam.....	4
1.1.2. Nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai	6
1.2. Vi rút viêm gan B	7
1.2.1. Sự nhân lên của HBV.....	8
1.2.2. Các dấu ấn huyết thanh của nhiễm HBV	9
1.3. Lây truyền HBV	11
1.3.1. Lây truyền HBV ở người trưởng thành.....	11
1.3.2. Lây truyền HBV từ mẹ sang con	11
1.4. Đặc điểm lâm sàng và diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV	12
1.4.1. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV	13
1.4.2. Các biến chứng của nhiễm HBV.....	15
1.5. Chẩn đoán và điều trị VGVR B mạn	16
1.5.1. Chẩn đoán nhiễm HBV mạn	16
1.5.2. Điều trị	16
1.6. Các biện pháp phòng ngừa HBV	17
1.6.1. Phòng bệnh không đặc hiệu	17
1.6.2. Tiêm ngừa	18

1.6.3. Vai trò của các biện pháp dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con.....	19
1.7. Những thách thức trong việc sử dụng vắc xin giai đoạn sơ sinh	23
1.7.1. Tính sinh miễn dịch.....	24
1.7.2. Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sơ sinh	25
1.7.3. Đáp ứng miễn dịch ở trẻ nhũ nhi.....	25
1.7.4. Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh non	28
1.7.5. Đáp ứng miễn dịch ở trẻ có bệnh đặc biệt	29
1.8. Hướng dẫn phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con	30
1.8.1. Hướng dẫn của WHO.....	30
1.8.2. Hướng dẫn của Bộ Y tế.....	31
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	33
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	33
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	33
2.2.1. Dân số mục tiêu.....	33
2.2.2. Dân số nghiên cứu.....	33
2.2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn	33
2.3. Thời gian và địa điểm triển khai	34
2.3.1. Thời gian	34
2.3.2. Địa điểm triển khai.....	35
2.4. Cỡ mẫu	35
2.4.1. Cỡ mẫu dùng để khảo sát mối liên quan giữa việc có hay không điều trị dự phòng TDF với nhiễm HBV ở trẻ	35
2.4.2. Cỡ mẫu dùng để xác định các tỉ lệ	36
2.5. Xác định các biến số	37
2.6. Phương pháp thu thập số liệu và công cụ đo lường	44
2.6.1. Phương pháp thu thập số liệu.....	44
2.6.2. Công cụ đo lường.....	44
2.7. Quy trình nghiên cứu	47
2.7.1. Tư vấn và hướng dẫn ký phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu	47

2.7.2. Sàng lọc, thu tuyển đối tượng nghiên cứu	48
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu.	51
2.8.1. Nhập và quản lý số liệu.....	51
2.8.2. Các sai lệch tiềm ẩn và phương pháp hạn chế sai lệch	51
2.8.3. Phân tích dữ liệu.....	52
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	53
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	55
3.1. Đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV	56
3.1.1. Đặc điểm của thai phụ tham gia nghiên cứu.....	57
3.1.2. Tỷ lệ thai phụ nhiễm HBV cần điều trị dự phòng TDF	59
3.1.3. Tỷ lệ thai phụ không được điều trị dự phòng TDF	60
3.1.4. Đặc điểm của bà mẹ có con tái khám.....	60
3.1.5. Sự khác biệt giữa nhóm bà mẹ có con không tái khám với nhóm bà mẹ có con tái khám.....	63
3.1.6. Đặc điểm của trẻ sinh ra từ bà mẹ nhiễm HBV	67
3.2. Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV	71
3.3. Mối liên quan giữa việc có hay không điều trị dự phòng TDF của mẹ với tình trạng nhiễm HBV của trẻ.....	72
3.4. Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV	73
3.5. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA	74
3.5.1. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA của thai phụ.....	74
3.5.2. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA theo nhóm tuổi.....	75
3.5.3. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA theo tình trạng HBeAg.....	76
3.6. Liên quan giữa HBeAg, mức qHBsAg với mức HBV DNA của thai phụ	77
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	80
4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.....	80
4.1.1. Đặc điểm dân số xã hội của thai phụ nhiễm HBV tham gia nghiên cứu	80
4.1.2. Tỷ lệ thai phụ cần và được điều trị dự phòng TDF.....	81

4.1.3. Tỷ lệ thai phụ không được điều trị dự phòng TDF	82
4.1.4. Đặc điểm của nhóm bà mẹ có con tái khám	83
4.1.5. Đặc điểm của nhóm trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV	84
4.2. Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV	86
4.2.1. Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có điều trị dự phòng TDF	87
4.2.2. Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV không điều trị dự phòng TDF	87
4.2.3. Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL	88
4.3. Các yếu tố liên quan đến lây truyền HBV từ mẹ sang con	89
4.3.1. Liên quan giữa dự phòng TDF với tình trạng nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $> 10^6$ copies/mL	89
4.3.2. Các yếu tố khác ngoài việc điều trị dự phòng TDF của mẹ ảnh hưởng đến lây truyền HBV từ mẹ sang con	90
4.4. Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV	92
4.5. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA	94
4.5.1. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA	94
4.5.2. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA theo nhóm tuổi	95
4.5.3. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA theo tình trạng HBeAg	95
4.6. Liên quan giữa mức qHBsAg, tình trạng HBeAg với mức HBV DNA của thai phụ	96
4.7. Một số đóng góp của đề tài	98
4.7.1. Tính khoa học và thực tiễn	98
4.7.2. Điểm mới của đề tài	99
4.8. Hạn chế của đề tài	100
KẾT LUẬN	103
KIẾN NGHỊ	104
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC NHỮNG KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

CÁC KÝ HIỆU

(+)	Dương tính
(-)	Âm tính
Σ	Tổng cộng
%	Phần trăm

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases (Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ)
ALT	Alanine aminotransferase
AFP	Alpha fetoprotein
Anti-HBs	Antibody against Hepatitis B surface antigen (Kháng thể kháng kháng nguyên bề mặt vi rút viêm gan B)
Anti-HBc	Antibody against Hepatitis B core Antigen (Kháng thể kháng kháng nguyên lõi vi rút viêm gan B)
APC	Antigen-Presenting Cells (Tế bào trình diện kháng nguyên)
APRI	Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (Chỉ số tỷ số AST trên tiểu cầu)
AST	Aspartate aminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Diện tích dưới đường cong)
BH-UV-HG- BL-HiB	Bạch hầu- uốn ván – ho gà – bại liệt -HIB

BYT	Bộ Y tế
BVBNĐ	Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới
BVTD	Bệnh viện Từ Dũ
BVĐKĐT	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đồng Tháp
CBYT	Cán bộ Y tế
cccDNA	covalently closed circular DNA (DNA vòng khép kín cộng hóa trị)
Copies/mL	Bản sao/mL
CTTCMRQG	Chương trình Tiêm chủng mở rộng Quốc gia
DPT	Diphtheria, pertussis, tetanus (Bạch hầu, ho gà, uốn ván)
EASL	European Association for the Study of the Liver (Hiệp hội Gan mật Châu Âu)
ETV	Entecavir
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunization (Liên minh toàn cầu về vắc xin và miễn dịch)
GCP	Good Clinical Practice (Thực hành lâm sàng tốt)
HBeAg	Hepatitis B e Antigen (Kháng nguyên e vi rút viêm gan B)
HBIG	Hepatitis B Immune Globulin
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen (Kháng nguyên bề mặt vi rút viêm gan B)
HBV	Hepatitis B virus (Vi rút viêm gan B)
HBV DNA	Xét nghiệm đo tải lượng vi rút viêm gan B
HCC	Hepatocellular carcinoma (ung thư nguyên bào gan)

HCV	Hepatitis C virus (Vi rút viêm gan C)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người)
ICF	Identified consent form (Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu)
IL	Interleukin
IQR	Interquatile range (Khoảng tứ phân vị)
IRR	Incidence Rate Ratio (tỉ lệ của tỉ lệ mới mắc)
KTC95%	Khoảng tin cậy 95%
LAM	Lamivudine
LdT	Telbivudine
M-NTDF	Mẹ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL, không điều trị TDF 3 tháng cuối thai kỳ
M-TDF(+)	Mẹ có HBV DNA $> 10^6$ copies/mL, có điều trị TDF 3 tháng cuối thai kỳ
M-TDF(-)	Mẹ có HBV DNA $> 10^6$ copies/mL, không điều trị TDF 3 tháng cuối thai kỳ
Nas	Nucleot(s)ide analogues
OPV	Oral poliovirus vaccines (vắc xin bại liệt uống)
OR	Odds ratio (tỷ số chênh)
PR	Prevalence Ratio (Tỷ số hiện mắc)
QĐ-BYT	Quyết định- Bộ Y tế
RR	Risk Ratio (Tỷ số nguy cơ)
TAF	Tenofovir Alafenamide

TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
THCS	Trung học cơ sở
THPT	Trung học phổ thông
T-NTDF	Trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL, không điều trị TDF 3 tháng cuối thai kỳ
TT-BYT	Thông tư của Bộ Y tế
T-TDF(+)	Trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $> 10^6$ copies/mL, có điều trị TDF 3 tháng cuối thai kỳ
T-TDF(-)	Trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $> 10^6$ copies/mL, không điều trị TDF 3 tháng cuối thai kỳ
TP.HCM	Thành phố Hồ Chí Minh
VGB	Viêm gan B
VGVR	Viêm gan vi rút
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1 Tỷ lệ nhiễm HBV theo vùng lãnh thổ	4
Bảng 1.2 Tỷ lệ lưu hành HBV ở trẻ dưới 5 tuổi	5
Bảng 2.1 Định nghĩa biến số	37
Bảng 3.1 Đặc điểm dân số xã hội của thai phụ tham gia nghiên cứu	57
Bảng 3.2. Đặc điểm dấu ấn HBV ở thai phụ tham gia nghiên cứu	58
Bảng 3.3 Tỷ lệ thai phụ cần điều trị dự phòng TDF	59
Bảng 3.4 Tỷ lệ thai phụ không được điều trị dự phòng TDF	60
Bảng 3.5 Phân nhóm bà mẹ có con tái khám	60
Bảng 3.6 Đặc điểm dân số xã hội của bà mẹ có con tái khám	61
Bảng 3.7. Đặc điểm dấu ấn HBV ở bà mẹ con có tái khám	62
Bảng 3.8 Sự khác biệt về việc tái khám ở các nhóm bà mẹ	63
Bảng 3.9 Khác biệt về đặc điểm của 2 nhóm: bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám	64
Bảng 3.10 Khác biệt về đặc điểm của nhóm M-TDF(+): bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám	65
Bảng 3.11 Khác biệt về đặc điểm của nhóm M-TDF(-): bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám	66
Bảng 3.12 Khác biệt về đặc điểm của nhóm M-NTDF: bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám	67
Bảng 3.13 Đặc điểm khi sinh và tình trạng bú mẹ của trẻ	69
Bảng 3.14 Tình trạng tiêm ngừa vắc xin VGB và HBIG của trẻ	70
Bảng 3.15 Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV	71
Bảng 3.16. Liên quan đơn biến giữa TDF và các yếu tố của mẹ đến lây truyền HBV từ mẹ sang con	72
Bảng 3.17 Liên quan đa biến yếu tố của mẹ đến lây truyền HBV từ mẹ sang con... ..	73
Bảng 3.18. Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV	74

Bảng 3.19 Độ nhạy và độ đặc hiệu của HBeAg và qHBsAg so với mức HBV DNA....	77
Bảng 3.20 Các yếu tố liên quan đến mức HBV DNA của thai phụ.....	78
Bảng 3.21 Liên quan đa biến các yếu tố của mẹ đến mức HBV DNA.....	79

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu	54
Sơ đồ 3.1 Sơ đồ thu tuyển đối tượng nghiên cứu.....	55

DANH MỤC CÁC HÌNH ẢNH

Hình 1.1 Cấu trúc của HBV	8
Hình 1.2 Diễn tiến nhiễm HBV cấp.....	13
Hình 1.3 Diễn tiến nhiễm HBV mạn.....	15
Hình 3.1 Tỷ lệ nhóm thai phụ tham gia nghiên cứu	56
Hình 3.2 Tỷ lệ nhóm trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV	68
Hình 3.3 Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA của thai phụ.....	75
Hình 3.4 Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA theo nhóm tuổi....	75
Hình 3.5 Tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA theo tình trạng HBeAg	76

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan vi rút (VGVR) B là một vấn đề sức khỏe trên toàn cầu. Theo ước tính năm 2019 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), thế giới có khoảng 296 triệu người nhiễm vi rút viêm gan B (HBV) mạn, 1,5 triệu trường hợp nhiễm mới mỗi năm, khoảng 820.000 người chết vì xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) do HBV [142]. Việt Nam là một trong 28 quốc gia chịu 70% gánh nặng bệnh tật do VGVR trên toàn cầu. Năm 2017, ước tính tại Việt Nam có khoảng 7,8 triệu người nhiễm HBV mạn.

Nhiễm HBV mạn có thể dự phòng được nếu sử dụng vắc xin sớm và đúng quy định. Theo số liệu của WHO đến cuối năm 2021, toàn thế giới có 190 quốc gia triển khai tiêm vắc xin viêm gan B trong Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia (CTTCMRQG) với 3 liều đạt tỉ lệ khoảng 80%, trong đó 111 quốc gia thực hiện tiêm vắc xin viêm gan B cho trẻ sơ sinh trong 24 giờ đầu [141]. Việc tiêm vắc xin thực hiện càng sớm thì hiệu quả càng cao, với mũi tiêm trong 24 giờ kết hợp với tiêm đủ 3 liều vắc xin sau đó có khả năng phòng được 85%-90% các trường hợp lây truyền từ mẹ sang con.

Tại Việt Nam, vắc xin viêm gan B được bắt đầu đưa vào CTTCMRQG từ năm 1997 tại Thành phố Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh (TP.HCM). Từ năm 2003, vắc xin được triển khai trên toàn quốc cho trẻ dưới 1 tuổi. Tỉ lệ bao phủ cho trẻ em dưới 1 tuổi đạt trên 90%. Việc triển khai tiêm vắc xin viêm gan B cho trẻ sơ sinh trong vòng 24 giờ sau sinh thực hiện từ năm 2006 [4].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy, mặc dù được tiêm vắc xin và kháng thể kháng HBV (HBIG) nhưng có một tỉ lệ trẻ vẫn bị lây truyền HBV từ mẹ do nồng độ vi rút của mẹ cao[90], [127]. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) được chứng minh có hiệu quả và an toàn khi sử dụng ở phụ nữ mang thai giúp giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con ở thai phụ có tải lượng vi rút cao do làm giảm nồng độ HBV trong máu mẹ trước chuyển dạ và vì thế làm giảm đáng kể khả năng lây truyền vi rút từ mẹ sang con (>95%). Từ năm 2014, phác đồ có TDF trong việc dự

phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con đã được Bộ Y tế hướng dẫn và triển khai thực hiện nhưng chưa có nghiên cứu đánh giá. Một số nghiên cứu trước đây tại Việt Nam chỉ là nghiên cứu cắt ngang cho biết tỉ lệ lây truyền HBV như nghiên cứu của Nguyễn Thị Thùy Linh [18] và Lê Đình Vĩnh Phúc [21], nghiên cứu của Lê Thị Vân Anh [2] so sánh hiệu quả ngăn vi rút của lamivudine và tenofovir, nghiên cứu tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới của tác giả Lê Thanh Phương [23] là nghiên cứu hồi cứu so sánh tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con giữa 2 nhóm: mẹ có tải lượng vi rút cao có điều trị TDF và nhóm mẹ có tải lượng vi rút thấp không điều trị TDF, nghiên cứu không so sánh tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở 2 nhóm thai phụ có tải lượng vi rút cao có hay không điều trị TDF .

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu: **“Tình trạng nhiễm HBV và đáp ứng miễn dịch một năm sau tiêm vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV mạn có và không điều trị dự phòng tenofovir trong thai kỳ”**. Đây là nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu so sánh tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở 2 nhóm mẹ có tải lượng vi rút cao có hoặc không điều trị TDF. Thiết kế nghiên cứu nhằm trả lời cho các câu hỏi sau:

1. Tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có và không điều trị TDF là bao nhiêu?
2. Đáp ứng miễn dịch một năm sau các liều tiêm vắc xin viêm gan B cơ bản ở trẻ sinh ra từ các bà mẹ nhiễm HBV có và không điều trị TDF ra sao?
3. Có mối liên quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA; mức qHBsAg, tình trạng HBeAg và mức HBV DNA hay không?

Mục tiêu tổng quát

Xác định tình trạng nhiễm HBV và đáp ứng miễn dịch một năm sau tiêm vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có và không điều trị TDF.

Mục tiêu cụ thể

1. Xác định tỉ lệ thai phụ cần điều trị dự phòng TDF và tỉ lệ thai phụ không được điều trị dự phòng TDF
2. Xác định tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có hoặc không điều trị TDF trong ba tháng cuối của thai kỳ, tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có nồng độ HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL.
3. Khảo sát mối liên quan giữa việc có hay không điều trị dự phòng TDF với tình trạng nhiễm HBV của trẻ.
4. Xác định tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có hoặc không điều trị TDF ba tháng cuối thai kỳ.
5. Xác định tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA, liên quan giữa tình trạng HBeAg, mức qHBsAg với mức HBV DNA của thai phụ.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Tình hình nhiễm HBV

1.1.1. Tình hình nhiễm HBV trên thế giới và Việt Nam

Theo WHO, năm 2019, khoảng 296 triệu người chung sống với HBV mạn, mỗi năm có khoảng 1,5 triệu ca nhiễm mới. Trong năm 2019, HBV gây ra khoảng 820.000 ca tử vong do xơ gan và HCC. Gánh nặng bệnh do HBV cao nhất ở Tây Thái Bình Dương (khoảng 116 triệu ca nhiễm mạn) và châu Phi (khoảng 81 triệu ca). Số ca nhiễm HBV ở Trung Đông, Đông Nam Á, Châu Âu và châu Mỹ lần lượt là 60 triệu, 18 triệu, 14 triệu và 5 triệu ca [142].

Vùng	Ước lượng lưu hành của nhiễm HBV (%)			Ước lượng số người nhiễm HBV (triệu)		
	Khoảng ước lượng (95%)			Khoảng ước lượng (95%)		
	Trung bình	Thấp hơn	Cao hơn	Trung bình	Thấp hơn	Cao hơn
Châu Phi	6,1	4,6	8,5	60	45	84
Châu Mỹ	0,7	0,4	1,6	7	4	16
Trung Đông	3,3	2,6	4,3	21	17	28
Châu Âu	1,6	1,2	2,6	15	11	23
Đông Nam Á	2,0	1,5	4,0	39	29	77
Tây Thái Bình Dương	6,2	5,1	7,6	115	93	140
Tổng cộng	3,5	2,7	5,0	257	199	368

Bảng 1.1 Tỷ lệ nhiễm HBV theo vùng lãnh thổ

Nguồn: WHO 2017[139]

Tỷ lệ lưu hành HBV ở trẻ dưới 5 tuổi năm 2015 khoảng 1,3%. Tỷ lệ này giảm so với 4,7% ở thời đại trước vắc xin đã cho thấy hiệu quả của việc sử dụng vắc xin viêm gan B một cách rộng rãi [139].

Lưu hành của HBsAg (%)**Khoảng ước lượng (95%)**

Vùng	Trung bình	Thấp hơn	Cao hơn
Châu Phi	3,0	2,0	4,7
Châu Mỹ	0,2	0,1	0,5
Trung Đông	1,6	1,2	2,1
Châu Âu	0,4	0,2	0,8
Đông Nam Á	0,7	0,5	1,6
Tây Thái Bình Dương	0,9	0,6	1,3
Tổng cộng	1,3	0,9	2,2

Bảng 1.2 Tỷ lệ lưu hành HBV ở trẻ dưới 5 tuổi*Nguồn: WHO 2017[139]*

Năm 2021, độ bao phủ vắc xin viêm gan B liều thứ 3 trên thế giới đạt 80% nhưng có sự khác nhau giữa các quốc gia. Châu Phi, Trung Đông và một số vùng của châu Âu có độ bao phủ liều thứ 3 vắc xin viêm gan B thấp so với toàn cầu. Có 111 quốc gia thực hiện tiêm mũi 1 cho trẻ sơ sinh trong vòng 24 giờ đầu, tỉ lệ bao phủ toàn cầu đạt 42% trong đó các nước Tây Thái Bình Dương đạt cao nhất (78%), thấp nhất ở châu Phi là nơi có lưu hành HBV cao nhưng độ bao phủ mũi vắc xin viêm gan B sơ sinh chỉ đạt 17% [141].

Chiến lược sức khỏe toàn cầu của WHO về loại trừ VGVR năm 2015-2020 bao gồm: “Giảm 30% case nhiễm mới HBV, vi rút viêm gan C (HCV) vào năm 2020 và 90% vào năm 2030”. Vì vậy, các can thiệp chính cần đạt là tăng độ bao phủ của liều vắc xin viêm gan B sơ sinh đạt tương ứng 50% và 90% vào năm 2020, 2030; tiêm vắc xin viêm gan B mũi 3 ở trẻ em đạt 90% vào năm 2020 và phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con [139].

Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ lưu hành cao của HBV (tỉ lệ hiện nhiễm HBV >8%) với đường lây chủ yếu là từ mẹ truyền sang con [7]. Theo kết quả mô hình ước tính gánh nặng bệnh tật do HBV và HCV được Bộ Y tế và WHO thực hiện

năm 2017, ước tính có khoảng 7,8 triệu người nhiễm HBV mạn [9]. Theo nghiên cứu năm 2015 của Lê Đình Vĩnh Phúc: tỉ lệ HBsAg(+) ở phụ nữ trong độ tuổi từ 20 đến 35 là 12,6%, trong đó HBeAg(+) là 30,3%, HBV DNA âm tính chiếm 21,1%, HBV DNA $<10^5$ copies/mL chiếm 27,6% và HBV DNA $\geq 10^5$ copies/mL, chiếm 51,3%. Trong nhóm HBeAg (+) có 91,3% bệnh nhân tải lượng vi rút cao $\geq 10^5$ copies/mL [21]. Tỉ lệ lưu hành HBsAg ở trẻ em sinh vào giai đoạn những năm 1990 là 19,5%, nhưng giảm chỉ còn 2,7% vào giai đoạn 2000-2008. Kết quả này có được là do việc tiêm phòng vắc xin viêm gan B được triển khai trong CTTCMRQG [9].

1.1.2. Nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai

Trên thế giới: Tại Mỹ từ 2008-2012: tỉ lệ phụ nữ mang thai có HBsAg khoảng 0,38% [129]. Tại Hồng Kông, tỉ lệ phụ nữ mang thai có HBsAg(+) là 6,6% vào năm 1976 và 7,4% trong giai đoạn 1981- 1983; năm 1996: 10,0% và từ 1998 - 2001, tỉ lệ này là 8,0% [83]. Khảo sát năm 2016 tại Lào, 5,8% thai phụ có HBsAg(+) [77]. Trong một nghiên cứu tổng hợp tại Trung Quốc công bố năm 2022, tỉ lệ lưu hành HBsAg ở phụ nữ mang thai là 6,64%, trong đó phụ nữ mang thai có HBeAg (+) là 25,8% [88]. Tại Campuchia, tỉ lệ phụ nữ mang thai có HBsAg(+) là 4,28% trong đó HBeAg(+) là 41,8% [60]. Tại Thổ Nhĩ Kỳ tỉ lệ phụ nữ mang thai nhiễm HBV là 1,1% và 0,3% thời kỳ trước và sau khi vắc xin được triển khai trong CTTCMRQG [60].

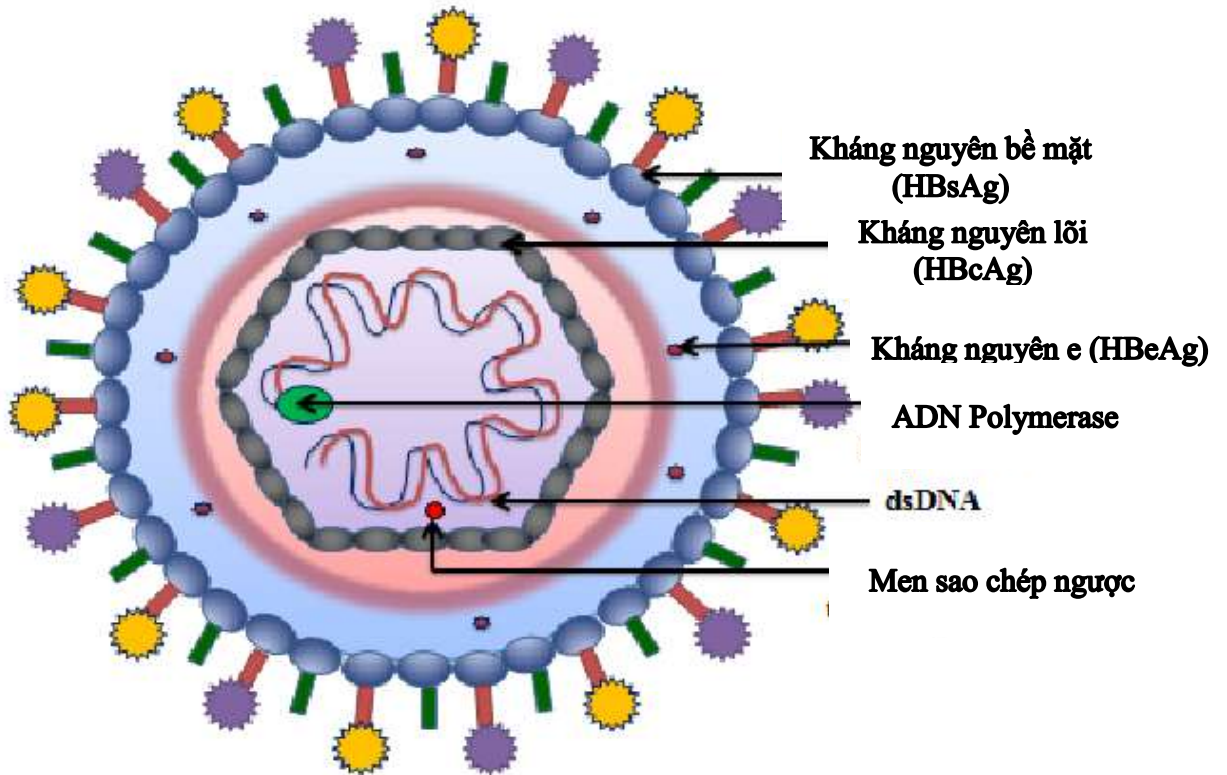
Tại Việt Nam: tỉ lệ HBsAg (+) ở phụ nữ trong độ tuổi từ 20 đến 35 là 12,6%, trong đó HBeAg(+) là 30,3% và HBV DNA cao ($\geq 10^5$ copies/mL) chiếm 51,3%. Trong nhóm HBeAg(+) có 91,3% bệnh nhân có tải lượng vi rút cao ($\geq 10^5$ copies/mL) [21]. Tỉ lệ mang HBV mạn ở thai phụ từ 8,1% đến 12% tùy mỗi nghiên cứu và giai đoạn nghiên cứu [17], [27], [28], nghiên cứu tại Khánh Hòa công bố năm 2021 cho thấy tỉ lệ nhiễm HBV ở thai phụ là 12,6% (KTC 95%: 11,1- 14) [96]. Tỉ lệ có HBsAg(+) trong mẫu máu cuống rốn là 6,4%, tỉ lệ HBV DNA (+) trong máu cuống rốn là 36,0%, tỉ lệ HBeAg(+) thay đổi từ 23,0% đến 52,5% [20], [22] [17], [30] và HBV DNA (+) là 62,0% đến 74% [22] [20], lượng vi rút trung bình là $4,9 \log_{10}$ IU/mL [20]. Thai phụ có HBeAg(+) kèm theo men Alanine

aminotransferase (ALT) tăng trên 2 lần giới hạn bình thường có lượng HBV DNA cao ($>5 \log_{10}$ IU/mL) so với nhóm thai phụ có HBeAg(-) và men ALT thấp [20]. Nghiên cứu gần đây của Lê Thị Hồng Vân và cộng sự công bố tỉ lệ phụ nữ mang thai nhiễm HBV là 11,2%, trong đó tỉ lệ HBeAg (+) là 30,8%, 51,7% phụ nữ mang thai có tải lượng vi rút cao (HBV DNA $\geq 10^5$ copies/mL) [32]. Tỉ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/ml trong một nghiên cứu tại Trung Quốc công bố năm 2014 là 41/140 (29,3%) [91]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thùy Linh công bố năm 2021: tỉ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL là 13,1% [17] và nghiên cứu của Lâm Quang Tùng là 22,4% [30] và các nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu tại Burkina Faso, một quốc gia tại Tây Phi là 19,1% [102], nghiên cứu tại Thái Lan là 26% (KTC 95%: 18,3%-35,6%) [74].

1.2. Vi rút viêm gan B

HBV là vi rút có vỏ bọc, hình cầu, thuộc họ Hepadnaviridae, có đường kính 45nm (tiểu thể Dane). Vỏ ngoài của HBV có thể tìm thấy trong huyết thanh bệnh nhân ở dạng hình cầu 22 nm và dạng hình sợi. Chúng được cấu tạo bởi 7- 9 polypeptide có trọng lượng thay đổi từ 19.000-120.000 dalton và các thành phần carbohydrate. Vỏ của HBV mang kháng nguyên bề mặt gọi là HBsAg [126].

Lõi nucleocapsid có hình khối đối xứng, kích thước 27nm, bề mặt của lõi mang kháng nguyên lõi HBcAg bên trong chứa ADN polymerase, vi rút có một protein hòa tan mang tính kháng nguyên là HBeAg. ADN của HBV ở dạng vòng hai chuỗi gồm một chuỗi dài và một chuỗi ngắn, mang 4 đoạn gen chính: Đoạn tiền gen S: Chủ yếu mã hóa cho các protein của vỏ; đoạn gen C mã hóa cho các cấu trúc HBcAg và HBeAg; đoạn gen P mã hóa ADN polymerase; đoạn gen X mã hóa cho một protein có chức năng hoạt hóa chéo (transactivation).



Hình 1.1 Cấu trúc của HBV

Nguồn: Jagtar Singh, Shweta Sinha (2015)[114]

1.2.1. Sự nhân lên của HBV

Sau khi xâm nhập vào trong tế bào gan, ADN của vi rút làm thông tin để tạo ra hai sợi ARN thông tin nhờ ARN polymerase của tế bào, tiếp đến ADN polymerase của vi rút sẽ sao mã ngược để hình thành ADN của vi rút. Khi ADN của vi rút được hình thành thì hai sợi ARN thông tin tự phá hủy. Lõi chứa ADN sẽ nhận vỏ ngoài khi được đẩy ra qua hệ thống lưới nội bào hoặc bộ golgi để ra ngoài. Toàn bộ ADN của vi rút có thể tích hợp vào ADN của tế bào gan, hình thái này được tìm thấy trong HCC.

1.2.2. Các dấu ấn huyết thanh của nhiễm HBV

HBsAg (Hepatitis B surface antigen): là protein bề mặt của HBV; có thể được phát hiện trong huyết thanh với nồng độ cao trong giai đoạn cấp và mạn của nhiễm HBV. Sự hiện diện của HBsAg chứng tỏ người đó đang nhiễm vi rút.

HBsAg dương tính giả là khi một người không nhiễm bệnh nhưng xét nghiệm lại cho kết quả HBsAg dương tính. Một số báo cáo cho thấy HBsAg dương tính giả ở bệnh nhân ung thư và cận ung do kháng thể dị thể [58], [117], [80] và có thể ở bệnh nhân tiêm ngừa cúm [45], tỉ lệ phần trăm dương tính giả là 0,8% ở bệnh nhân ung thư [80]. Anti-HBc xác định tình trạng một người có phơi nhiễm với HBV [8]. Trường hợp một người có xét nghiệm HBsAg dương tính nhưng anti-HBc âm tính, người đó có thể nhiễm HBV cấp hoặc HBsAg dương tính giả.

HBsAg dương tính thoáng qua là tình trạng kháng nguyên bề mặt HBV (HBsAg) dương tính kéo dài trong khoảng 30 ngày sau tiêm vắc xin nhưng antiHBc âm tính [50],[138]. Một số trường hợp báo cáo ở trẻ sơ sinh cũng cho thấy tình trạng HBsAg kéo dài trở nên âm tính sau 18 và 28 ngày sau khi tiêm chủng [42]. Một nghiên cứu cho thấy tỉ lệ dương tính với kháng nguyên bề mặt HBV thoáng qua là 50% kéo dài trong 2 tuần hoặc ít hơn [112].

HBsAg âm tính giả là khi một người có kết quả xét nghiệm HBsAg âm tính trong khi người đó thực sự có bệnh. Nguyên nhân HBsAg âm tính giả gây ra do đột biến kháng nguyên bề mặt. Một số kit xét nghiệm thương mại không phát hiện được đột biến này [70].

Anti-HBs (Hepatitis B surface antibody): sự hiện diện của anti-HBs cho thấy đã khỏi bệnh và có miễn dịch sau khi nhiễm HBV, anti-HBs cũng xuất hiện khi một người đã được tiêm chủng vắc xin viêm gan B. Anti-HBs >10 mIU/mL được cho là có kháng thể bảo vệ [139]. Anti-HBs cũng có thể phát hiện vài tháng sau tiêm HBIG.

HBcAg (Hepatitis B core antigen): là kháng nguyên lõi của HBV, chỉ hiện diện trong tế bào gan bị nhiễm, không tìm thấy trong huyết thanh.

Anti-HBc (Total hepatitis B core antibody): xuất hiện sau khi khởi phát triệu chứng của VGVR B cấp khoảng 3 tháng [138] và tồn tại suốt đời, anti-HBc hiện diện chứng tỏ có tiếp xúc HBV tức đã từng nhiễm trong quá khứ hay đang nhiễm HBV. Anti-HBc chỉ được tạo ra khi nhiễm HBV, không tạo ra được khi chủng ngừa. Có 2 loại anti-HBc là IgM và IgG. Anti-HBc IgM xuất hiện trong giai đoạn nhiễm cấp hay đợt kịch phát của nhiễm HBV mạn, có thể tồn tại trong suốt quá trình sao chép của vi rút ở mức độ thấp ở người nhiễm mạn tính. Người nhiễm mạn tính đang ở giai đoạn nặng cũng có xét nghiệm IgM anti-HBc dương tính. Trong một số trường hợp, dấu ấn huyết thanh của nhiễm HBV duy nhất là anti-HBc. Những người này sẽ không bị nhiễm bệnh ngoại trừ trường hợp họ phơi nhiễm trực tiếp qua da với số lượng lớn vi rút (truyền máu, ghép tạng). Một xét nghiệm anti-HBc dương tính duy nhất cũng có thể là dương giả.

HBeAg: có thể phát hiện trong huyết thanh người nhiễm cấp và mạn tính. Sự hiện diện của HBeAg cho biết mức độ sao chép cao của vi rút, sự biến mất của HBeAg cho biết mức độ sao chép thấp của vi rút. Ở người có HBeAg(-) và HBV DNA cao 10^8 - 10^9 IU/mL có xuất hiện đột biến precore trên gen của HBV.

Anti-HBe: đánh dấu sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg, bệnh chuyển từ đang hoạt động sang “người mang mầm bệnh”. Anti-HBe tồn tại suốt đời và cho biết khả năng miễn dịch tự nhiên.

HBV DNA: tải lượng vi rút. Khi HBV DNA cao sẽ tăng nguy cơ tiến triển thành xơ gan, HCC. Ở những người nhiễm vi rút mạn tính hoạt động, nguy cơ HBV DNA sẽ cao.

qHBsAg (quantitative hepatitis B surface antigen): định lượng nồng độ kháng nguyên bề mặt HBV. qHBsAg được xem như là một công cụ gián tiếp để đánh giá cccDNA (là một DNA vòng kín cộng hóa trị có vai trò duy trì tình trạng mạn tính của HBV) trong tế bào gan. qHBsAg giúp đưa ra các tiên lượng về diễn tiến của bệnh. qHBsAg trong huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt để dự đoán nhiễm trùng nhau thai (90% và 83%), với giá trị ngưỡng là $3,14 \log_{10}$ IU/mL (AUC 0,87; KTC 95%: 0,74-0,99). qHBsAg cũng có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt để dự đoán lây

truyền HBV qua dây rốn (81,8% và 95,5%) với giá trị ngưỡng là 3,62 log₁₀ IU/ml (AUC: 0,925, KTC 95%: 0,813-1) [59].

1.3. Lây truyền HBV

Người bị nhiễm là nguồn dự trữ vi rút chủ yếu. HBV lây truyền khi phơi nhiễm với máu hoặc dịch cơ thể bị nhiễm vi rút. Nồng độ HBV cao trong máu, thấp trong tinh dịch và nước bọt. Tất cả những người có HBsAg(+) đều có thể lây nhưng người có HBeAg(+) có mức lây nhiễm cao vì nồng độ HBV DNA của họ cao. HBV có thể tồn tại trên các bề mặt trong môi trường ở nhiệt độ phòng >7 ngày. Thời gian ủ bệnh của vi rút từ 30-180 ngày. HBV có thể được phát hiện trong vòng 30 đến 60 ngày sau khi nhiễm. Khi nồng độ HBV DNA từ 10² đến 10³ IU/mL hiện diện trên các bề mặt, mặc dù không nhìn thấy vết máu, HBV vẫn có thể lây truyền [136], [142].

1.3.1 Lây truyền HBV ở người trưởng thành

Ở người trưởng thành, HBV lây chủ yếu qua tiếp xúc tình dục và phơi nhiễm qua da vào máu. Lây truyền qua đường tình dục thường xảy ra ở những người đồng tính, HBV cũng lây khi chấn thương do kim đâm, xăm mình, xỏ lỗ, tiếp xúc máu và dịch tiết bị nhiễm bệnh, khi sử dụng lại bơm kim tiêm bị nhiễm vi rút [142].

1.3.2 Lây truyền HBV từ mẹ sang con

Lây truyền dọc từ mẹ sang con là đường lây nhiễm quan trọng vì nếu nhiễm HBV ở người trưởng thành có hệ miễn dịch bình thường: 95% người sẽ tự giới hạn bệnh, chỉ có khoảng <5% người tiến triển đến bệnh mạn tính nhưng 90% trẻ nhiễm HBV trong giai đoạn sơ sinh có sự sao chép của vi rút trong gan và vi rút trong máu nhưng không có triệu chứng rõ ràng, dù có hay không có triệu chứng đều có thể dẫn đến người mang vi rút mạn tính [142]. Tại châu Á đường lây truyền HBV chính là từ mẹ sang con. Nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai có nguy cơ nghiêm trọng đối với trẻ sơ sinh. Nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con cao hơn ở phụ nữ mang thai có HBsAg >4log₁₀IU/mL [89]. Một nghiên cứu tại Hoa Kỳ chỉ ra rằng nếu không phòng ngừa sau phơi nhiễm, khoảng 40% trẻ sơ sinh có mẹ nhiễm HBV sẽ bị nhiễm

HBV mạn, khoảng một phần tư trong số đó cuối cùng sẽ chết vì bệnh gan mạn [48]. Đối với trẻ sơ sinh có mẹ dương tính với cả HBsAg và HBeAg, nếu không phòng ngừa sau phơi nhiễm, nguy cơ nhiễm HBV mạn tính ở trẻ là 70% đến 90%. Tỷ lệ lây ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+) và HBeAg(-) là 5% đến 30% ở Châu Á và 5% ở Châu Phi. Hầu hết các thất bại của dự phòng sau phơi nhiễm ở trẻ sơ sinh xảy ra khi ngưỡng HBV DNA của mẹ từ $\geq 10^6$ đến $\geq 10^8$ copies/mL. Sinh mổ được cho là có khả năng làm giảm lây truyền HBV chu sinh, tiêm vắc xin có thể ngăn ngừa 70% đến 95% nhiễm HBV [97], [98], [139].

3 cơ chế chính lây truyền HBV từ mẹ sang con:

Lây truyền trong tử cung: Sự lây truyền từ mẹ sang con trong thời kỳ bào thai xảy ra thông qua tế bào máu mẹ đến các tế bào nhau thai hoặc do rò rỉ nhau thai vào thời điểm chuyển dạ sinh non. Nó có thể xảy ra do tinh trùng hoặc trứng của mẹ nhiễm bệnh ở giai đoạn phôi thai sớm.

Lây truyền trong chuyển dạ: Rò rỉ một phần nhau thai và chấn thương do dụng cụ trong quá trình chuyển dạ làm tăng tỉ lệ lây truyền từ mẹ sang con do trộn lẫn máu mẹ và thai nhi (truyền máu vi mô), thường do chuyển dạ kéo dài.

Lây truyền sau khi sinh: khi tiếp xúc gần gũi với mẹ. Không có bằng chứng nào cho thấy lây truyền sau sinh xảy ra do nuốt phải dịch tiết âm đạo vào thời điểm sinh, mặc dù HBsAg được phát hiện trong 90% dịch rửa dạ dày của trẻ sơ sinh có mẹ bị nhiễm bệnh, có thể là do niêm mạc miệng và dạ dày còn nguyên vẹn. Lây truyền HBV khi cho con bú còn gây tranh cãi: HBsAg được phát hiện trong 72% mẫu sữa mẹ và có thể lây truyền đặc biệt nếu bà mẹ bị trầy xước ở núm vú. Tuy nhiên, dữ liệu đã công bố không ủng hộ nguy cơ lây truyền qua đường này.

Lây truyền trong tử cung và trong quá trình chuyển dạ là con đường phổ biến nhất, và điều này giải thích tỉ lệ thất bại trong việc tiêm chủng cho trẻ sơ sinh sau khi sinh [71], [124].

1.4. Đặc điểm lâm sàng và diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV

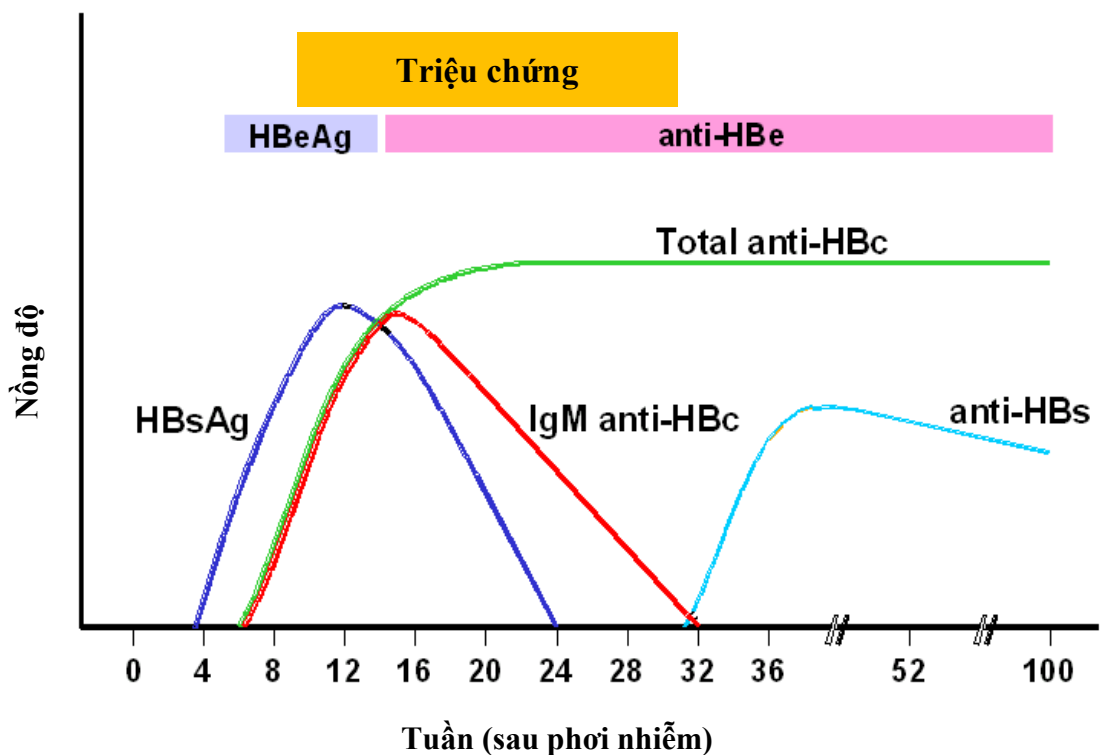
Ở người sau khi phơi nhiễm, HBV xâm nhập vào gan thông qua dòng máu. Nhiễm HBV có thể ở dạng có triệu chứng hoặc không triệu chứng

1.4.1. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV

1.4.1.1 Nhiễm HBV cấp tính hoặc thoáng qua

Nhiễm HBV cấp tính hoặc thoáng qua xảy ra khi HBV bị đào thải khỏi huyết thanh và nồng độ ALT trở lại bình thường trong vòng chưa đầy 6 tháng. Lâm sàng: đa số không có biểu hiện lâm sàng rõ ràng. Trong thể điển hình, có thể xuất hiện các triệu chứng như: sốt (khi chưa vàng da), mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, vàng da, vàng mắt, tiểu sậm màu, đau tức vùng gan... VGVR B cấp có thể diễn tiến nặng sang suy gan cấp dẫn đến bệnh não gan, tỉ lệ tử vong cao. Cận lâm sàng: AST, ALT tăng, thường trên 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, Bilirubin có thể tăng, Anti-HBc IgM dương tính, HBsAg dương tính (hoặc âm tính trong giai đoạn cửa sổ) [7].

Diễn tiến dấu ấn huyết thanh nhiễm HBV cấp



Hình 1.2 Diễn tiến nhiễm HBV cấp

Nguồn: WHO (2017) [138]

1.4.1.2 Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn

Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn rất phức tạp và có thể thay đổi. Các yếu tố ảnh hưởng đến diễn tiến bệnh bao gồm tuổi nhiễm bệnh, sự phát triển của vi rút, tình trạng miễn dịch của ký chủ và tác động của môi trường. Nhiễm HBV mạn là sự thất bại trong việc loại bỏ HBsAg khỏi huyết thanh của một người nhiễm HBV trong hơn 6 tháng.

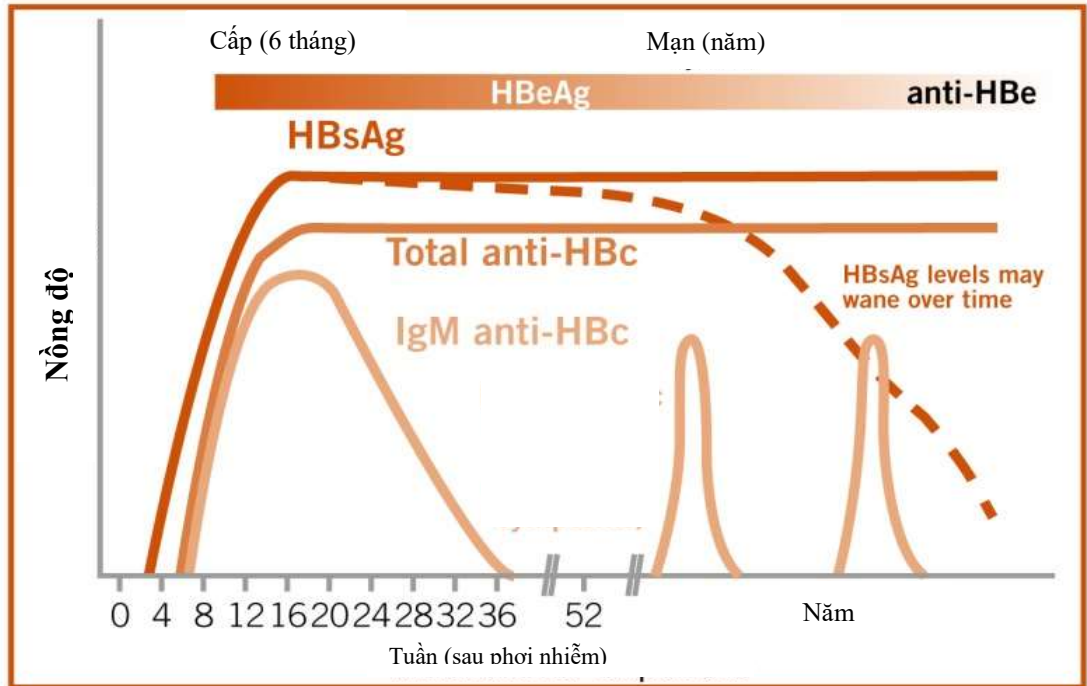
Các giai đoạn nhiễm HBV mạn: [17]

Giai đoạn VGVR B mạn: Tải lượng HBV DNA thay đổi: từ không phát hiện cho đến vài tí IU/mL, có 2 thể HBeAg(+) và HBeAg(-), nồng độ ALT/AST bình thường hoặc tăng, sinh thiết gan có hình ảnh viêm gan mạn với nhiều mức độ hoại tử hoặc/và xơ hóa gan

Giai đoạn dung nạp miễn dịch: HBeAg(+), tải lượng HBV cao (điển hình >1 triệu IU/mL), ALT hoặc/và AST bình thường hoặc hơi tăng, không xơ hóa và tình trạng viêm nhẹ trên sinh thiết gan.

Giai đoạn VGVR B mạn hoạt động: HBsAg(+) \geq 6 tháng, tải lượng HBV DNA >20.000 IU/mL với HBeAg(+) và >2.000 IU/mL với HBeAg(-), nồng độ ALT hoặc/và AST tăng dai dẳng hoặc tăng từng đợt, sinh thiết gan có hình ảnh viêm gan mạn với mức độ viêm từ vừa đến nặng kèm theo có xơ hóa gan hoặc không xơ hóa gan.

Giai đoạn VGVR B mạn không hoạt động: HBeAg(-), anti-HBe(+), HBV DNA <2.000 IU/mL, nồng độ ALT hoặc/và AST bình thường, sinh thiết gan không có tình trạng viêm đáng kể, tuy nhiên, sinh thiết hoặc đánh giá xơ hóa gan bằng các phương pháp không xâm lấn cho thấy có thể có xơ hóa gan ở nhiều mức độ.



Hình 1.3 Diễn tiến nhiễm HBV mạn

Nguồn: WHO (2017) [138]

1.4.2. Các biến chứng của nhiễm HBV

Các nguy cơ mà người nhiễm HBV thường phải đối diện gồm: những đợt viêm gan bùng phát, xơ gan, HCC.

1.4.2.1 Những đợt viêm gan bùng phát

Những đợt viêm gan bùng phát có thể do vi rút tái hoạt động hoặc bội nhiễm vi rút viêm gan D hoặc do vi rút biến chủng. Bệnh nhân có đợt viêm gan bùng phát có thể có những triệu chứng giống VGVR cấp như vàng da, nôn ói, sốt...còn lại phần lớn bệnh nhân không có triệu chứng. Tình trạng tái hoạt động tự nhiên có thể xảy ra ở 15-20% bệnh nhân mà trước đó vi rút đã ngừng hoạt động nhân đôi.

1.4.2.2 Nguy cơ xơ gan

Khoảng 16-59% bệnh nhân nhiễm HBV tính có phản ứng viêm tại gan trong giai đoạn vi rút nhân đôi. Nhóm người này có nguy cơ cao tiến triển đến xơ gan.

Việc phát hiện giai đoạn chuyển tiếp từ viêm gan mạn đến xơ gan giai đoạn đầu rất khó chẩn đoán vì muốn biết điều này cần phải làm sinh thiết gan hàng loạt.

1.4.2.3 Nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan

HCC là một loại ung thư khởi phát từ gan. 90% trường hợp ung thư gan là HCC. Nhiễm HBV và HCV là nguyên nhân chính phát triển HCC. Người nhiễm HBV có nguy cơ phát triển HCC cao gấp 100 lần người không nhiễm HBV. Người nhiễm HBV có nguy cơ HCC ngay cả khi họ không có xơ gan. Khoảng $\frac{3}{4}$ trường hợp HCC là do nhiễm HBV. Nguy cơ càng tăng khi thời gian nhiễm bệnh càng dài.

1.5. Chẩn đoán và điều trị VGVR B mạn

1.5.1. Chẩn đoán nhiễm HBV mạn

HBsAg và/hoặc HBV DNA dương tính ≥ 6 tháng, hoặc
HBsAg dương tính và anti-HBc IgM âm tính [7].

1.5.2. Điều trị

1.5.2.1 Mục tiêu điều trị

- Ức chế lâu dài sự sao chép của HBV.
- Cải thiện chất lượng sống, ngăn ngừa diễn tiến xơ gan, HCC.
- Dự phòng lây truyền HBV cho cộng đồng bao gồm dự phòng lây truyền mẹ con.
- Dự phòng đợt bùng phát VGVR B.

1.5.2.2 Thuốc điều trị

- Tenofovir disoproxil fumarate (TDF): 300 mg/ngày.
- Entecavir (ETV): 0,5 mg/ngày (1 mg/ngày nếu người bệnh từng sử dụng lamivudine (LAM) hoặc có xơ gan mất bù).
- Tenofovir alafenamide (TAF): 25 mg/ngày.
- Peg-IFN- α -2a (người lớn), IFN- α -2b (trẻ em): 180 μ g/tuần [7].

1.5.2.3. Thời gian điều trị

Thời gian điều trị với thuốc NAs kéo dài, có thể suốt đời có thể xem xét ngưng điều trị trong các trường hợp cụ thể: khi người bệnh có điều kiện theo dõi định kỳ trong thời gian dài để đánh giá khả năng tái hoạt HBV sau khi ngưng thuốc, cần giải thích cho người bệnh nguy cơ bùng phát VGVR B, bệnh gan mất bù và ung thư gan sau khi ngưng điều trị.

Thời gian điều trị đối với Peg-IFN là 48 tuần

1.5.2.4 Điều trị ở phụ nữ mang thai

- Đối với phụ nữ mang thai có HBsAg dương tính và chưa điều trị kháng vi rút, cần đánh giá các tiêu chuẩn điều trị

+ Nếu đủ tiêu chuẩn: điều trị bằng TDF

+ Nếu không đủ tiêu chuẩn: Theo dõi và điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.

- Đối với phụ nữ đang điều trị VGVR B mạn muốn có thai, nếu đang điều trị bằng thuốc không phải TDF thì chuyển sang TDF trước khi dự kiến có thai ít nhất 2 tháng.

- Đối với phụ nữ mới phát hiện có thai trong khi đang điều trị kháng vi rút, tiếp tục điều trị TDF, nếu đang điều trị thuốc không phải TDF thì chuyển sang TDF [7].

1.6. Các biện pháp phòng ngừa HBV

1.6.1. Phòng bệnh không đặc hiệu

- Đảm bảo an toàn truyền máu và các chế phẩm của máu;

- Không dùng chung kim tiêm và các dụng cụ xuyên chích qua da;

- Thực hiện an toàn tình dục, tránh tiếp xúc với máu và các dịch tiết của người bệnh nhiễm HBV;

- Thực hiện các biện pháp phòng ngừa chuẩn dự phòng các bệnh lây truyền qua đường máu [7];

1.6.2. Tiêm ngừa

1.6.2.1 Hệ thống miễn dịch và hoạt động của vắc xin

Khi tác nhân gây bệnh (kháng nguyên) xâm nhập vào cơ thể con người, hệ thống miễn dịch sẽ kích hoạt các tế bào bạch cầu như đại thực bào, tế bào lympho B, lympho T để chống lại sự lây nhiễm. Các đại thực bào sẽ nuốt và tiêu hóa tác nhân gây bệnh. Cơ thể sẽ nhận diện kháng nguyên và kích thích sản xuất kháng thể chống lại chúng. Tế bào lympho B sẽ sản xuất kháng thể tấn công lại các kháng nguyên mà đại thực bào để lại. Lympho T là loại bạch cầu khác sẽ tấn công các tế bào của cơ thể đã bị nhiễm. Thời gian đầu, khi cơ thể phát hiện ra tác nhân gây bệnh chúng phải mất vài ngày và sử dụng tất cả các công cụ để vượt qua khỏi sự lây nhiễm. Sau khi nhiễm bệnh, hệ thống miễn dịch sẽ ghi nhớ và học cách làm sao để bảo vệ cơ thể chống lại bệnh tật. Khi các kháng nguyên quen thuộc được phát hiện, các tế bào lympho B tạo ra các kháng thể để tấn công chúng.

Vắc xin giúp phát triển khả năng miễn dịch bằng cách bắt chước một bệnh nhiễm trùng–nhiễm trùng giả. Tuy nhiên, loại nhiễm trùng này hầu như không bao giờ gây bệnh, nhưng nó làm cho hệ thống miễn dịch sản xuất tế bào lympho T và một khi nhiễm trùng giả biến mất, cơ thể sẽ được cung cấp một bộ nhớ lympho: tế bào lympho T, tế bào lympho B sẽ nhớ cách chống lại căn bệnh đó trong tương lai. Thông thường phải mất một vài tuần để cơ thể sản xuất tế bào lympho T và tế bào lympho B sau khi tiêm chủng [47].

1.6.2.2 Vắc xin viêm gan B

Có nhiều bằng chứng về tính an toàn và khả năng sinh miễn dịch của vắc xin viêm gan B. Sử dụng vắc xin viêm gan B cùng với HBIG vẫn là cách hiệu quả nhất để ngăn ngừa nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con và tiêm đúng liều lượng khi sinh sẽ mang lại hiệu quả cao nhất. Vắc xin r-HBsAg được sử dụng rộng rãi hiện nay, có từ năm 1986, là một tiểu đơn vị vi rút đã được chuyển nạp với một plasmid có chứa gen S (mã hóa cho HBsAg) dưới dạng một chế phẩm đơn lẻ hoặc ở dạng

kết hợp với tá dược, là một hợp chất hóa học chứa muối nhôm. Vắc xin có tính sinh miễn dịch cao và tạo ra kháng thể trung hòa mạnh sau ít nhất ba liều.

Sau khi chủng ngừa cơ bản với vắc xin viêm gan B, nồng độ anti-HBs giảm đi khá nhanh trong năm đầu tiên và chậm hơn sau đó. Tuy nhiên, ngay cả khi nồng độ anti-HBs giảm xuống dưới 10 mIU/mL, trí nhớ miễn dịch tiếp tục tồn tại trong một khoảng thời gian dài. Liều tăng cường hiện không được khuyến cáo cho những người được tiêm chủng đầy đủ, có đủ khả năng miễn dịch.

1.6.3. Vai trò của các biện pháp dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con

1.6.3.1 Vai trò của vắc xin viêm gan B và HBIG

Nếu trẻ không được tiêm vắc xin viêm gan B: Một nghiên cứu cắt ngang tại Việt Nam cho thấy: Ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+) tỉ lệ nhiễm HBV là 35,6%, nếu mẹ có HBeAg(+), tỉ lệ lây lên đến 67,2%, nguy cơ gấp 16,6 lần trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg(-) (OR=16,6, KTC 95%:7-39, $p<0,001$) [33]. Nghiên cứu cắt ngang tại Lào năm 2016 cho thấy tỉ lệ lây truyền khi mẹ mang HBeAg(+) là 52,6% [77].

Vai trò của vắc xin: sau khi vắc xin viêm gan B được triển khai trong chương trình tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam, một nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ trẻ nhiễm HBV sinh ra từ mẹ có HBeAg(-) là 0%, tỉ lệ trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg(+) bị nhiễm HBV là 14,6% [94]. Các nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2014, 2015 cho thấy nếu trẻ tiêm vắc xin, tỉ lệ lây truyền HBV mẹ-con là: 3,7%-3,9% bất kể nồng độ vi rút của mẹ [87], [132]. Một nghiên cứu gần đây tại Trung Quốc trên trẻ sinh ra ở người mẹ nhiễm HBV có HBeAg âm tính cho thấy ở cả 2 nhóm trẻ được tiêm vắc xin (195 trẻ) và nhóm trẻ tiêm HBIG và vắc xin (425 trẻ) thì cả 2 nhóm đều không có trẻ nhiễm HBV. Nghiên cứu kết luận ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg âm tính chỉ cần tiêm vắc xin sớm cũng có hiệu quả ngăn ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con [151].

Một nghiên cứu đoàn hệ tại Khánh Hòa từ giữa 2009 đến 2012 cho kết quả tỉ lệ trẻ mang HBsAg là 1,9% (KTC 95%: 1,2%-2,7%) nếu mẹ có HBeAg(-) và 28,3% trẻ nhiễm HBV nếu mẹ có HBeAg(+) mặc dù trẻ được tiêm đủ vắc xin [96]. Nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2021: trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+), tỉ lệ HBsAg(+) là

1,35% (KTC 95%: 0,83%-1,88%) mặc dù trẻ đã được tiêm phòng vắc xin viêm gan B, trong đó 92,0% trẻ sinh ra từ bà mẹ HBeAg(+). Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh anti-HBs ≥ 10 mIU/ml là 99,29% ở tất cả trẻ em [73]. Nghiên cứu trên trẻ tiêm đủ vắc xin theo khuyến cáo thì tỷ lệ lây truyền từ mẹ sang con tại Ghana là 5,9% [68] và tại Ethiopia là 4,2% [37]. Qua đó ta có thể thấy vắc xin quan trọng nhưng chưa đủ để ngăn ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con ở đối tượng nguy cơ cao.

Ưu điểm của việc phòng ngừa bằng vắc xin: vắc xin là phương pháp đơn giản, rẻ tiền, an toàn hiệu quả cao, có thể triển khai đại trà. Nhược điểm: vắc xin không hiệu quả trong một số trường hợp mẹ có tải lượng vi rút cao trước sinh.

1.6.3.2 Vai trò của vắc xin phối hợp HBIG

Một nghiên cứu tổng hợp năm 2006 trên 29 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên [84] về hiệu quả của việc tiêm phòng vắc xin và HBIG. So với giả dược/không can thiệp, vắc xin làm giảm tỷ lệ mắc bệnh VGVR B (RR= 0,28, KTC 95%: 0,2-0,4 ở 4 thử nghiệm). So với giả dược/không can thiệp, HBIG hoặc kết hợp vắc xin với HBIG làm giảm tỷ lệ mắc bệnh VGVR B (HBIG: RR= 0,5, KTC 95%: 0,4- 0,6 ở 1 thử nghiệm; vắc xin cộng với HBIG (RR= 0,08, KTC 95%: 0,03 - 0,17 ở 3 thử nghiệm). So với vắc xin, vắc xin cộng với HBIG làm giảm tỷ lệ mắc bệnh VGVR B (RR= 0,5, KTC 95%: 0,4 - 0,7 ở 10 thử nghiệm). Nghiên cứu trên trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg(+), trẻ được tiêm vắc xin và HBIG: 55,6% trẻ đáp ứng với vắc xin, 10,7% trẻ mang mầm bệnh [143]. Một nghiên cứu hồi cứu trên 1177 trẻ sinh được tiêm HBIG sớm và vắc xin đầy đủ (mẹ không điều trị kháng vi rút trong thai kỳ) cho thấy 1,7% trẻ đã thất bại trong việc điều trị dự phòng miễn dịch và tất cả mẹ của chúng có HBeAg(+) [92]. Từ các nghiên cứu này có thể thấy rằng, HBIG kết hợp với vắc xin làm tăng tỷ lệ đáp ứng miễn dịch, giảm nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con so với chỉ tiêm vắc xin nhưng vắc xin kết hợp HBIG vẫn thất bại trong trường hợp mẹ có HBeAg(+).

Ưu điểm của việc phòng ngừa bằng HBIG: HBIG hỗ trợ khi sử dụng cùng vắc xin làm gia tăng hiệu quả ngăn ngừa lây truyền từ mẹ sang con. Nhược điểm:

HBIG mắc tiền, nguồn cung không liên tục, HBIG có bản chất là kháng huyết thanh nên việc tiêm phòng có nhiều tác dụng phụ hơn, hiệu quả chỉ trong thời gian ngắn.

1.6.3.3 Vai trò của TDF trong phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con

Mặc dù vắc xin và HBIG chứng minh được giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con nhưng một số trẻ vẫn bị lây nhiễm từ mẹ do nồng độ vi rút trong máu mẹ cao.

TDF chứng minh hiệu quả dung nạp và an toàn cho cả bà mẹ và trẻ sơ sinh. Một nghiên cứu gộp của Wenhui Li [85] trên 9 nghiên cứu với 1046 thai phụ cho thấy TDF làm giảm đáng kể tốc độ lây truyền HBV từ mẹ sang con, cũng như nồng độ HBV DNA ở những bà mẹ nhiễm HBV. TDF làm giảm nguy cơ dương tính với HBsAg ở trẻ sơ sinh (RR = 0,25, KTC 95%: 0,16 - 0,38), nguy cơ dương tính với HBeAg ở trẻ sơ sinh (RR = 0,26, KTC 95%: 0,14 - 0,48), nguy cơ dương tính với HBV DNA ở trẻ sơ sinh (RR = 0,15, KTC 95%: 0,07 - 0,31) và nguy cơ thất bại trong điều trị dự phòng miễn dịch (RR = 0,31, KTC 95%: 0,13 - 0,73). Kết quả này tương tự nghiên cứu gộp của Qingqing Yang và cộng sự trên bảy nghiên cứu với tổng số 911 bệnh nhân: 433 bệnh nhân ở nhóm TDF và 478 bệnh nhân ở nhóm không TDF. Nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm TDF giảm một cách hiệu quả so với nhóm đối chứng (RR = 0,18, KTC 95%: 0,08 - 0,40). Nguy cơ dương tính với HBV DNA cũng thấp đáng kể ở trẻ thuộc nhóm TDF (RR = 0,17, KTC 95%: 0,10 - 0,30) và nhóm điều trị TDF có kháng thể anti-HBs cao hơn đáng kể (RR = 1,11, KTC 95%: 1,04 - 1,18). Tương tự, sự ức chế HBV DNA của mẹ cao đáng kể ở nhóm TDF (RR = 34,16, KTC 95%: 16,40 - 71,13) [146].

Một thử nghiệm mù đôi của Yayun Lin và cộng sự năm 2018 [86] kiểm tra tác dụng của TDF trong việc ngăn ngừa lây truyền dọc. Phụ nữ mang thai có HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/mL được phân ngẫu nhiên vào nhóm đối chứng (n = 60) và nhóm điều trị bằng TDF (n = 60). Điều trị TDF (liều uống 300 mg/ngày) được bắt đầu khi thai được 24 tuần và tiếp tục đến 4 tuần sau khi sinh. Các đối tượng được theo dõi đến 28 tuần sau khi sinh. Kết quả cho thấy: TDF làm giảm nồng độ HBV DNA trong huyết thanh của bà mẹ, đặc biệt trong 4 tuần đầu điều trị. Tải lượng vi rút thấp hơn được duy trì trong thai kỳ cho đến khi sinh. Khoảng 90% và 33,9% bà mẹ được

điều trị bằng TDF có tải lượng vi rút lần lượt ≤ 2.000 IU/mL sau khi sinh và ở tuần thứ 28 sau sinh. Không quan sát thấy sự lây truyền qua cổ tử cung hoặc tác dụng phụ ở những trẻ được điều trị bằng TDF, trong khi đó 13,5% trẻ sơ sinh bị nhiễm HBV ở nhóm đối chứng.

Các nghiên cứu trên trẻ được tiêm vắc xin viêm gan B và hoặc HBIG cho thấy:

+ Mẹ có tải lượng vi rút thấp $< 10^6$ copies/mL, mẹ không được điều trị kháng vi rút trong thai kỳ: tỉ lệ lây HBV từ mẹ-con là 0,9% (nghiên cứu tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới) [23]. Một số nghiên cứu cho kết quả tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở các bà mẹ có HBV DNA $< 10^6$ copies/ml dao động từ 0% đến 6,7% (trung bình là 2,7% (KTC 95%: 1,2%–4,3%) [54], [91].

+ Mẹ có tải lượng vi rút cao $> 10^6$ copies/mL và không được điều trị kháng vi rút trong thai kỳ tỉ lệ lây nhiễm thay đổi tùy thuộc mỗi nghiên cứu: 4,6% [147], 5% [154], 10,7% [56] và 20% [67].

+ Nếu mẹ có tải lượng vi rút cao $> 10^6$ copies/mL và được điều trị thuốc kháng vi rút: Nghiên cứu của Lê Thanh Phương và cộng sự ghi nhận tỉ lệ trẻ bị nhiễm HBV ở trẻ là 1,3% [23]. Một nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm của Greenup A. J và cộng sự (từ 2007-2010) ở phụ nữ mang thai có tải lượng vi rút cao ($> 10^7$ copies/mL), tỉ lệ lây truyền chu sinh là 2% ở trẻ có mẹ dùng TDF và 0% ở trẻ có mẹ dùng LAM trong thời kỳ mang thai [67]. Một số nghiên cứu ở Trung Quốc năm 2015: 2016 bà mẹ nhiễm HBV mạn được điều trị TDF hoặc telbivudine (LdT): không có trường hợp lây truyền chu sinh được chẩn đoán [116], [133]. Nghiên cứu năm 2016 của Pan Calvin Q và cộng sự trên bà mẹ có HBeAg(+) và có mức HBV DNA > 200.000 IU/mL: tỉ lệ lây truyền từ mẹ sang con ở nhóm có dùng TDF là 5% [104]. Một nghiên cứu tổng hợp gồm 10 nghiên cứu (1 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, 4 nghiên cứu thử nghiệm không ngẫu nhiên, 5 nghiên cứu trường hợp) của Hyun M và cộng sự năm 2017 đánh giá hiệu quả và an toàn của TDF trong việc ngăn ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con cho thấy TDF làm giảm 77% tỉ lệ trẻ em dương tính với HBsAg: 1,5% [72]. Nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm tại Đài Loan

năm 2015 trên 118 phụ nữ mang thai có HBsAg (+), HBeAg (+) và HBV DNA $\geq 7,5$ log₁₀ IU/mL, được điều trị TDF tỉ lệ lây truyền là 1,54% [56]. Nghiên cứu ở Thổ Nhĩ Kỳ năm 2015 của Tekin K. S và cộng sự, trên phụ nữ mang thai có nhiễm HBV được sử dụng TDF, LAM hoặc LdT: 3,7% trẻ có HBsAg(+) [118]. Tỉ lệ lây truyền ở trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng TDF trong thai kỳ là 2,42% trong một nghiên cứu công bố năm 2019 [89]. Một số nghiên cứu báo cáo tỉ lệ lây nhiễm ở nhóm trẻ mẹ điều trị TDF trong thai kỳ là 0% [75], [150], [154].

Việc sử dụng Tenofovir Alafenamide (TAF) ở phụ nữ mang thai cho thấy TAF được dung nạp tốt trong thời gian điều trị trung bình là 11 tuần. Nhóm TDF có hồ sơ an toàn tương đương với nhóm TAF, không có trẻ sơ sinh nào bị dị tật bẩm sinh, không có trẻ em nào bị lây truyền HBV từ mẹ [149].

Qua các nghiên cứu trên cho thấy TDF làm giảm đáng kể các trường hợp lây truyền HBV từ mẹ sang con ở những trường hợp mẹ có tải lượng vi rút cao.

Ưu điểm của việc phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con bằng sử dụng TDF trong thai kỳ: TDF giúp giảm nồng độ vi rút trong máu của người mẹ, giúp ngăn ngừa lây truyền mẹ con trong những trường hợp tải lượng vi rút của mẹ cao. Nhược điểm: triển khai phức tạp hơn, giá thành cao do cần làm xét nghiệm để xác định trường hợp nào cần sử dụng TDF, TDF là thuốc kháng vi rút, mẹ khi sử dụng cần được theo dõi tác dụng phụ và nguy cơ bùng phát vi rút nếu ngưng thuốc đột ngột.

1.7. Những thách thức trong việc sử dụng vắc xin giai đoạn sơ sinh

Tiêm chủng cho trẻ sơ sinh là chiến lược quan trọng trong giảm bệnh tật và tử vong do các bệnh nhiễm trùng trong giai đoạn đầu đời. Tuy nhiên, có những hạn chế bao gồm: khả năng sinh miễn dịch kém, tính an toàn, khả năng dung nạp hoặc đáp ứng kém với cùng một loại kháng nguyên và/hoặc các kháng nguyên dùng đồng thời khi sinh hoặc trong những tháng tiếp theo.

Vắc xin lý tưởng cho trẻ sơ sinh là vắc xin có tính an toàn, tính sinh miễn dịch và hiệu quả bên cạnh việc thiết lập sự cân bằng giữa khả năng sinh phản ứng và dung nạp miễn dịch.

1.7.1. Tính sinh miễn dịch

Thách thức chính để tạo miễn dịch thành công cho trẻ sơ sinh là đạt tính sinh miễn dịch do tính chất riêng biệt của bạch cầu sơ sinh. Miễn dịch sơ sinh nghiêng về các đáp ứng miễn dịch loại Th2, với sự suy giảm miễn dịch loại Th1. Chúng làm cho trẻ sơ sinh dễ bị nhiễm trùng và hạn chế các phản ứng tối ưu với vắc xin. Tế bào T CD4⁺ ở trẻ sơ sinh chủ yếu từ tuyến ức gần đây được chứng minh làm giảm chức năng miễn dịch. Sự biệt hóa tế bào T CD4⁺ ưu tiên thành Th2 thông qua quá trình biểu sinh, đặc biệt là quá trình siêu methyl hóa vùng IFN γ và hypomethyl hóa vùng Th2. Điều này được gia tăng hơn nữa do giảm các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cells: APC) để tạo ra các cytokine phân cực Th2, đặc biệt là IL12. Các tế bào Th1 cũng trình diện các thụ thể IL4R α /IL13R α , với nguy cơ cao bị chết tế bào sau đó khi thất với IL4, một sản phẩm của tế bào Th2. Hơn nữa, có sự gia tăng định tính và định lượng việc ức chế các tế bào T điều hòa tiết ra IL10 và TGF β , thúc đẩy khả năng dung nạp của APC và hạn chế đáp ứng của tế bào T.

Miễn dịch dịch thể ở trẻ sơ sinh bị suy giảm nên cần tiêm vắc xin lặp lại sau đó; khi so sánh với trẻ lớn thấy hiệu giá kháng thể thấp hơn và đáp ứng chức năng dưới mức tối ưu đối với một số kháng nguyên. Điều này phản ánh những khiếm khuyết trong quá trình biệt hóa tế bào B ở trẻ sơ sinh, với sự thống trị của tế bào B so với tương bào, dẫn đến các phản ứng của tương bào bị hạn chế.

Tác động của việc chủng ngừa ở trẻ sơ sinh có thể khác nhau giữa các loại vắc xin. Trẻ sơ sinh chủng ngừa vắc xin viêm gan B hoặc uống vắc xin ngừa bại liệt (OPV) lúc sinh có đáp ứng Th1 thấp hơn so với người lớn. Tuy nhiên, các đáp ứng này tăng lên khi ở giai đoạn trưởng thành được dùng liều tăng cường. Ngược lại, hiện nay đã có cơ sở rõ ràng cho thấy BCG tạo ra các phản ứng Th1 mạnh mẽ ở trẻ sơ sinh [41].

1.7.2. Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sơ sinh

Vắc xin viêm gan B lần đầu tiên được chấp thuận sử dụng tại Hoa Kỳ năm 1982. Vào những năm 80, vắc xin chỉ được sử dụng cho những người có nguy cơ nhiễm HBV cao. Năm 1991, đánh giá HBV gây gánh nặng bệnh tật nghiêm trọng và vắc xin an toàn, hiệu quả nên WHO đặt mục tiêu đưa vắc xin viêm gan B vào chương trình tiêm chủng quốc gia trên toàn thế giới năm 1997.

Trong các năm qua, độ bao phủ của vắc xin viêm gan B ngày càng tăng do các chương trình tiêm chủng thành công, dịch tễ học của bệnh do HBV gây ra đã thay đổi. Gánh nặng lây nhiễm HBV đối với hệ thống y tế được kiểm soát thông qua tiêm chủng toàn cầu.

Vắc xin viêm gan B là vắc xin thứ 2 được khuyến cáo tiêm giai đoạn sơ sinh sau vắc xin ngừa lao khi có các nghiên cứu về đáp ứng kháng thể, tính an toàn cũng như khả năng phòng ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.

Một nghiên cứu năm 2011 của Junqueira A L trên trẻ sơ sinh Braxin cũng kết luận: trẻ sơ sinh có miễn dịch tốt với vắc xin viêm gan B tái tổ hợp, kháng thể anti-HBs ở mẹ không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch ở trẻ sơ sinh [76].

1.7.3. Đáp ứng miễn dịch ở trẻ nhũ nhi

1.7.3.1 Đáp ứng trên quần thể chung

Quần thể chung được hiểu là tất cả trẻ nhũ nhi sinh ra từ bà mẹ có hoặc không có nhiễm HBV. Trong mục này chỉ đề cập đến các nghiên cứu trên trẻ được tiêm các liều cơ bản vắc xin viêm gan B thời kỳ sơ sinh và nhũ nhi, trẻ có thể được hoặc không được dự phòng bằng HBIG sau sinh (nếu mẹ bị nhiễm HBV).

- *Tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh*: Theo các nghiên cứu ở Việt Nam và các quốc gia trên thế giới tỉ lệ trẻ nhũ nhi sau có đáp ứng sau các liều cơ bản của vắc xin viêm gan B từ 86,9% - 98,6% (tùy nghiên cứu) [43], [69], [93], [94].

- *Hiệu quả của các vắc xin viêm gan B bản chất khác nhau*: các vắc xin có bản chất khác nhau cho hiệu quả tương đương nhau: vắc xin có nguồn gốc huyết tương hay tái tổ hợp đều cho đáp ứng miễn dịch tốt [94], [76].

- *Đơn liều hay dùng vắc xin phối hợp BH-UV-HG-BL-HiB*: Khi đánh giá kháng thể 21 đến 42 ngày sau tiêm 3 liều cơ bản vắc xin viêm gan B phối hợp lúc 2,3,4 tháng cho thấy 98% trẻ có kháng thể anti-HBs >10 mIU/mL [69].

- *Đối với các lịch tiêm khác nhau*: Sử dụng lịch chuẩn 0, 1, 6 tháng trẻ sơ sinh và trẻ em khỏe mạnh, kể cả trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg dương tính có tỉ lệ bảo vệ huyết thanh $\geq 96,0\%$ [125]. Lịch 0-1-2 tháng: 98,0% – 98,6% trẻ sơ sinh không bị nhiễm có anti-HBs ≥ 10 mIU/mL. Không có sự khác biệt về tỉ lệ trẻ có kháng thể bảo vệ sau 2 hay 3 liều cơ bản sau liều đầu tiên lúc sinh với các lịch tiêm khác nhau (lịch 3 liều: 1 tháng, 2 tháng, 11 hoặc 12 tháng; 2 liều: 1 tháng, 6 tháng) [139].

- *Hiệu quả của vắc xin theo từng liều tiêm*: Ở trẻ nữ nhi khỏe mạnh, một liều cung cấp khả năng bảo vệ khoảng 30% đến 50%, hai liều bảo vệ 50% đến 75% và ba liều bảo vệ $>90\%$ chống lại nhiễm HBV [40], [61].

- *Tính an toàn*: vắc xin viêm gan B khi tiêm ở trẻ sơ sinh và nữ nhi đã được chứng minh về tính an toàn, dung nạp khi sử dụng liều đơn hoặc liều phối hợp với các vắc xin khác trong cùng độ tuổi [69], [121], [122], [125]. Các tác dụng phụ thường nhẹ bao gồm đau tại chỗ tiêm (3% đến 29%), sốt nhẹ $>37,7^{\circ}\text{C}$ (1% đến 6%), khó chịu, nhức đầu, đau khớp và đau cơ [41].

- Theo WHO: 95% trẻ em khỏe mạnh có chuyển đổi huyết thanh anti-HBs ≥ 10 mIU/mL 1–2 tháng sau tiêm ngừa. Nồng độ anti-HBs giảm theo thời gian. 18 năm sau tiêm chủng, 16% trẻ tiêm lúc dưới 1 tuổi có anti-HBs ≥ 10 mIU/mL. Trong số những người có đáp ứng, không ai phát hiện nhiễm HBV cấp hoặc mạn. Kháng thể anti-HBs ≥ 10 mIU/mL được coi như dấu hiệu huyết thanh tin cậy cho việc bảo vệ lâu dài chống lại nhiễm HBV [139], [108]. Không có sự khác biệt về tỉ lệ trẻ có kháng thể bảo vệ với các lịch tiêm khác nhau (lịch 3 liều: 1 tháng, 2 tháng, 11 hoặc 12 tháng; 2 liều: 1 tháng, 6 tháng). 5 đến 20 năm sau khi tiêm chủng không tìm thấy nhiễm HBV mạn, mặc dù tỉ lệ tích lũy của nhiễm HBV cận lâm sàng (thoáng qua hoặc anti-HBc dai dẳng) là 0,7% (KTC 95%: 0,5%-1,0%) [139].

1.7.3.2 Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV

Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV phụ thuộc nhiều vào nồng độ vi rút của bà mẹ lúc mang thai và các biện pháp dự phòng lây truyền mẹ con được áp dụng. Những bà mẹ có nồng độ HBV DNA $>10^6$ copies/mL nguy cơ lây truyền sang con rất cao dù trẻ được tiêm phòng vắc xin hay HBIG ngay sau sinh.

- Một số nghiên cứu cho thấy trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có đáp ứng kháng thể với vắc xin là 87,4% đến 96% [19], [125]. So sánh tỉ lệ đáp ứng trên quần thể chung trẻ sinh ra từ mẹ có nhiễm hoặc không nhiễm HBV là 86,9% đến 98,6% [43], [69], [94] ta thấy sự khác biệt không đáng kể. Điều này có thể lý giải nhóm trẻ không đáp ứng hầu hết là trẻ sinh ra từ mẹ có nồng độ vi rút cao.

- Khi xem xét theo tình trạng HBeAg của mẹ, các nghiên cứu cho thấy: tỉ lệ bảo vệ là 84% đến 92% ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg(+), tỉ lệ bảo vệ là 98,0–98,6% trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg(-) [19], [94]. Nếu trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có HBeAg âm tính mà được tiêm vắc xin sớm ngay sau sinh thì không có trẻ nào bị lây nhiễm HBV từ mẹ [151]. Điều này cho thấy vắc xin rất hiệu quả trong phòng ngừa lây nhiễm từ mẹ sang con nếu được tiêm phòng sớm.

- Khi phân tích hiệu lực của vắc xin trên trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+) có điều trị kháng vi rút, tiêm globulin miễn dịch và vắc xin viêm gan B: 87,7% trẻ có anti-HBs mức bảo vệ, 3,7% trẻ có HBsAg(+), 8,6% trẻ có HBsAg(-) với anti-HBs không ở mức bảo vệ [118].

- Khi dùng vắc xin đơn liều hay dùng vắc xin phối hợp: đáp ứng kháng thể 1 tháng sau 3 liều cơ bản đạt tương tự nhau [122].

- Hiệu lực vắc xin đối với các lịch tiêm khác nhau là tương tự nhau: lịch 0-1-2-11 tháng, 2-4-6 tháng và lịch 0-1-6 tháng [125].

- Liều 10 μ g hay 20 μ g không khác biệt đáng kể về tỉ lệ thất bại trong điều trị dự phòng bất kể tải lượng HBV của mẹ. Nhưng vắc xin viêm gan B liều cao làm giảm đáng kể tỉ lệ đáp ứng thấp (anti-HBs 10-100 IU/L) ($p = 0,002$) và tỉ lệ phản ứng trung bình (anti-HBs 100-1000 IU/L) ($p = 0,022$) và cải thiện tỉ lệ đáp ứng cao

(anti-HBs ≥ 1000 IU/L) ($p < 0,0001$) ở trẻ sinh ra từ bà mẹ có HBV DNA $< 5\log_{10}$ IU/mL, liều 20 μg cho thấy độ an toàn tốt cho trẻ sơ sinh [152].

- Trí nhớ miễn dịch: là khả năng vắc xin vẫn còn bảo vệ khỏi nhiễm bệnh mặc dù xét nghiệm anti-HBs giảm < 10 mIU/mL. Nghiên cứu cho thấy trí nhớ miễn dịch của vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ có nhiễm HBV cũng đạt ít nhất 20 năm bất kể trẻ có nhận liều bổ sung vắc xin viêm gan B hay không [109].

- Tính an toàn: vắc xin được đánh giá an toàn khi tiêm ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+) [125].

1.7.4 Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh non

Trẻ sinh non và nhẹ cân cũng có đáp ứng kháng thể khi tiêm phòng vắc xin viêm gan B nhưng đáp ứng thấp hơn cả về tỉ lệ đáp ứng cũng như nồng độ so với trẻ có cân nặng bình thường, nhất là trẻ có cân nặng < 2.000 gram [93]. Đáp ứng miễn dịch sẽ tăng hơn khi trẻ nhận liều đầu lúc cân nặng ≥ 2.000 gram so với nhận liều đầu khi cân nặng trẻ trong khoảng 1000-2000 gram, chuyển đổi huyết thanh sau khi nhận 3 liều vắc xin ở trẻ có cân nặng lúc sanh 1000-2000 gram là 77% đến 80% [93], [95]. Trẻ sinh non < 2.500 gram có nguy cơ không đáp ứng với vắc xin viêm gan B cao hơn 1,36 lần (KTC 95%: 1,12 - 1,65) so với trẻ đủ tháng [134].

Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt nào về sự phân bố mức độ kháng thể anti-HBs giữa trẻ non tháng (< 38 tuần) và trẻ sơ sinh có tuổi thai bình thường, hoặc giữa trẻ nhẹ cân (< 2.500 gram) và trẻ cân nặng bình thường. Kết quả cho thấy trẻ sinh tháng và non nhẹ cân (< 2.500 gram) đáp ứng với vắc xin viêm gan B giống như trẻ sinh đủ tháng bình thường. Một nghiên cứu khác trên đối tượng trẻ sinh ra có cân nặng từ 645 gram đến 2910 gram (trung bình: 1615 gram) được tiêm đủ 3 liều sau khi xuất viện với lịch 0-1-6 tháng, kết quả: 88,7% trẻ có đáp ứng [46].

Đáp ứng kháng thể theo số tuổi thai: Nghiên cứu ở trẻ sinh non từ 23-35 tuần tuổi sinh ra từ mẹ không nhiễm HBV được chủng ngừa ngay sau khi sinh cho hiệu quả bảo vệ của kháng thể là 88,7% [46].

Đáp ứng kháng thể khi tiêm vắc xin phối hợp 6 giá trị DTPa-HBV-IPV/Hib (Bạch hầu-uốn ván–ho gà (vô bào)- HBV-bại liệt-HiB) đạt 93% [100].

Theo lịch 2-4-6 tháng nhắc lại lúc 18 tháng hoặc 0-1-6 tháng đạt 93,4%-98%, nồng độ kháng thể trung bình 537-634 mIU/mL [93], [100], [101].

Tuổi lúc tiêm chủng mũi đầu tiên: Nghiên cứu cho thấy tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh không khác biệt nếu trẻ bắt đầu tiêm ở các thời điểm khác nhau [95].

Đáp ứng ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+): trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+) thậm chí mẹ có HBeAg(+) được nhận HBIG lúc sinh và tiêm vắc xin khi trẻ đạt cân nặng 2000 gram: không trẻ nào bị nhiễm HBV, cho thấy việc tiêm HBIG lúc sinh cho trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV cung cấp miễn dịch thích hợp và bảo vệ ở những khu vực có lưu hành bệnh cao. Chính sách tiêm vắc xin viêm gan B dựa vào cân nặng là một chiến lược hiệu quả cho trẻ sinh ra có cân nặng rất thấp [53].

Theo thời gian: ở những trẻ đã nhận đủ các liều cơ bản (liều đầu lúc 2000-2200 gram) tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh anti-HBs giảm dần: 84,1% ở trẻ dưới 3 tuổi, 73,5% ở trẻ 4-7 tuổi, 27,7% ở trẻ 8-11 tuổi, 20% ở trẻ ≥ 12 tuổi [53].

Vắc xin được chứng minh an toàn khi sử dụng ở trẻ sinh non và nhẹ cân [125]. Mặc dù vắc xin có hiệu quả và an toàn nhưng chỉ có 78,59% trẻ tiêm mũi vắc xin sau sinh đúng thời gian (nghiên cứu tại Trung Quốc) cho thấy thách thức trong việc triển khai tiêm vắc xin ở trẻ sinh non và nhẹ cân [110].

1.7.5 Đáp ứng miễn dịch ở trẻ có bệnh đặc biệt

Các nghiên cứu chuyên biệt trên trẻ có một số bệnh đặc biệt khá hiếm, chúng tôi tìm thấy nhận xét trong một nghiên cứu chung về đáp ứng kháng thể của các trẻ này như sau: đáp ứng kháng thể thấp hơn so với trẻ bình thường khi quan sát ở trẻ em mắc bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng bao gồm nhiễm HIV và ung thư, vắc xin được chứng minh khi sử dụng trên các đối tượng này [125].

1.8. Hướng dẫn phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con

1.8.1. Hướng dẫn của WHO

Từ năm 1992, WHO đã khuyến cáo việc đưa vắc xin viêm gan B vào CTTCMRQG. Đến 2009, WHO hướng dẫn việc đưa vắc xin viêm gan B liều sơ sinh bổ sung cho ba liều khi trẻ được 6, 10 và 14 tuần.

Trong ấn bản năm 2015 [135], WHO nhấn mạnh vai trò của liều vắc xin viêm gan B đầu tiên với 3 lý do:

- Thứ nhất, trẻ sơ sinh là đối tượng nguy cơ nhiễm HBV cao. Vi rút có thể truyền ở bất cứ giai đoạn nào của cuộc đời. Tại các nước có lưu hành cao, đường lây chính của HBV là từ mẹ sang con lúc sinh và suốt những năm đầu đời. Những trẻ đó có 90% nguy cơ diễn tiến đến nhiễm HBV mạn. Trẻ em nhiễm lúc 1 đến 5 tuổi nguy cơ mạn tính là 30%, trẻ lớn hơn 5 tuổi nguy cơ từ 5%-10%. Vì vậy, để ngăn ngừa nhiễm HBV mạn cần phải ngừa lây nhiễm càng sớm càng tốt, nhất là ngay sau sinh để cắt đứt đường lây từ mẹ sang con.

- Thứ hai, vắc xin an toàn- hiệu quả, không gây nhiễm HBV và có giá cả hợp lý để ngăn ngừa nhiễm HBV, phù hợp để sử dụng trong CTTCMRQG. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tiêm vắc xin sớm trong 24 giờ đầu sau đó tiêm thêm ít nhất 2 liều sẽ có hiệu quả ngăn ngừa lây nhiễm mẹ con và có miễn dịch với HBV.

- Thứ 3, việc tiêm vắc xin viêm gan B liều sau sinh ở trên thế giới vẫn thấp. Mặc dù đã có khuyến cáo trước đó nhưng đến 2014 trên thế giới chỉ có 96/194 (49%) nước thực hiện tiêm vắc xin viêm gan B sau sinh cho trẻ và chỉ có ít hơn 38% trẻ em nhận được liều vắc xin viêm gan B sơ sinh.

Sử dụng vắc xin: có thể sử dụng vắc xin viêm gan B đơn giá hoặc vắc xin phối hợp như bạch hầu-uốn ván-ho gà-HiB-VGB (DTP-HiB-VGB). Vắc xin đơn giá: nên sử dụng cho liều ngay sau sinh càng sớm càng tốt trong vòng 24 giờ.

Trong hướng dẫn ngày 18 tháng 7 năm 2019, WHO một lần nữa khuyến cáo rằng tất cả trẻ em cần nhận liều vắc xin viêm gan B càng sớm càng tốt trong 24 giờ sau sinh. Các quốc gia có thể lựa chọn 1 trong 2 lịch tiêm sau:

+ Lịch 3 liều: với liều 1 là vắc xin đơn giá lúc sinh, liều 2 và 3 vắc xin đơn giá hoặc kết hợp tiêm cùng lúc với liều 1 và liều 3 của vắc xin DPT.

+ Lịch 4 liều: với liều 1 là vắc xin đơn giá lúc sinh, 3 liều vắc xin đơn giá hoặc kết hợp sử dụng cùng lúc với các liều vắc xin cho trẻ nữ nhi khác.

Khi hoàn thành lịch tiêm, kháng thể đạt trên 90% kéo dài khả năng bảo vệ lên đến 20 năm hoặc hơn. Do đó, WHO không khuyến cáo tiêm nhắc [142].

Vào ngày 28 tháng 7 năm 2020, WHO bổ sung hướng dẫn việc sử dụng kháng vi rút như sau: Sử dụng TDF từ tuần 28 đến ít nhất khi sinh cho bà mẹ có HBV DNA $\geq 5,3 \log_{10}$ IU/mL (≥ 200.000 IU/mL) hoặc HBeAg(+) (ở những nơi không có xét nghiệm HBV DNA). Trẻ em nhận một liều vắc xin viêm gan B ngay sau sinh và 2 đến 3 liều sau đó trong CTTCMRQG. Sử dụng HBIG cho trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV (đặc biệt trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg(+) hoặc mẹ có nồng độ HBV DNA cao) [140].

1.8.2. Hướng dẫn của Bộ Y tế

Cơ sở để thực hiện các biện pháp phòng ngừa lây truyền mẹ con tại Việt Nam dựa vào: Thông tư 38/2017/TT-BYT [12]: danh mục bệnh truyền nhiễm, phạm vi và đối tượng phải sử dụng vắc xin, sinh phẩm y tế bắt buộc; Thông tư 34/2018/TT-BYT [6] quy định chi tiết một số điều của nghị định số 104/2016/NĐ-CP ngày 01 tháng 7 năm 2016 của chính phủ quy định về hoạt động tiêm chủng; các quyết định của Bộ Y tế: QĐ 5448/QĐ-BYT (2014) về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh VGVR B [3], QĐ 739/QĐ-BYT (2015) về kế hoạch phòng chống bệnh VGVR giai đoạn 2015-2019 [4]; QĐ 7130/QĐ-BYT (2018): kế hoạch hành động quốc gia tiến tới loại trừ HIV, VGVR B và giang mai lây truyền từ mẹ sang con giai đoạn 2018-2030 [5]; Quyết định 2834/QĐ-BYT (2019): về việc phê duyệt “hướng dẫn kỹ thuật các can thiệp dự phòng HIV, VGVR B và giang mai lây truyền từ mẹ sang con” [13]; Quyết định số 3310/QĐ-BYT (2019) về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh VGVR B [7]. Thông tư 38/2017/TT-BYT ngày 17 tháng 10 năm 2017 ban hành danh mục bệnh truyền nhiễm, phạm vi và đối tượng phải sử dụng vắc xin, sinh phẩm y tế bắt buộc [12], trong đó quy định vắc xin

viêm gan B thuộc danh mục vắc xin bắt buộc được tiêm cho trẻ trong chương trình tiêm chủng mở rộng.

Trong Quyết định số 3310/QĐ-BYT, ngày 29 tháng 7 năm 2019 của BYT hướng dẫn cụ thể cách phòng ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con như sau [7]:

- Tiêm vắc xin viêm gan B liều sau sinh cho tất cả trẻ em theo chương trình tiêm chủng mở rộng.

- Trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg dương tính: tiêm kháng huyết thanh và vắc xin viêm gan B trong vòng 24 giờ sau sinh. Nên tiêm cùng thời điểm nhưng ở hai vị trí khác nhau. Sau đó tiêm đầy đủ các liều vắc xin viêm gan B cho trẻ theo quy định của chương trình tiêm chủng mở rộng.

- Đối với các trường hợp thai phụ có tải lượng HBV DNA >200.000 IU/mL ($>10^6$ copies/mL) hoặc HBsAg định lượng $>10^4$ IU/mL, tư vấn điều trị dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con:

+ Dùng TDF từ tuần 24 - 28 của thai kỳ, nếu muộn hơn thì nên bắt đầu ít nhất 4 tuần trước sinh và liên tục đến 4 - 12 tuần sau sinh

+ Theo dõi tình trạng của mẹ gồm triệu chứng lâm sàng, AST, ALT mỗi 4 - 12 tuần, tải lượng HBV DNA trong vòng 24 tuần sau sinh để phát hiện VGVR B bùng phát.

+ Xét nghiệm HBsAg và anti-HBs cho trẻ >12 tháng tuổi để đánh giá tình trạng nhiễm HBV.

Không chống chỉ định nuôi con bằng sữa mẹ ở những người mẹ có HBsAg dương tính và mẹ đang sử dụng TDF để điều trị bệnh hoặc điều trị dự phòng.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên 2 nhóm: thai phụ nhiễm HBV và trẻ sinh ra từ các thai phụ này.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số mục tiêu

Thai phụ nhiễm HBV và trẻ sinh ra từ thai phụ nhiễm HBV ở khu vực phía Nam Việt Nam.

2.2.2. Dân số nghiên cứu

Thai phụ nhiễm HBV và trẻ sinh ra từ thai phụ nhiễm HBV khám tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới (BVBND), Bệnh viện Từ Dũ (BVTD) và Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đồng Tháp (BVĐKĐT).

2.2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

2.2.3.1 Tiêu chuẩn nhận vào

Đối với thai phụ:

**** Nhóm có cơ hội điều trị dự phòng (nhóm M-TDF (+)):***

- Thai phụ mang thai tuần thứ 25 ± 2 .
- Nhiễm HBV (đã có kết quả HBsAg(+)). Chưa điều trị kháng vi rút ít nhất 1 năm khi tham gia nghiên cứu
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

**** Nhóm không còn cơ hội điều trị dự phòng (nhóm M-TDF (-)):***

- Thai phụ đã vào chuyển dạ, có dấu sanh.
- Nhiễm HBV (đã có kết quả HBsAg(+)). Chưa điều trị kháng vi rút ít nhất 1 năm khi tham gia nghiên cứu
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

*** Nhóm không cần điều trị TDF (M-NTDF):**

Quá trình thu tuyển, sau khi có kết quả xét nghiệm HBV DNA, chúng tôi có nhóm thai phụ không cần điều trị TDF (M-NTDF) nếu kết quả xét nghiệm HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL.

Đối với trẻ: Là con của các thai phụ tham gia nghiên cứu

2.2.3.2 Tiêu chuẩn loại ra

Đối với thai phụ:

- Dị tật bẩm sinh, có tiền sử bệnh tâm thần.
- Mắc các bệnh suy giảm miễn dịch, nhiễm HIV.
- Có bất thường về thai kỳ nặng như: tiền sản giật, nhau tiền đạo
- Có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL nhưng được chỉ định điều trị TDF

Đối với trẻ:

- Trẻ sinh ra bị dị tật bẩm sinh.
- Trẻ có tuổi thai <28 tuần.

2.3. Thời gian và địa điểm triển khai

2.3.1. Thời gian

Tuyển tất cả các đối tượng đủ tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu cho đến khi đủ cỡ mẫu. Dự kiến tại Đồng Tháp là 4 đối tượng/tuần; tại TP.HCM là 7 đối tượng/tuần trong 5 ngày làm việc (từ thứ hai đến thứ sáu hàng tuần), nếu số lượng bệnh trong ngày cao hơn số lượng dự kiến và đồng ý tham gia nghiên cứu vẫn được thu tuyển và ngược lại nếu thiếu thì bổ sung tiếp cho ngày hôm sau.

Đối với thai phụ

- + BVBND: thu tuyển từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 11 năm 2020.
- +BVTD: thu tuyển từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 8 năm 2020.
- +BVĐKĐT: thu tuyển từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 8 năm 2020.

Đối với trẻ sinh ra từ các bà mẹ này:

- + BVBND: thu tuyển từ tháng 12 năm 2020 đến tháng 12 năm 2022.
- + BVTD: thu tuyển từ tháng 12 năm 2020 đến tháng 12 năm 2022.

+BVĐKĐT: thu tuyển từ tháng 10 năm 2020 đến tháng 12 năm 2022

2.3.2. Địa điểm triển khai

Tại Phòng khám gan, Khoa nhiễm, BVBNĐ: thu tuyển các thai phụ nhóm M-TDF(+) và thực hiện tư vấn khi bà mẹ tái khám sau sinh 3 tháng đồng thời thu tuyển con của các bà mẹ này.

Tại Khoa sinh của BVTĐ và Khoa sản của BVĐKĐT: thu tuyển bà mẹ nhóm M-TDF(-) và con của các bà mẹ này.

2.4. Cơ mẫu

2.4.1. Cơ mẫu dùng để khảo sát mối liên quan giữa việc có hay không điều trị dự phòng TDF với nhiễm HBV ở trẻ

Dùng công thức của tác giả Fleiss [63], [79] để khảo sát mối liên quan giữa việc có hay không điều trị dự phòng TDF với nhiễm HBV ở trẻ như sau:

$$n_1 = \frac{[Z_{\alpha/2}\sqrt{(r+1)pq} + Z_{1-\beta}\sqrt{rp_1q_1+p_2q_2}]^2}{r(p_1-p_2)^2}$$

$$n_2 = rn_1$$

Trong đó:

α : Mức ý nghĩa của kiểm định là 5%

$1-\beta$: Độ mạnh (power) của nghiên cứu là 80%

r : Tỷ số giữa người không dự phòng và dự phòng: 1

p_1 : Tỷ lệ trẻ nhiễm HBV ở nhóm mẹ có dự phòng TDF, $p_1 = p_2 \times PR$

p_2 : Tỷ lệ trẻ nhiễm HBV ở nhóm mẹ không dự phòng TDF.

$\bar{p} = \frac{p_2 - rp_1}{r - 1}$: Tỷ lệ phơi nhiễm chung của hai nhóm

n_1 : Số lượng thai phụ có dự phòng với TDF

n_2 : Số lượng thai phụ không dự phòng với TDF

Qua công thức trên, tham khảo nghiên cứu của một nghiên cứu Trung Quốc (là một quốc gia gần Việt Nam cũng có gánh nặng VGVR B như Việt Nam) của tác giả Huey-Ling Chen với giả định tỉ lệ nhiễm HBV ở nhóm có điều trị TDF là $p_1=1,54\%$ và nhóm không điều trị TDF là $p_2=10,7\%$ [56], cỡ mẫu 2 nhóm như sau:

	Kelsey	Fleiss	Fleiss with CC
n_1 (nhóm thai phụ có điều trị TDF)	108	107	127
n_2 (nhóm thai phụ không điều trị TDF)	108	107	127

Vậy, số mẫu cần thiết mỗi nhóm (theo Fleiss) $n_1 = n_2 = 107$

Mục đích chính của nghiên cứu là thu tuyển nhóm thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL để so sánh, nhưng thực tế nghiên cứu cũng sẽ thu tuyển được nhóm thai phụ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL. Theo Tram T. Tran và cộng sự [120], tỉ lệ phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ nhiễm HBV có nồng độ HBV DNA $>10^6$ copies/mL là 69%, nên phụ nữ nhiễm HBV có nồng độ HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL dự kiến thu tuyển là 31%. Đây là nhóm không cần điều trị dự phòng TDF trong thai kỳ (M-NTDF). Nghiên cứu sẽ thu tuyển toàn bộ số thai phụ thu tuyển của nhóm này.

2.4.2. Cỡ mẫu dùng để xác định các tỉ lệ

$$\text{Dùng công thức: } n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 * p(1-p)}{e^2}$$

Trong đó:

$Z_{1-\alpha/2}$: giá trị giới hạn tương ứng độ tin cậy 95%: 1,96

p : tỉ lệ kết cục dự kiến (tỉ lệ trẻ nhiễm HBV, tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch, tỉ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL) (tham khảo từ các nghiên cứu trước)

e : sai số ước lượng

n : cỡ mẫu

Để ước lượng cỡ mẫu tại thời điểm thu dung ban đầu nhằm ước tính tỷ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/ml cần điều trị dự phòng TDF, chúng tôi chọn $p=$

22,4% [30], với sai số ước lượng 5% thì cỡ mẫu cần có là 268 ở mức tin cậy 95% và độ mạnh là 80%.

Để ước lượng cỡ mẫu tính tỉ lệ trẻ nhiễm HBV được sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có nồng độ HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL không điều trị thuốc kháng vi rút trong ba tháng cuối của thai kỳ, chúng tôi chọn $p=2,75\%$ [54], ước tính $e = 2,6\%$, cỡ mẫu cần có là 152, ước tính mất dấu 20%. Vậy, ước tính thu dung ban đầu là 182.

Để ước lượng cỡ mẫu tính tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có điều trị TDF ba tháng cuối thai kỳ, chúng tôi chọn $p = 87,7\%$ [118], ước tính $e = 6\%$, cỡ mẫu cần có là 116, ước tính mất dấu 20%. Vậy, ước tính thu dung ban đầu là 139.

Để ước lượng cỡ mẫu tính tỷ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có điều trị TDF ba tháng cuối thai kỳ chúng tôi chọn $p = 84\%$ [38], ước tính $e = 6\%$, cỡ mẫu cần có là 114, ước tính mất dấu 20%. Vậy, ước tính thu dung ban đầu là 137.

2.5. Xác định các biến số

Bảng 2.1 Định nghĩa biến số

Tên biến số	Loại biến	Định nghĩa	Phương pháp thu thập
Nhiễm HBV mạn	Nhị giá	-Có: Thai phụ biết nhiễm HBV >6 tháng, có xét nghiệm HBsAg(+) -Không: Thai phụ có xét nghiệm HBsAg(-)	Phỏng vấn thai phụ
Tiền căn điều trị VGVR B	Nhị giá	-Có: Thai phụ đã được điều trị TDF hoặc các thuốc kháng vi rút trong vòng 1	Phỏng vấn thai phụ

		<p>năm trước tham gia nghiên cứu</p> <p>-Không: Thai phụ không được điều trị TDF hoặc các thuốc kháng vi rút trong vòng 1 năm khi tham gia nghiên cứu</p>	
Bà mẹ			
Tuổi mẹ	Liên tục	Số tuổi = Năm được thu tuyển vào nghiên cứu – Năm sinh	Phỏng vấn thai phụ
Trình độ học vấn	Nhi giá	-Dưới THPT: ≤lớp 9 -THPT trở lên: lớp 10 trở lên	Phỏng vấn thai phụ
Tuổi thai	Liên tục	Tuổi thai tính từ kỳ kinh chót hoặc theo kết quả siêu âm 3 tháng đầu thai kỳ đến lúc thu tuyển vào nghiên cứu	Phỏng vấn thai phụ hoặc dựa vào kết quả siêu âm thai phụ mang theo
Nghề nghiệp	Đa giá	-Nội trợ -Văn phòng -Khác	Phỏng vấn thai phụ
PARA		Tiền sử thai sản: Số	Phỏng vấn thai phụ

		con sinh đủ tháng, thiếu tháng, số lần sảy thai, số con hiện còn	
Lần sinh	Nhị giá	-Con so: Mang thai lần đầu -Con rạ: Mang thai lần 2 trở lên	Phòng vấn thai phụ
Điều trị TDF	Định danh	- Mẹ-TDF(+): Mẹ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL, được điều trị TDF trong thai kỳ - Mẹ-TDF(-): Mẹ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL, không điều trị TDF trong thai kỳ - Mẹ-NTDF: Mẹ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL: không điều trị TDF	Dựa vào kết quả xét nghiệm sau đó phân nhóm
Nồng độ HBsAg	Liên tục	Kết quả xét nghiệm qHBsAg của mẹ	Kết quả xét nghiệm do nghiên cứu thực hiện

qHBsAg cao	Nhị giá	-Có: qHBsAg $>10^4$ IU/mL -Không : qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL	Kết quả xét nghiệm do nghiên cứu thực hiện
HBeAg	Nhị giá	-Âm tính: Kết quả xét nghiệm HBeAg âm tính -Dương tính: Kết quả xét nghiệm HBeAg dương tính	Thu thập từ thai phụ mang theo khám thai
Nồng độ HBV DNA	Liên tục	Xét nghiệm định lượng HBV DNA của mẹ	Thực hiện xét nghiệm
Nồng độ HBV DNA cao	Nhị giá	-Có: HBV DNA $>10^6$ copies/mL -Không: HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL	Thực hiện xét nghiệm
Con			
Tuổi thai trẻ	Liên tục	Tuổi thai tính từ kỳ kinh chót hoặc theo kết quả siêu âm 3 tháng đầu thai kỳ đến ngày sinh của trẻ	Phỏng vấn thai phụ hoặc dựa vào kết quả siêu âm thai phụ mang theo
Trẻ 12 tháng		Trẻ từ 48 tuần đến 56 tuần	Ghi nhận ngày sinh của trẻ từ thai phụ.

Sinh non	Nhị giá	-Không: khi trẻ sinh ra có tuổi thai ≥ 37 tuần [49] - Có: khi trẻ sinh ra có tuổi thai < 37 tuần	BVBNĐ: Phòng vấn thai phụ. BVTĐ và BVĐKĐT: cân trẻ ngay sau sinh
Kiểu sinh	Nhị giá	- Sinh thường -Sinh có hỗ trợ/Sinh mổ	BVBNĐ: Phòng vấn thai phụ. BVTĐ và BVĐKĐT: Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
Bệnh lý bẩm sinh của trẻ	Đa giá	Ghi rõ bệnh lý bẩm sinh trẻ mắc phải	BVBNĐ: Phòng vấn thai phụ BVTĐ và BVĐKĐT: Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án.
Vắc xin viêm gan B sơ sinh (VGB0)	Nhị giá	-Có: Trẻ có tiêm vắc xin trong vòng 3 ngày sau sinh -Không: Trẻ không tiêm vắc xin trong vòng 3 ngày sau sinh	BVBNĐ: Ghi nhận từ sổ tiêm chủng khi mẹ đem trẻ đến khám hoặc phòng vấn bà mẹ. BVTĐ và BVĐKĐT: Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
Thời điểm tiêm VGB0	Nhị giá	≤ 24 giờ: trẻ được tiêm ≤ 24 giờ sau sinh -> 24 giờ: trẻ được tiêm > 24 giờ sau sinh	BVBNĐ: Ghi nhận từ sổ tiêm chủng khi mẹ đem trẻ đến khám hoặc phòng vấn bà mẹ. BVTĐ và BVĐKĐT: Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án

HBIG	Nhị giá	-Có: Trẻ được tiêm HBIG -Không: Trẻ không được tiêm HBIG	BVBNĐ: Ghi nhận từ sổ tiêm chủng khi mẹ đem trẻ đến khám hoặc phỏng vấn bà mẹ. BVTĐ và BVĐKĐT: Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
Thời điểm tiêm HBIG	Nhị giá	-≤24 giờ: Trẻ được tiêm ≤24 giờ sau sinh ->24 giờ: Trẻ được tiêm >24 giờ sau sinh	BVBNĐ: Ghi nhận từ sổ tiêm chủng khi mẹ đem trẻ đến khám hoặc phỏng vấn bà mẹ. BVTĐ và BVĐKĐT: Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án
Vắc xin viêm gan B mũi 1 (VGB1)	Nhị giá	-Có: Trẻ được tiêm mũi VGB1 -Không: Trẻ không được tiêm mũi VGB1	Ghi nhận từ sổ tiêm chủng khi mẹ đem trẻ đến khám hoặc phỏng vấn bà mẹ.
Vắc xin viêm gan B mũi 2 (VGB2)	Nhị giá	-Có: Trẻ được tiêm mũi VGB2 -Không: Trẻ không được tiêm mũi VGB2	Ghi nhận từ sổ tiêm chủng khi mẹ đem trẻ đến khám hoặc phỏng vấn bà mẹ.
Vắc xin viêm gan B mũi 3 (VGB3)	Nhị giá	-Có: Trẻ được tiêm mũi VGB3	Ghi nhận từ sổ tiêm chủng khi mẹ đem trẻ

		-Không: Trẻ không được tiêm mũi VGB3	đến khám hoặc phòng vấn bà mẹ.
HBIG.VGB0.VGB1.VGB2.VGB3	Nhị giá	-Có: Trẻ được tiêm đủ các mũi HBIG, VGB0, VGB1, VGB2, VGB3 -Không: Trẻ tiêm thiếu một trong các mũi tiêm HBIG, VGB0, VGB1, VGB2, VGB3	Ghi nhận từ sổ tiêm chủng khi mẹ đem trẻ đến khám hoặc phòng vấn bà mẹ.
Lây truyền HBV từ mẹ sang con	Nhị giá	-Có: Trẻ có xét nghiệm HBsAg(+) (S/Co>1) Không: Trẻ có xét nghiệm HBsAg(-) (S/Co <1)	Thực hiện xét nghiệm HBsAg ở trẻ
Đáp ứng miễn dịch	Nhị giá	-Có: anti-HBs $\geq 10\text{mIU/mL}$ -Không: anti-HBs $< 10\text{mIU/mL}$	Thực hiện xét nghiệm anti-HBs ở trẻ
Xét nghiệm anti-HBc	Nhị giá	- Âm tính: Khi kết quả anti-HBc có S/Co <1 - Dương tính: Khi kết quả anti-HBc có S/Co ≥ 1	Thực hiện xét nghiệm anti-HBc ở trẻ

2.6. Phương pháp thu thập số liệu và công cụ đo lường

2.6.1. Phương pháp thu thập số liệu

Hồ sơ gồm các biểu mẫu đã được thiết kế sẵn gồm bộ câu hỏi để thu thập các thông tin cần thiết trong nghiên cứu gồm: mã số nghiên cứu, phiếu thông tin và đồng thuận tham gia nghiên cứu (ICF).

2.6.2. Công cụ đo lường

Các mẫu máu thu thập, xử lý và bảo quản đúng quy định tại các điểm nghiên cứu sẽ được vận chuyển về phòng xét nghiệm của Viện Pasteur TP.HCM để thực hiện xét nghiệm theo yêu cầu của từng giai đoạn nghiên cứu.

2.6.2.1. Xét nghiệm định lượng HBsAg

Xét nghiệm định lượng HBsAg (Công ty Abbott, Châu Âu) là xét nghiệm miễn dịch hai bước sử dụng công nghệ vi hạt hóa phát quang CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay) với quy trình xét nghiệm linh hoạt để định lượng HBsAg trong huyết thanh và huyết tương người. Ở bước một HBsAg có trong mẫu thử gắn với các vi hạt được phủ anti-HBs. Sau khi rửa, chất kết hợp kháng thể kháng HBsAg có đánh dấu acridinium được cho vào ở bước hai. Tiếp theo một quá trình rửa khác, cho dung dịch Pre-Trigger và Trigger vào hỗn hợp phản ứng. Kết quả của phản ứng hóa phát quang được tính bằng đơn vị ánh sáng (RLUs). Sự tương quan trực tiếp giữa lượng HBsAg trong mẫu và RLUs sẽ được bộ phận quang học trong máy ARCHITECT phát hiện. Nồng độ HBsAg trong mẫu được xác định bằng cách sử dụng đường cong chuẩn HBsAg đã được thiết lập trước đó. Mẫu với nồng độ có giá trị $<0,05$ IU/mL được xem là không có phản ứng. Mẫu với nồng độ có giá trị $\geq 0,05$ IU/mL được xem là có phản ứng. Nếu nồng độ HBsAg >250 IU/mL thì cần phải pha loãng. Khi mẫu được pha loãng 1:500, ngưỡng phát hiện là 175 – 124.925 IU/mL [11].

Xét nghiệm qHBsAg trong nghiên cứu này dùng để tìm mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA, liên quan giữa tình trạng HBeAg, mức qHBsAg với mức HBV DNA của thai phụ.

2.6.2.2 Xét nghiệm định lượng HBV DNA

Xét nghiệm định lượng HBV trong huyết thanh hoặc huyết tương người được xác định bằng Cobas® dựa trên PCR thời gian thực (công ty Roche, Hoa Kỳ). Khoảng phát hiện 116 – 990.000.000 copies/mL hoặc 20–170.000.000 IU/mL [10].

Xét nghiệm HBV DNA được xem như tiêu chuẩn vàng để xác định điều trị dự phòng TDF cho thai phụ, đây cũng là xét nghiệm cơ bản trong nghiên cứu dùng để giải quyết hầu hết các mục tiêu nghiên cứu như: dùng để phân chia nhóm thai phụ có sử dụng TDF hay không và biết trẻ thuộc nhóm nào để xác định tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ, tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B, xác định tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA, liên quan giữa tình trạng HBeAg, mức qHBsAg với mức HBV-DNA của thai phụ, xác định tỉ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL cần điều trị dự phòng TDF và tỉ lệ thai phụ bỏ lỡ điều trị dự phòng TDF.

2.6.2.3 Xét nghiệm định lượng anti-HBs

Xét nghiệm Architect anti-HBs là xét nghiệm vi hạt hóa phát quang (Chemiluminescence microparticle Immunoassays-CMIA) sử dụng để định lượng kháng thể kháng kháng nguyên bề mặt HBV trong huyết thanh hoặc huyết tương người. Khoảng đo được của xét nghiệm: 2,0 – 1.000 mIU/mL. Những mẫu có nồng độ anti-HBs dưới giới hạn phát hiện thì kết quả trả $<2,0$ mIU/mL. Những mẫu có nồng độ anti-HBs trên khoảng đo thì kết quả trả >1.000 mIU/mL.

+ Nồng độ anti-HBs trong mẫu thử <10 mIU/mL: âm tính.

+ Nồng độ anti-HBs trong mẫu thử ≥ 10 mIU/mL: dương tính

Xét nghiệm sử dụng sinh phẩm của Abbott có độ nhạy 97,54% (KTC 95%: 95,97% -98,62%) và độ đặc hiệu 99,67% (KTC 95%: 99,22% -99,89%) [36].

Trong nghiên cứu, xét nghiệm anti-HBs để xác định tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B.

2.6.2.4. Xét nghiệm định tính HBsAg

Xét nghiệm Architect HBsAg Qualitative là xét nghiệm miễn dịch vi hạt hoá phát quang (Chemiluminescence microparticle Immunoassays-CMIA) để định tính kháng nguyên bề mặt của HBV trong huyết thanh hoặc huyết tương người. Xét nghiệm sử dụng sinh phẩm của Abbott có độ nhạy 99,8% (KTC 95%: 98,90 – 99,99%) và độ đặc hiệu 99,5% [35].

Xét nghiệm HBsAg để xác định trẻ nhiễm HBV.

2.6.2.5. Xét nghiệm định tính anti-HBc

Xét nghiệm Architect Anti-HBc II là xét nghiệm miễn dịch vi hạt hoá phát quang (Chemiluminescence microparticle Immunoassays-CMIA) để định tính kháng thể kháng kháng nguyên lõi của HBV trong huyết thanh hoặc huyết tương người. Việc xác định anti-HBc có thể được sử dụng như là chỉ số nhiễm HBV hiện tại hoặc quá khứ. Nó tồn tại ngay cả khi HBsAg biến mất và trước khi có sự xuất hiện của anti-HBs. Xét nghiệm sử dụng sinh phẩm của Abbott có độ nhạy là 100% (KTC 95%: 99,1% - 100%), độ đặc hiệu >98% .

Xét nghiệm anti-HBc để xác định lại trẻ có thực sự bị nhiễm HBV trong trường hợp kết quả HBsAg nghi ngờ [34].

2.6.2.6. Xét nghiệm HBeAg

HBeAg là xét nghiệm để phát hiện kháng nguyên e của HBV (HBeAg) trong huyết thanh và huyết tương người. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không thực hiện xét nghiệm HBeAg cho thai phụ, kết quả xét nghiệm này được nghiên cứu viên thu thập do thai phụ có sẵn và mang theo khi khám. Khi tham khảo một số kit xét nghiệm HBeAg trên thị trường chúng tôi thấy các xét nghiệm khá tương đồng về độ nhạy và độ đặc hiệu. Các xét nghiệm có độ nhạy từ 99,1% đến 100%, độ đặc hiệu từ 99,5% đến 100% [1], [15], [24], [25].

2.7. Quy trình nghiên cứu

Bác sĩ nghiên cứu chịu trách nhiệm khám, tư vấn, thu tuyển đối tượng tham gia nghiên cứu, điều dưỡng nghiên cứu chịu trách nhiệm hỗ trợ bác sĩ thu thập các thông tin, ghi chép vào hồ sơ nghiên cứu các thông tin hành chính, đặc điểm của đối tượng, ghi nhận kết quả xét nghiệm, gọi điện thoại nhắc nhở đối tượng quay lại đánh giá.

2.7.1. Tư vấn và hướng dẫn ký phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu

Nhằm đảm bảo quy trình tư vấn ký phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu (ICF) tuân thủ đúng Thực hành lâm sàng tốt (GCP), tất các đối tượng tham gia/cha mẹ/người đại diện hợp pháp đã được thông tin đầy đủ, rõ ràng và có cơ hội được hỏi và giải đáp thoả đáng các câu hỏi liên quan đến nghiên cứu trước khi ra quyết định tham gia hoặc cho con tham gia vào nghiên cứu. Đồng thời đối tượng/cha mẹ/người đại diện hợp pháp cũng được thông tin về quyền và trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu. Tất cả đối tượng/cha mẹ người đại diện có thời gian 10-20 phút đọc thông tin trong ICF và được bác sĩ tư vấn cá nhân trong vòng 5-10 phút, thực hiện ký ICF trước khi khám sàng lọc.

+Bác sĩ tư vấn kiểm tra giấy tờ nhân thân, tuổi của đối tượng phù hợp

+Bác sĩ tư vấn giải thích lại tất cả các nội dung trong tờ thông tin, bao gồm: Lí do thực hiện nghiên cứu, lấy máu xét nghiệm để làm gì, những lợi ích và rủi ro tiềm tàng khi tham gia nghiên cứu, các hoạt động khi tham gia nghiên cứu, thời gian đối tượng tham gia trong nghiên cứu, lấy máu mẹ và trẻ như thế nào, bao nhiêu đợt khám, cách nhau bao lâu, theo dõi tại nhà sau khám, quyền của đối tượng khi tham gia nghiên cứu (vấn đề chăm sóc sức khỏe và bảo hiểm, quyền bảo mật thông tin, quyền rút lui khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào, quyền bồi hoàn phí đi lại và ngày công bị mất), người liên hệ khi: có câu hỏi về nghiên cứu, có vấn đề về sức khỏe.

+ Bác sĩ dành thời gian cho đối tượng đặt câu hỏi và trả lời.

- + Thực hiện ký phiếu ICF (Nếu đối tượng/người đại diện hợp pháp không đồng ý tham gia nghiên cứu: Đối tượng/người đại diện không phải ký ICF).
- + Bác sĩ cảm ơn đối tượng/người đại diện hợp pháp đã dành thời gian trao đổi và nhấn mạnh việc chăm sóc sức khỏe và điều trị cho họ tại các cơ sở y tế sẽ không bị ảnh hưởng bởi quyết định này.

2.7.2. Sàng lọc, thu tuyển đối tượng nghiên cứu

Đối tượng chỉ được khám sàng lọc khi bản thân đối tượng (khi thu tuyển phụ nữ mang thai) hoặc cha mẹ/người đại diện hợp pháp (khi thu tuyển trẻ sinh ra từ các thai phụ trong nghiên cứu) đã ký phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Đối tượng được thu tuyển cần phải thỏa tất cả tiêu chí nhận vào và không có bất kỳ tiêu chí loại ra nào.

Tiến hành:

- + Nghiên cứu viên tại địa điểm nghiên cứu kiểm tra lại bản ICF đã đầy đủ thông tin và xác nhận đồng ý tham gia nghiên cứu.
- + Lập hồ sơ và cấp mã số nghiên cứu cho đối tượng
- + Thu thập số liệu bằng cách phỏng vấn đối tượng theo bộ câu hỏi

Thu tuyển nhóm thai phụ:

Tại BVBNĐ: thu tuyển nhóm thai phụ nhiễm HBV có tuổi thai 25 ± 2 tuần (thai phụ có cơ hội điều trị dự phòng TDF).

Tại BVTĐ và BVĐKĐT: thu tuyển nhóm thai phụ nhiễm HBV đã vào chuyển dạ, có dấu sinh (không còn cơ hội điều trị dự phòng TDF).

Các thai phụ sau khi thu tuyển sẽ được thu thập mẫu máu (*phụ lục 3*) để làm xét nghiệm qHBsAg và HBV DNA. Tại các địa điểm nghiên cứu, mẫu máu sau khi thu thập được quay ly tâm, bảo quản và vận chuyển mẫu về Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh. Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh thực hiện các xét nghiệm và thông báo kết quả cho các địa điểm nghiên cứu.

Tại BVBNĐ: Nếu thai phụ có kết quả xét nghiệm HBV DNA >200.000 IU/mL ($>10^6$ copies/mL) sẽ được bác sỹ tư vấn điều trị dự phòng TDF (300mg/ngày). Những thai phụ có kết quả xét nghiệm HBV DNA ≤ 200.000 IU/mL ($\leq 10^6$ copies/mL) không cần điều trị TDF. Các thai phụ này được tư vấn theo dõi bệnh và khám thai định kỳ, tư vấn nên tiêm HBIG và vắc xin viêm gan B cho trẻ sớm ngay sau sinh đồng thời tiêm đủ các mũi vắc xin viêm gan B tiếp theo lịch của CTTCMRQG.

Tại BVTD và BVĐKĐT: bác sỹ tư vấn cho bà mẹ nên tiêm HBIG cho trẻ (tuỳ điều kiện gia đình) và trẻ được tiêm vắc xin viêm gan B nếu không có chống chỉ định và bệnh viện có sẵn vắc xin; tư vấn cho bà mẹ tiếp tục thực hiện tiêm đủ các mũi vắc xin viêm gan B cho trẻ theo lịch CTTCMRQG, đồng thời khuyên bà mẹ nên tái khám theo dõi tình trạng bệnh định kỳ tại các phòng khám chuyên khoa gan mật.

Giữ liên lạc với đối tượng nghiên cứu

+ Nghiên cứu viên giữ liên lạc với đối tượng nghiên cứu để biết thông tin sức khỏe của đối tượng đồng thời giúp việc tuân thủ đề cương nghiên cứu.

+ Đối tượng được cung cấp số điện thoại để liên lạc khi cần hỏi một vấn đề gì liên quan đến việc tham gia nghiên cứu hay sức khỏe của con họ;

- Quá trình thực hiện:

+ Đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm MTFD(+): sẽ được tiếp tục tái khám và theo dõi điều trị tại BVBNĐ. Nếu bà mẹ không tái khám theo lịch hẹn, nghiên cứu viên sẽ gọi điện thoại cho bà mẹ hoặc người thân vào tháng thứ 2,3,4 sau sinh để hỏi thăm sức khỏe trẻ, tình hình tiêm chủng vắc xin viêm gan B, và nhắc đưa trẻ đi tiêm ngừa đồng thời nhắc mẹ tái khám theo lịch.

+ Các nhóm khác sẽ giữ liên lạc bằng gọi điện thoại: nghiên cứu viên gọi điện thoại cho bà mẹ hoặc người thân vào tháng thứ 2,3,4 sau sinh để hỏi thăm sức khỏe trẻ, tình hình tiêm chủng vắc xin viêm gan B, và nhắc tiêm ngừa.

Khi trẻ 12 tháng, ở tất cả các nhóm, nghiên cứu viên gọi điện thoại để nhắc đưa trẻ đến tái khám.

Thu tuyển nhóm trẻ sinh ra từ thai phụ tham gia nghiên cứu:

+ Khi trẻ được 12 tháng tuổi, bà mẹ đưa trẻ đến khám tại các địa điểm tham gia nghiên cứu ban đầu. Nghiên cứu viên thăm khám và thu thập các thông tin cần thiết của trẻ dựa vào bộ câu hỏi.

+ Thực hiện lấy máu trẻ (*phụ lục 3*), quay ly tâm, tách huyết tương, bảo quản tại nơi lấy máu. Mẫu máu được vận chuyển về Viện Pasteur TP.HCM để làm xét nghiệm HBsAg và anti-HBs (*phụ lục 4*).

+ Viện Pasteur TP.HCM tiếp nhận và tiến hành thực hiện 2 xét nghiệm HBsAg và anti-HBs (*phụ lục 4*), thông báo kết quả xét nghiệm của trẻ cho các địa điểm nghiên cứu để thông báo cho các bà mẹ. Trường hợp nghi ngờ dương tính giả, chúng tôi thực hiện thêm xét nghiệm anti-HBc để xác định tình trạng nhiễm HBV.

Quản lý danh sách đối tượng nghiên cứu

+ Đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được quản lý theo mã số đối tượng.

+ Hồ sơ quản lý có ghi họ tên và thông tin liên lạc của đối tượng lưu tại điểm nghiên cứu.

-Thực hiện quản lý đối tượng tham gia nghiên cứu bằng Sổ theo dõi đối tượng tham gia nghiên cứu, thông tin của sổ được nhập vào máy tính nhằm thuận tiện cho việc trích lọc và lưu trữ. Thông tin từ các đợt theo dõi sẽ được cập nhật vào sổ và nhập vào máy tính.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu.

2.8.1. Nhập và quản lý số liệu

Dữ liệu được nhập và quản lý trên Epi Info, EPI DATA.

2.8.2. Các sai lệch tiềm ẩn và phương pháp hạn chế sai lệch

2.8.2.1 Sai lệch lựa chọn

Sai lệch lựa chọn là sai lệch có thể xuất hiện do các phương pháp được sử dụng để chọn nhóm đối tượng, tuyển dụng người tham gia, phương pháp lấy mẫu. Để hạn chế sai lệch lựa chọn nghiên cứu đã xác định rõ quần thể mục tiêu và lấy mẫu tất cả để đảm bảo tất cả những người tham gia đủ điều kiện đều có cơ hội được đưa vào mẫu như nhau. Việc có người không chấp thuận tham gia nghiên cứu, loại ra trẻ bị dị tật bẩm sinh, mẹ bị bệnh tâm thần cũng có thể gây sai lệch chọn lựa.

2.8.2.2 Sai lệch đo lường

Sai lệch đo lường có thể xảy ra khi thu tuyển bà mẹ không nhiễm HBV nhưng có HBsAg dương tính giả, hoặc xét nghiệm sai dẫn đến trẻ nhiễm HBV thành không nhiễm HBV và ngược lại. Phòng ngừa sai lệch bằng cách sử dụng các xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, các kỹ thuật xét nghiệm chuẩn mực.

Sai lệch đo lường cũng có thể xảy ra do sai sót trong quá trình thu thập, xử lý thông tin. Để hạn chế sai lệch, chúng tôi định nghĩa rõ các thông tin cần thu thập, tập huấn cho người phỏng vấn một cách kỹ lưỡng, cán bộ thu thập thông tin phải là người được tập huấn, có kinh nghiệm trong khám và điều trị HBV cũng như có kinh nghiệm trong tham gia các đề tài nghiên cứu, thử nghiệm bộ câu hỏi để đảm bảo

ngôn ngữ dễ hiểu đối với đối tượng tham gia nghiên cứu. Ngoài ra, định nghĩa, nêu rõ cách đo đặc biến số cũng giúp hạn chế sai lệch này.

2.8.3. Phân tích dữ liệu

Chúng tôi kiểm tra và làm sạch số liệu, kiểm tra tính phân phối bình thường của các biến định lượng, chuyển dạng số liệu sang log của các biến qHBsAg và HBV DNA.

Phân tích đặc tính của bà mẹ tham gia nghiên cứu và con sinh ra từ các bà mẹ này: tần suất và tỉ lệ phần trăm sẽ được dùng để mô tả các biến định tính; các biến định lượng có phân phối chuẩn sử dụng trung bình và độ lệch chuẩn (SD), nếu không phân phối chuẩn thì trung vị và khoảng tứ phân vị được sử dụng để mô tả đặc tính của đối tượng nghiên cứu.

Kiểm định sự khác biệt về đặc tính của các nhóm bằng kiểm định chi bình phương, Fisher's (khi có lớn hơn 20% các ô trong bảng vẽ có vọng trị <5) cho biến định tính; t- test cho biến định lượng có phân phối chuẩn hoặc kiểm định Mann-Whitney U cho biến định lượng có phân phối không chuẩn, mẫu nhỏ. Để xác định các yếu tố liên quan đến lây nhiễm HBV từ mẹ sang con, liên quan đến mức HBV DNA, kiểm soát các biến gây nhiễu chúng tôi sử dụng hồi qui đa biến logistic hoặc Poisson với phương sai chặt (robust variance). Hồi qui logistic đa biến: các biến số có tương quan ở mức ý nghĩa $p \leq 0,2$ trong mô hình đơn biến sẽ được đưa vào mô hình đa biến. Ngoài ra, các biến số có $p > 0,2$ trong phân tích này nhưng đã được chứng minh là có tương quan qua tham khảo y văn cũng được đưa vào mô hình. Dùng phương pháp loại dần (backward elimination) để phân tích cho ra mô hình tối ưu cuối cùng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đánh giá mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA bằng hồi quy tuyến tính. Nếu hệ số tương quan: $-1 < r < 0$: qHBsAg và HBV DNA có tương quan nghịch, $r = 0$: qHBsAg và HBV DNA không có mối tương quan; $0 < r < 1$: qHBsAg và HBV DNA có tương quan thuận (nếu $0,1 \leq r \leq 0,3$: tương quan yếu; $0,3 < r \leq 0,5$: tương quan trung bình; $0,5 < r$: tương quan mạnh) [78].

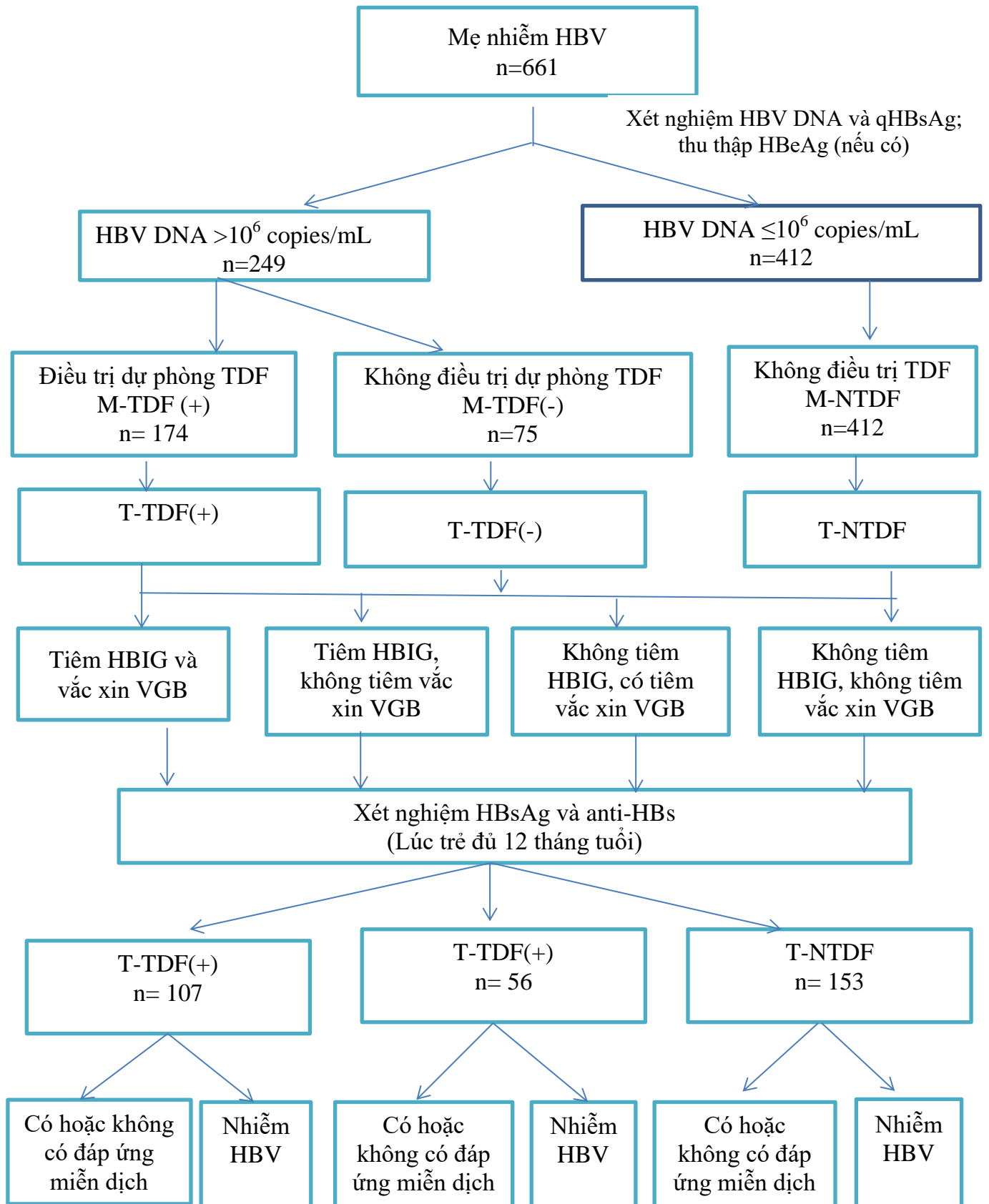
Phân tích độ nhạy và độ đặc hiệu của HBeAg và qHBsAg so với tiêu chuẩn vàng HBV DNA $>10^6$ copies/mL để xác định điều trị dự phòng TDF cho thai phụ. Chúng tôi tính toán độ nhạy và độ đặc hiệu của 2 xét nghiệm HBeAg và qHBsAg với kết cục HBV DNA $>10^6$ copies/mL dựa vào công thức sau [123]:

$$\text{Độ nhạy} = \frac{\text{số trường hợp dương tính thật}}{\text{số trường hợp dương tính thật} + \text{số trường hợp âm tính giả}}$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{\text{Số trường hợp âm tính thật}}{\text{số trường hợp âm tính thật} + \text{số trường hợp dương tính giả}}$$

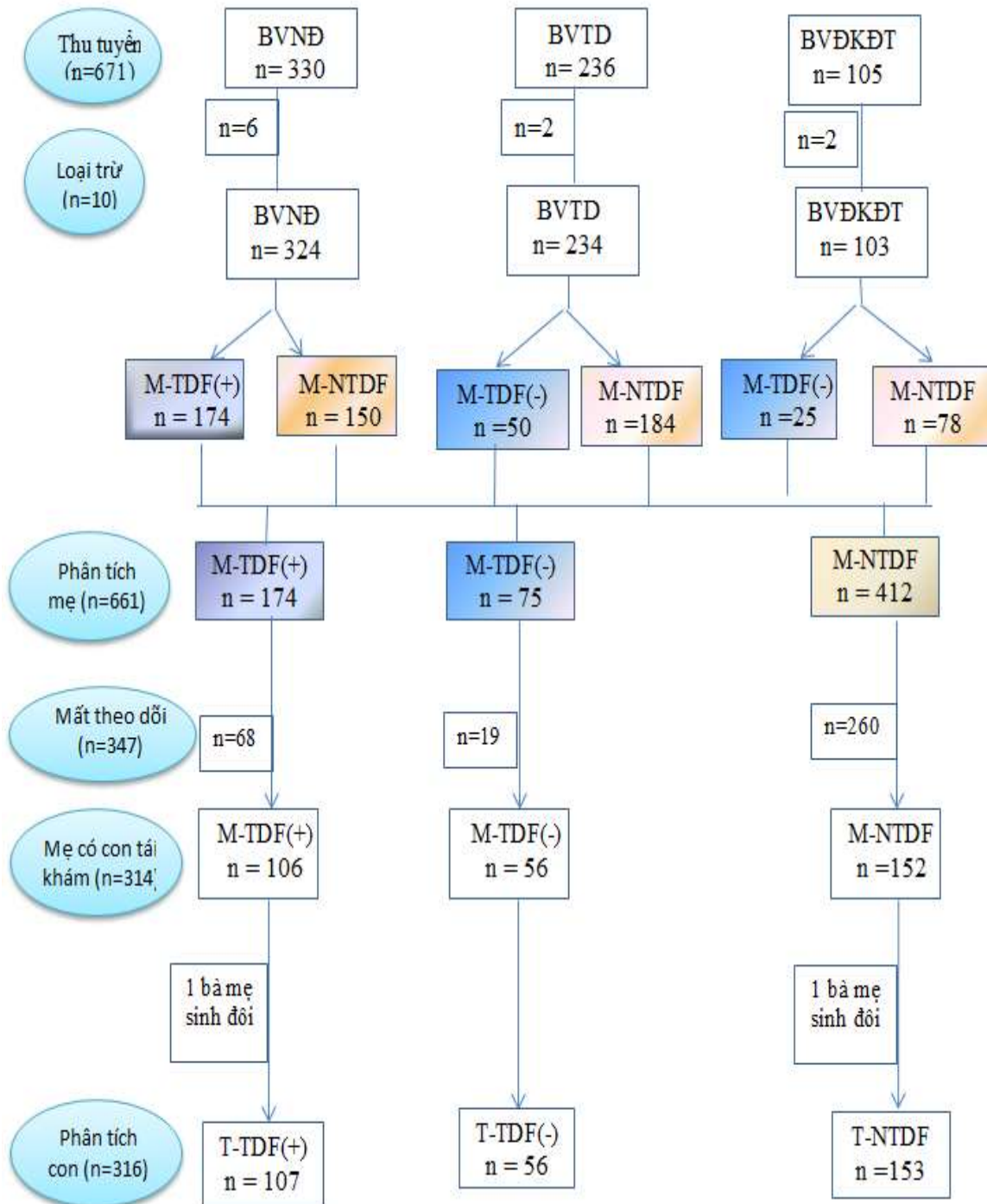
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu và đã được hội đồng đạo đức Viện Pasteur TP.HCM cấp giấy chứng nhận số 26/GCN-PAS ngày 23 tháng 8 năm 2019. Tất cả đối tượng tham gia đều được thông tin đầy đủ về nghiên cứu và ký phiếu chấp thuận trước khi tham gia nghiên cứu.



Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

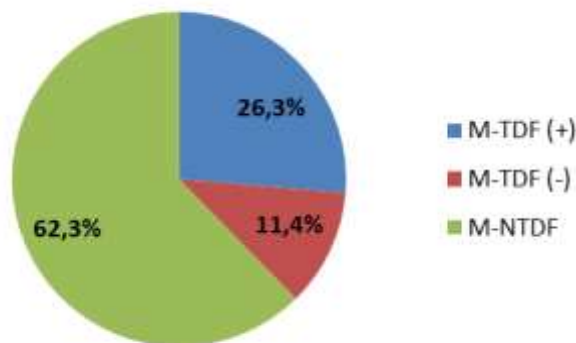


Sơ đồ 3.1 Sơ đồ thu tuyển đối tượng nghiên cứu

3.1. Đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV

Nghiên cứu thu tuyển được 671 thai phụ (Sơ đồ 3.1) trong đó 10 thai phụ không đưa vào phân tích (BVBNĐ có 2 thai phụ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL nhưng được điều trị TDF do men gan tăng, 3 thai phụ xác định không nhiễm HBV, 1 thai phụ xin rút khỏi nghiên cứu; BVTĐ có 2 thai phụ xác định không nhiễm HBV; BVĐKĐT có 2 thai phụ chưa đủ 18 tuổi).

Tổng cộng, 661 thai phụ thỏa mãn tiêu chuẩn đưa vào phân tích. Trong đó: thai phụ ở tuần thai 23-27 được thu tuyển tại BVBNĐ: 174 (53,7%) thai phụ có nồng độ HBV DNA $> 10^6$ copies/mL được điều trị dự phòng TDF (M-TDF(+)) và 150 (46,3%) thai phụ có nồng độ HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL, không cần điều trị dự phòng TDF (M-NTDF). BVTĐ và BVĐKĐT thu tuyển tổng cộng 337 thai phụ (tương ứng 234 và 103 thai phụ) đã vào chuyển dạ gần sinh, trong đó có 75 (22,3%) thai phụ có nồng độ HBV DNA $> 10^6$ copies/mL không được điều trị dự phòng TDF (M-TDF(-)) và 262 (77,7%) thai phụ có nồng độ có nồng độ HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL, không cần điều trị dự phòng TDF (M-NTDF).



Hình 3.1 Tỷ lệ nhóm thai phụ tham gia nghiên cứu (n=661)

Như trình bày tại hình 3.1: 174 thai phụ (chiếm 26,3%) thuộc nhóm M-TDF(+), 75 (chiếm 11,4%) thai phụ thuộc nhóm M-TDF(-), 412 thai phụ (chiếm 62,3%) thuộc nhóm M-NTDF.

3.1.1. Đặc điểm của thai phụ tham gia nghiên cứu

3.1.1.1 Đặc điểm dân số xã hội của thai phụ tham gia nghiên cứu

Bảng 3.1 Đặc điểm dân số xã hội của thai phụ tham gia nghiên cứu (n=661)

Đặc điểm	M-NTDF n=412		M-TDF(+) n=174		M-TDF(-) n=75		Giá trị p	
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)		
	Tuổi ± SD	30,0 ± 5,0		27,8 ± 4,7		27,9 ± 4,8		
Nhóm tuổi	< 30	197	47,8	114	65,5	47	62,7	0,666
	≥ 30	215	52,2	60	34,5	28	37,3	
Học vấn	Dưới THPT	104	25,2	43	24,7	25	33,3	0,161
	THPT trở lên	308	74,8	131	75,3	50	66,7	
Nghề nghiệp	Nội trợ	107	26,0	32	18,4	37	49,3	<0,001
	Văn phòng	179	43,4	70	40,2	26	34,7	
	Khác	126	30,6	72	41,4	12	16,0	
Lần sinh	Con so	126	30,6	90	51,7	16	21,3	<0,001
	Con rạ	286	69,4	84	48,3	59	78,7	

Kiểm định chi² đánh giá sự khác biệt đặc điểm dân số xã hội 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-)

THPT: trung học phổ thông

Đặc điểm của nhóm M-NTDF: Tuổi trung bình của các thai phụ là 30 tuổi, trong đó thai phụ trên 30 tuổi chiếm tỉ lệ cao hơn (52,2%). Về học vấn: 3/4 thai phụ có trình độ THPT trở lên (74,8%). Số người làm nội trợ chiếm ít nhất (26,0%), gần 3/4 thai phụ sinh con rạ (69,4%).

Đặc điểm của nhóm M-TDF(+): Độ tuổi trung bình của các thai phụ là 27,8 tuổi với gần 2/3 thai phụ dưới 30 tuổi (65,5%). Thai phụ có trình độ THPT trở lên chiếm 75,3%, với số người làm nội trợ chiếm ít nhất (18,4%). Tỉ lệ thai phụ sinh con so và con rạ gần tương đương nhau (51,7% và 48,3%).

Đặc điểm của nhóm M- TDF(-): Tuổi trung bình là 27,9, trong đó thai phụ dưới 30 tuổi chiếm 62,7%. 2/3 thai phụ có trình độ THPT trở lên (66,7%), số người làm nội trợ chiếm 49,3%. Hơn 3/4 thai phụ sinh con rạ (78,7%). So với các nhóm khác, nhóm M-TDF(-) có trình độ học vấn thấp hơn và số người làm nội trợ nhiều hơn; đây cũng là nhóm có tỉ lệ sinh con rạ cao nhất trong các nhóm.

Khi kiểm định sự khác biệt về đặc điểm dân số xã hội của 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-), chúng tôi thấy sự khác biệt về nhóm tuổi và trình độ học vấn của các thai phụ không có ý nghĩa thống kê nhưng sự khác biệt về nghề nghiệp và lần sinh giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nhóm bà mẹ không được điều trị TDF có tỉ lệ làm nội trợ và tỉ lệ sinh con rạ cao hơn nhóm được điều trị TDF.

3.1.1.2 Đặc điểm dấu ấn HBV ở thai phụ tham gia nghiên cứu

Bảng 3.2. Đặc điểm dấu ấn HBV ở thai phụ tham gia nghiên cứu (n = 661)

Đặc điểm	M-TDF(+)		M-TDF(-)		M-NTDF		Giá trị p	
	n=174		n=75		n=412			
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)		
HBeAg	Âm tính	3	2,3	6	11,3	256	89,8	0,020
	Dương tính	125	97,7	47	88,7	29	10,2	
Mức qHBsAg	$\leq 10^4$ IU/mL	32	18,4	23	30,7	390	94,7	0,032
	$> 10^4$ IU/mL	142	81,6	52	69,3	22	5,3	
Mức HBV DNA	≤ 200.000 IU/mL	0	0,0	0	0,0	412	100	0,459
	> 200.000 IU/mL	174	100	75	100,0	0	0,0	
\log_{10}qHBsAg		4,3 (4,2-4,6)		4,2 (3,8-4,6)		2,7 (2,3-3,3)		(‡)
Trung vị (Khoảng tứ phân vị)								
\log_{10}HBV DNA		n=97		n=56		n=263		0,1142
Trung vị (Khoảng tứ phân vị)		7,5 (7,2-8,1)		7,3 (7,0-8,0)		2,7 (1,9-3,4)		

(*): χ^2 test: kiểm định sự khác biệt về mức qHBsAg giữa 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-)

(†): Fisher's exact test: kiểm định sự khác biệt về HBeAg giữa 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-)

(‡): Mann-Whitney U test: kiểm định sự khác biệt về trung vị của nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-)

Nghiên cứu không thực hiện xét nghiệm HBeAg mà thu thập từ thai phụ có sẵn khi tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu thu thập được 466 thai phụ có kết quả HBeAg với tỉ lệ thai phụ có HBeAg âm tính cao hơn HBeAg dương tính (tương ứng 56,7% và 43,3%). Khoảng hơn 1/3 thai phụ có mức qHBsAg $>10^4$ IU/mL và 37,7% thai phụ có mức HBV DNA $>10^6$ copies/mL

Nhóm thai phụ M-TDF(+) và M-TDF(-) là những người có HBV DNA $>10^6$ copies/mL thì HBeAg dương tính (tương ứng mỗi nhóm là 97,7% và 88,7%), mức qHBsAg $>10^4$ IU/mL tương ứng là 81,6% và 69,3%.

Ngược lại, ở nhóm thai phụ M-NTDF tức những người có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL tỉ lệ HBeAg âm tính và qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL chiếm ưu thế (tương ứng 89,8% và 94,7%).

Kiểm định sự khác biệt dấu ấn HBV giữa 2 nhóm MTDF(+) và MTDF(-): chúng tôi thấy sự khác biệt về tình trạng HBeAg ở 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-) khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sự khác biệt về nồng độ qHBsAg và HBV DNA ở 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2. Tỉ lệ thai phụ nhiễm HBV cần điều trị dự phòng TDF

Bảng 3.3 Tỉ lệ thai phụ cần điều trị dự phòng TDF (n=324)

Cần điều trị dự phòng TDF	Tần số	Tỉ lệ (%)	KTC 95%
Không	150	46,3	40,9-51,7
Có	174	53,7	48,2-59,1

Nếu xét riêng nhóm thai phụ thu tuyển tại BVBNĐ là những thai phụ thu tuyển lúc 25 ± 2 tuần là thai phụ có khám thai và có cơ hội điều trị dự phòng trong thai kỳ thì tỉ lệ những thai phụ có nồng độ HBV DNA >200.000 IU/mL cần điều trị là 53,7% (KTC 95%: 48,2% - 59,1%). Nhóm thai phụ này cũng là những thai phụ đã được điều trị dự phòng TDF trong nghiên cứu.

3.1.3. Tỷ lệ thai phụ không được điều trị dự phòng TDF

Bảng 3.4 Tỷ lệ thai phụ không được điều trị dự phòng TDF (n=337)

Bỏ lỡ điều trị dự phòng TDF	Tần số	Tỷ lệ (%)	KTC 95%
Không	262	77,7	72,9-81,8
Có	75	22,3	18,1-27,0

Số thai phụ có HBV DNA >200.000 IU/mL là 75, tổng số thai phụ thu tuyển tại BVTD và BVĐKĐT là 337. Vì vậy, tỷ lệ thai phụ không được điều trị (bỏ lỡ điều trị) là 22,3% (KTC 95%: 18,1%-27,0%).

3.1.4. Đặc điểm của bà mẹ có con tái khám

Trong số 661 bà mẹ tham gia ban đầu, có 314 bà mẹ có trẻ tái khám. Tỷ lệ trong các nhóm M-TDF(+), M-TDF(-), M-NTDF tương ứng là 33,8%, 17,8% và 48,4%.

Bảng 3.5 Phân nhóm bà mẹ có con tái khám (n=314)

Phân nhóm	Tần số	Tỷ lệ (%)
M-TDF(+)	106	33,8
M-TDF(-)	56	17,8
M-NTDF	152	48,4

Đặc điểm dân số xã hội của bà mẹ có con tái khám

Như trình bày tại Bảng 3.7, độ tuổi trung bình của các bà mẹ ở nhóm có con tái khám là 29,3 tuổi (lớn nhất là 43 tuổi, nhỏ nhất là 18 tuổi), trong đó thai phụ <30 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều hơn (55,4%). Gần ¾ thai phụ có trình độ học vấn THPT trở lên và tỷ lệ làm văn phòng cao hơn (40,5%)

Ở nhóm M-TDF(+), số tuổi trung bình là 28,1 tuổi, trong đó những bà mẹ có tuổi <30 (65,1%) cao gần gấp 2 lần so với những bà mẹ có tuổi ≥30 (34,9%). 76,4% các bà mẹ có học vấn THPT trở lên với số người làm nội trợ ít nhất chỉ chiếm 17,0%. 52,8% bà mẹ sinh con rạ.

Bảng 3.6 Đặc điểm dân số xã hội của bà mẹ có con tái khám (n = 314)

Đặc điểm		Tất cả n = 314		M-NTDF n = 152		M-TDF(+) n = 106		M-TDF(-) n = 56		Giá trị p
		Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Tuổi ± SD		29,3 ± 5		30,6 ± 4,9		28,1 ± 4,8		28 ± 4,9		
Nhóm tuổi	< 30	174	55,4	70	46,1	69	65,1	35	62,5	0,743
	≥ 30	140	44,6	82	53,9	37	34,9	21	37,5	
Học vấn	Dưới THPT	81	25,8	40	26,3	25	23,6	16	28,6	0,488
	THPT trở lên	233	74,2	112	73,7	81	76,4	40	71,4	
	Nội trợ	89	28,3	41	27,0	18	17,0	30	53,6	
Nghề nghiệp	Văn phòng	127	40,5	66	43,4	44	41,5	17	30,4	<0,001
	Khác	98	31,2	45	29,6	44	41,5	9	16,0	
Lần sinh	Con so	114	36,3	44	28,9	56	47,2	14	25,0	0,001
	Con rạ	200	63,7	108	71,1	50	52,8	42	75,0	

chi² test: kiểm định sự khác biệt giữa 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-) về đặc điểm dân số xã hội của bà mẹ có con tái khám

THPT: trung học phổ thông

Trong nhóm M-TDF(-): tuổi trung bình của bà mẹ là 28 với tỉ lệ tuổi <30 là 62,5%. Gần 3/4 bà mẹ có trình độ học vấn THPT trở lên (chiếm 71,4%) nhưng có nghề nghiệp là nội trợ chiếm tỉ lệ cao hơn 53,6%) và 3/4 (75%) thai phụ sinh con rạ.

Nhóm M-NTDF, tuổi trung bình là 30,6 nhưng nhóm trên 30 tuổi chiếm tỉ lệ cao hơn (53,9%). Tỉ lệ thai phụ có trình độ học vấn từ THPT trở lên chiếm 73,7% nhưng tỉ lệ người làm nội trợ cũng thấp nhất 27,9%. Số người sinh con rạ chiếm ưu thế: 71,1%.

Sự khác biệt về nhóm tuổi và trình độ học vấn ở 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-) không có ý nghĩa thống kê (p >0,05). Sự khác biệt về nghề nghiệp và lần

mang thai của các thai phụ ở 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$): nhóm thai phụ không được điều trị TDF có tỉ lệ làm nội trợ và tỉ lệ sinh con ra cao hơn nhóm được điều trị TDF.

Bảng 3.7. Đặc điểm dấu ấn HBV ở bà mẹ con có tái khám (n = 314)

Đặc điểm	M-TDF(+) n=106		M-TDF(-) n=56		M-NTDF n=152		Tất cả thai phụ n=314		
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
HBeAg (n=213)	Âm tính	1	1,3	5	12,2	85	91,4	91	42,7
	Dương tính	78	98,7	36	87,8	8	8,6	122	57,3
Mức qHBsAg (IU/mL)	$\leq 10^4$	16	15,1	17	30,4	143	94,1	176	56,1
	$> 10^4$	90	84,9	39	69,6	9	5,9	138	43,9
Mức HBV DNA (IU/mL)	≤ 200.000	0	0	0	0	152	100	152	48,4
	> 200.000	106	100,0	56	100,0	0	0	162	51,6
Trung vị \log_{10}qHBsAg (IQR)	4,3 (4,3-4,6)		4,2 (3,7-4,6)		2,8 (2,4-3,4)		3,6 (2,9-4,5)		
Trung vị \log_{10}HBV DNA (IQR)	n=57 7,5 (7,3-8,1)		n=41 7,4 (7,0-8,0)		n=95 2,7 (1,8-3,4)		n=193 5,1 (2,5-7,9)		

IQR = Khoảng tứ phân vị.

Có 213 thai phụ có thu thập được kết quả HBeAg với tỉ lệ thai phụ có HBeAg âm tính ít hơn HBeAg dương tính (tương ứng 42,7 và 57,3%). Có 56,1% thai phụ có mức qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL và 48,4% thai phụ có mức HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL.

Nhóm M-TDF(+): có HBeAg(+) chiếm đa số lên đến 98,7%, mức qHBsAg $> 10^4$ IU/mL cũng chiếm tỉ lệ cao hơn lên đến 84,9%.

Tương tự ở nhóm thai phụ M-TDF(-): HBeAg dương tính và mức qHBsAg $> 10^4$ IU/mL cũng chiếm tỉ lệ cao (tương ứng là 87,8% và 69,6%).

Ở nhóm thai phụ M-NTDF: tỉ lệ HBeAg âm tính và qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL chiếm ưu thế (tương ứng 91,4% và 94,1%).

3.1.5. Sự khác biệt giữa nhóm bà mẹ có con không tái khám với nhóm bà mẹ có con tái khám

Do chỉ có 314 bà mẹ có con tái khám trong số 661 bà mẹ tham gia ban đầu, tỉ lệ mẹ có trẻ tái khám trong mỗi nhóm M-TDF(+), M-TDF(-), M-NTDF tương ứng là 106/174 (60,9%), 56/75 (74,7%) và 152/412 (36,9%). Để đảm bảo đặc điểm của nhóm trẻ tái khám có thể phản ánh đặc điểm của nhóm trẻ nếu bà mẹ tham gia đầy đủ, chúng tôi kiểm định sự khác biệt về các đặc điểm giữa 2 nhóm: nhóm bà mẹ con không tái khám và nhóm bà mẹ con có tái khám.

Bảng 3.8 Sự khác biệt về việc tái khám ở các nhóm bà mẹ (n = 661)

Nhóm	Nhóm mẹ có con không tái khám	Nhóm mẹ có con tái khám	Giá trị p
	(n=347)	(n=314)	
	Tần số (%)	Tần số (%)	
M-NTDF	260 (63,1)	152 (36,9)	<0,001
M-TDF(+)	68 (39,1)	106 (60,9)	
M-TDF(-)	19 (25,3)	56 (74,6)	

chi² test

Chúng tôi thấy sự khác biệt về việc tái khám giữa các nhóm bà mẹ có ý nghĩa thống kê (p <0,001): Các bà mẹ có tải lượng vi rút cao có con tái khám nhiều hơn bà mẹ tải lượng vi rút thấp.

Bảng 3.9 Khác biệt về đặc điểm của 2 nhóm: bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám (n = 661)

Đặc điểm	Nhóm bà mẹ có con không tái khám (n=347)	Nhóm bà mẹ có con tái khám (n=314)	Giá trị p
	Tần số (%)	Tần số (%)	
Tuổi ± SD	29,1 ±5,0	29,3 ±5,0	0,6688(†)
Học vấn	Dưới THPT	91 (52,9)	0,900(*)
	THPT trở lên	256 (52,4)	
Nghề nghiệp	Nội trợ	87 (49,4)	0,633(*)
	Văn phòng	148 (53,8)	
	Khác	112 (53,3)	
Lần sinh	Con rạ	229 (53,4)	0,536(*)
	Con so	118 (50,9)	

(*): *chi²test*

(†): *t-test*

THPT: trung học phổ thông

Sự khác biệt về tuổi trung bình, học vấn, nghề nghiệp, lần sinh của 2 nhóm: bà mẹ con không tái khám và nhóm bà mẹ con có tái khám không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.10 Khác biệt về đặc điểm của nhóm M-TDF(+): bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám (n = 174)

Đặc điểm	Nhóm bà mẹ có con không tái khám (n=68)	Nhóm bà mẹ có con tái khám (n=106)	Giá trị p	
	Tần số (%)	Tần số (%)		
Tuổi ± SD	27,5 ±4,6	29,3 ±4,8	0,4373(†)	
Học vấn	Dưới THPT	18 (41,9)	0,667(*)	
	THPT trở lên	50 (38,2)		81 (61,8)
Nghề nghiệp	Nội trợ	14 (43,8)	0,817(*)	
	Văn phòng	26 (37,1)		44 (62,9)
	Khác	28 (38,9)		44 (61,1)
Lần sinh	Con rạ	34(40,5)	0,715(*)	
	Con so	34(37,8)		56 (62,2)

(*): *chi²test*

(†): *t test*

THPT: *trung học phổ thông*

Sự khác biệt về tuổi trung bình, học vấn, nghề nghiệp, lần sinh của 2 nhóm: bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám trên nhóm M-TDF(+) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.11 Khác biệt về đặc điểm của nhóm M-TDF(-): bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám (n = 75)

Đặc điểm	Nhóm bà mẹ có con không tái khám (n=19)	Nhóm bà mẹ có con tái khám (n=56)	Giá trị p	
	Tần số (%)	Tần số (%)		
Tuổi ± SD	27,5 ±4,5	28 ±4,9	0,7121(†)	
Học vấn	Dưới THPT	9 (36,0)	0,133(*)	
	THPT trở lên	10 (20,0)		40 (80,0)
Nghề nghiệp	Nội trợ	7 (18,9)	0,370(*)	
	Văn phòng	9 (50,0)		9 (50,0)
	Khác	3(5,1)		56 (94,9)
Lần sinh	Con rạ	17(28,8)	0,330(‡)	
	Con so	2(12,5)		14(87,5)

(*): *chi²test*

(†): *t test*

(‡): *Fisher's exact test*

THPT: *trung học phổ thông*

Sự khác biệt về tuổi trung bình, học vấn, nghề nghiệp, lần sinh của 2 nhóm: bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám trên nhóm M-TDF(-) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.12 Khác biệt về đặc điểm của nhóm M-NTDF: bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám (n = 412)

Đặc điểm	Nhóm bà mẹ có con không tái khám (n=260)	Nhóm bà mẹ có con tái khám (n=152)	Giá trị p
	Tần số (%)	Tần số (%)	
Tuổi ± SD	29,6 ±5,0	30 ±4,9	0,0646(†)
Học vấn	Dưới THPT	64 (61,5)	0,147(*)
	THPT trở lên	196(63,6)	
Nghề nghiệp	Nội trợ	66 (61,7)	0,919(*)
	Văn phòng	113 (63,1)	
	Khác	81(64,3)	
Lần sinh	Con rạ	178(62,2)	0,3033(*)
	Con so	82(65,1)	

(*): *chi² test*

(†): *t test*

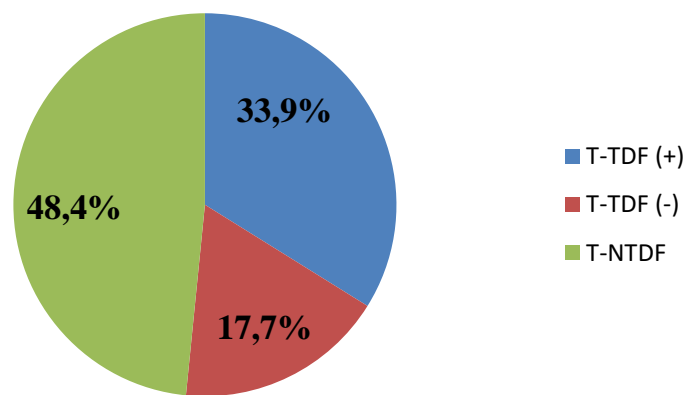
THPT: trung học phổ thông

Sự khác biệt về tuổi trung bình, học vấn, nghề nghiệp, lần sinh của 2 nhóm: bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám trên nhóm M-NTDF không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.6. Đặc điểm của trẻ sinh ra từ bà mẹ nhiễm HBV

314 bà mẹ có trẻ có kết quả xét nghiệm HBsAg và anti-HBs nhằm xác định tình trạng lây truyền HBV từ mẹ sang con, trong đó có 2 bà mẹ sinh đôi: một người thuộc nhóm mẹ M-TDF(+), một người thuộc nhóm M-NTDF (10 bà mẹ do thay đổi nơi cư trú, ở xa không đưa trẻ đến tái khám nhưng bà mẹ đã tự cho trẻ xét nghiệm ở cơ sở y tế khác và gửi kết quả xét nghiệm cũng như cung cấp thông tin cho nghiên cứu viên: 4 trẻ có đủ 2 xét nghiệm HBsAg và anti-HBs, 6 trẻ chỉ có xét nghiệm

HBsAg mà không có xét nghiệm anti-HBs). Như vậy, có 316 trẻ được đưa vào phân tích. Số trẻ tương ứng trong nhóm trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có HBV DNA $>10^6$ copies/mL, có điều trị dự phòng TDF (T-TDF(+)), nhóm trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có HBV DNA $>10^6$ copies/mL, không điều trị dự phòng TDF (T-TDF(-)) và nhóm trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL, không cần điều trị dự phòng TDF (T-NTDF) tương ứng là 107 trẻ, 56 trẻ và 153 trẻ.



Hình 3.2 Tỷ lệ nhóm trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV (n=316)

3.1.6.1 Đặc điểm khi sinh và tình trạng bú mẹ của trẻ

Có 64,7% trẻ được sinh thường với hầu hết trẻ được bú mẹ chiếm tỉ lệ 94,2% và tỉ lệ trẻ sinh đủ tháng lên đến 96,1%. Trong số trẻ thuộc nhóm T-TDF(+), có 54,8% trẻ được sinh thường, 89,2% trẻ được bú mẹ và 96,2% trẻ được sinh đủ tháng. Ở nhóm trẻ nhóm T-TDF(-), 76,8% trẻ sinh thường trong đó 96,4% trẻ được bú mẹ, 94,6% trẻ sinh đủ tháng. Nhóm T-NTDF: hơn 2/3 (67,4%) trẻ sinh thường với 97,0% trẻ được bú mẹ cũng như tỉ lệ sinh non là 3,5%.

Có sự khác biệt có ý nghĩa về kiểu sinh giữa 2 nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) ($p < 0,05$). Sự khác biệt giữa tình trạng bú mẹ và tỉ lệ sinh non giữa 2 nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.13 Đặc điểm khi sinh và tình trạng bú mẹ của trẻ (n=316)

Đặc điểm		Tất cả trẻ		T-NTDF		T-TDF(+)		T-TDF(-)		Giá trị p
		Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Kiểu sinh n=295	Sinh hỗ trợ/sinh mổ	104	35,3	44	32,6	47	45,2	13	23,2	0,006 (*)
	Sinh thường	191	64,7	91	67,4	57	54,8	43	76,8	
Bú mẹ n=292	Không	17	5,8	4	3,0	11	10,8	2	3,6	0,115 (*)
	Có	275	94,2	130	97,0	91	89,2	54	96,4	
Sinh non n=305	Không	293	96,1	138	96,5	102	96,2	53	94,6	0,799 (†)
	Có	12	3,9	5	3,5	4	3,8	3	5,4	

(*) χ^2 test: kiểm định sự khác biệt về kiểu sinh, bú mẹ giữa 2 nhóm T-TDF(-) và T-TDF(-)

(†) Fisher's exact test: kiểm định sự khác biệt về sinh non giữa 2 nhóm T-TDF(-) và T-TDF(-)

3.1.6.2 Tình trạng tiêm ngừa của trẻ

Hầu hết trẻ được tiêm vắc xin VGB sơ sinh đạt 99,1% và tỉ lệ trẻ tiêm trong 24 giờ sau sinh đạt tỉ lệ 99,4%. Tỉ lệ trẻ được tiêm HBIG và tiêm trong vòng 24 giờ đạt tương ứng 98,0% và 96,5%. Tỉ lệ tiêm vắc xin viêm gan B mũi 1, 2, 3 tương ứng là 99,4%, 99,1% và 98,4%.

Nhóm T-TDF (+): tỉ lệ trẻ tiêm vắc xin VGB sơ sinh và thời gian tiêm vắc xin ≤ 24 giờ sau sinh tỉ lệ tương tự nhau là 99,1%. Tỉ lệ trẻ được tiêm HBIG và tiêm HBIG trong vòng 24 giờ đạt 100% và 97,1%. Tỉ lệ tiêm vắc xin viêm gan B mũi 1, 2, 3 tương ứng là 99,1%, 98,1% và 98,1%.

Nhóm T-TDF(-): tỉ lệ trẻ tiêm vắc xin VGB sơ sinh và thời gian tiêm vắc xin ≤ 24 giờ sau sinh tỉ lệ tương tự nhau là 99,1%. Tỉ lệ trẻ được tiêm HBIG và tiêm HBIG trong vòng 24 giờ đạt 100% và 97,1%. Tỉ lệ tiêm vắc xin VGB mũi 1, 2, 3 đạt 100%.

Bảng 3.14 Tình trạng tiêm ngừa vắc xin VGB và HBIG của trẻ (n=316)

Đặc điểm		T-TDF(+)		T-TDF(-)		T-NTDF		Tất cả trẻ		Giá trị p
		Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
VGBM0 n=315	Có	106	99,1	54	96,4	152	100	312	99,1	0,272
	Không	1	0,9	2	3,6	0	0	3	0,9	
VGBM0 n=312	Thời điểm ≤24 giờ	105	99,1	53	98,2	150	98,0	308	99,4	1,000
	>24 giờ	1	0,9	1	1,8	0	0	2	0,6	
HBIG n=295	Có	104	100	55	98,2	130	96,3	289	98,0	0,350
	Không	0	0	1	1,8	5	3,7	6	2,0	
Thời điểm HBIG n=289	≤24 giờ	101	97,1	53	96,4	125	96,2	279	96,5	1,000
	>24 giờ	3	2,9	2	3,6	5	3,8	10	3,5	
VGBM1 n=316	Có	106	99,1	56	100	152	99,4	314	99,4	1,000
	Không	1	0,9	0	0	1	0,6	2	0,6	
VGBM2 n=316	Có	105	98,1	56	100	152	99,4	313	99,1	0,546
	Không	2	1,9	0	0	1	0,6	3	0,9	
VGBM3 n=313	Có	103	98,1	55	100	150	98,0	308	98,4	0,797
	Không	2	1,9	0	0	3	2,0	5	1,6	
HBIG. M0.M1. M2.M3 n=291	Có	99	97,1	52	94,5	127	94,8	278	95,5	0,546
	Không	3	2,9	3	5,5	7	5,2	13	4,5	

Fisher's exact test: kiểm định sự khác biệt đặc điểm tiêm ngừa giữa 2 nhóm T-TDF(-) và T-TDF(-)

Nhóm T-NTDF: tỉ lệ trẻ có tiêm vắc xin VGB sơ sinh và thời gian tiêm vắc xin >24 giờ sau sinh đạt 100% và 98,0%. Tỉ lệ trẻ được tiêm HBIG và tiêm HBIG trong vòng 24 giờ đạt 96,3% và 96,2%. Tỉ lệ tiêm vắc xin viêm gan B mũi 1, 2, 3 tương ứng là 99,4%, 99,4% và 98,0%.

Khảo sát trên 291 trẻ có thông tin đầy đủ về các mũi tiêm HBIG, vắc xin mũi sơ sinh, mũi 1, mũi 2, mũi 3, nghiên cứu ghi nhận có 278 (95,5%) trẻ tiêm đủ mũi, trong đó tỉ lệ tiêm đủ ở nhóm mẹ có điều trị TDF cao nhất (97,1%).

Sự khác biệt về tỉ lệ tiêm vắc xin viêm gan B mũi sơ sinh, thời gian tiêm, tỉ lệ tiêm HBIG, thời gian tiêm HBIG, tỉ lệ tiêm vắc xin mũi 1,2,3 và tỉ lệ tiêm đủ HBIG và mũi vắc xin giữa 2 nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV

Bảng 3.15 Tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV (n=316)

Nhóm trẻ	Số trẻ	Nhiễm HBV	Tỉ lệ (%)	KTC 95%	Giá trị p
Tất cả trẻ	316	7	2,2	1,1 - 4,6	
T-TDF(+)	107	3	2,8	0,9 – 8,5	
T-TDF(-)	56	3	5,4	1,7- 15,8	0,414
T-NTDF	153	1	0,7	0,1 - 4,6	

Fisher's exact test: kiểm định sự khác biệt tỉ lệ nhiễm HBV giữa 2 nhóm T-TDF(-) và T-TDF(+)

Trong số 316 trẻ có 7 trẻ có HBsAg(+), tức trẻ lây nhiễm HBV từ mẹ, chiếm tỉ lệ 2,2% (KTC 95%: 1,1% - 4,6%).

Trong 107 trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có điều trị với TDF có 3 trẻ (chiếm tỉ lệ 2,8% (KTC 95%: 0,9% - 8,5%)) bị lây nhiễm HBV từ mẹ. Trong 56 trẻ là con của các bà mẹ có tải lượng vi rút $>10^6$ copies/mL không điều trị dự phòng TDF, có 3 trẻ lây nhiễm HBV từ mẹ chiếm tỉ lệ 5,4% (KTC 95%: 1,7% - 15,8%). Sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm HBV ở 2 nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ có tải lượng vi rút < 10⁶ copies/mL không cần điều trị dự phòng TDF trong thai kỳ là 0,7% (KTC 95%: 0,1% - 4,6%).

3.3. Liên quan giữa việc có hay không điều trị dự phòng TDF của mẹ với tình trạng nhiễm HBV của trẻ.

Bảng 3.16. Liên quan đơn biến giữa TDF và các yếu tố của mẹ đến lây truyền HBV từ mẹ sang con (n=163)

	Biến đánh giá	Nhiễm HBV		OR (KTC 95%)	Giá trị p
		Không	Có		
		Tần số(%)	Tần số(%)		
Điều trị TDF (n=163)	M-TDF(-)	53 (94,6)	3 (5,4)	0,5(0,1-2,6)	0,419
	M-TDF(+)	104 (97,2)	3 (2,8)		
Tuổi mẹ (n=163)	<30	101 (97,1)	3 (2,9)	1,8(0,4-9,2)	0,479
	≥30	56 (94,9)	3 (5,1)		
Học vấn mẹ (n=163)	Dưới THPT	39 (95,1)	2 (4,9)	0,7(0,1-3,7)	1,000
	THPT trở lên	118 (96,7)	4 (3,3)		
Nghề nghiệp mẹ (n=163)	Nội trợ	46 (93,9)	3 (6,1)	0,5(0,1-3,2)	0,483
	Văn phòng	59(96,7)	2 (3,3)		
	Khác	52 (98,1)	1 (1,9)		
Lần sinh (n=163)	Con rạ	87 (94,6)	5 (5,4)	0,2(0,1-2,2)	0,209
	Con so	70 (98,6)	1(1,4)		
Kiểu sinh (n=160)	Sinh mổ/hỗ trợ	58 (96,7)	2 (3,3)	1,2(0,2-6,8)	0,830
	Sinh thường	96 (96,0)	4 (4,0)		
VGBM0 (n=163)	Không	2 (66,7)	1 (33,3)	0,1 (0,0-0,8)	0,036
	Có	155 (96,9)	5 (3,1)		

Fisher's exact test

THPT: Trung học phổ thông

Nguy cơ truyền HBV từ mẹ sang con ở mẹ có tải lượng vi rút cao được điều trị TDF bằng ½ lần so với mẹ không điều trị TDF, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở trẻ được tiêm vắc xin viêm gan B mũi sơ sinh bằng 1/10 nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở trẻ không tiêm mũi vắc xin viêm gan B mũi sơ sinh, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,036$).

Nguy cơ truyền HBV từ mẹ sang con do các yếu tố khác của mẹ như nhóm tuổi mẹ, học vấn mẹ, nghề nghiệp, lần mang thai, kiểu sinh có khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.17 Liên quan đa biến yếu tố của mẹ đến lây truyền HBV từ mẹ sang con (n=163)

Yếu tố		RR	KTC 95%	Giá trị p
Điều trị TDF	M-TDF(-)	1		
	M-TDF(+)	0,6	0,1 – 2,9	0,554
Vắc xin VGB sơ sinh	Không	1		
	Có	0,1	0,0 - 0,6	0,012

Poisson, robust variance

Sau khi kiểm soát các yếu tố bằng mô hình đa biến: chúng tôi kết luận nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở trẻ sinh ra từ mẹ có tải lượng vi rút cao được điều trị TDF bằng 3/5 nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở trẻ sinh ra từ mẹ có tải lượng vi rút cao không được điều trị TDF, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$); nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở trẻ được tiêm mũi vắc xin viêm gan B sơ sinh bằng 1/10 nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở trẻ không được tiêm mũi vắc xin viêm gan B sơ sinh, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,012$).

3.4. Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV

Tổng số trẻ có đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng là 280, chiếm 90,3% (KTC 95%: 86,5% - 93,2%). Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng ở trẻ sinh ra từ mẹ

được điều trị TDF là 91,3% (KTC 95%: 83,9% - 95,4%). Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng ở trẻ sinh ra từ mẹ không được điều trị TDF là 88,9% (KTC 95%: 76,9% - 95,1%). Sự khác biệt về tỷ lệ có đáp ứng miễn dịch ở 2 nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Có 138 trẻ là con của các bà mẹ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL có đáp ứng miễn dịch chiếm 90,2% (KTC 95%: 84,3%-94,0%).

Trong nghiên cứu có 12 trẻ sinh non (chiếm 3,8%), hầu hết trẻ có đáp ứng kháng thể sau tiêm chủng, chiếm 90,9% (KTC 95%: 46,3%-99,1%), có 1 trẻ không có rõ đáp ứng kháng thể do không làm xét nghiệm.

Bảng 3.18. Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV (n=310)

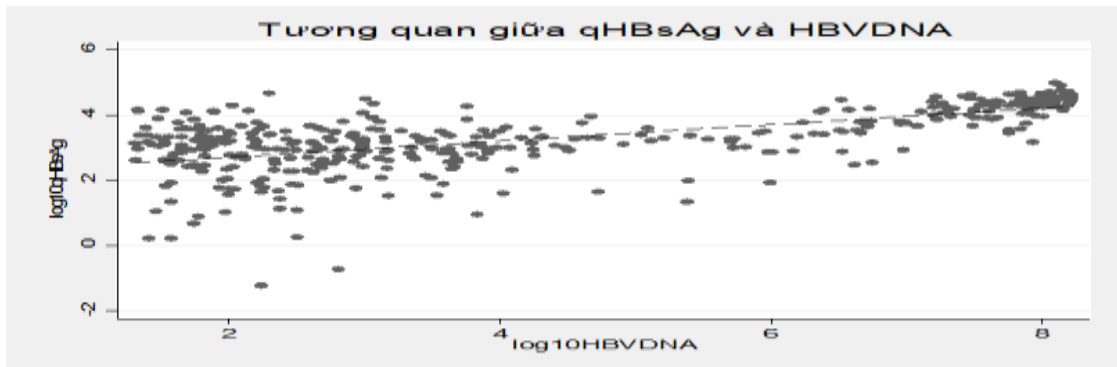
Nhóm trẻ	Số trẻ	Số trẻ có đáp ứng miễn dịch	Tỷ lệ (%)	KTC 95%	Giá trị p
Tất cả trẻ	310	280	90,3	86,5 - 93,2	
T-TDF(+)	103	94	91,3	83,9 - 95,4	0,776
T-TDF(-)	54	48	88,9	76,9 - 95,1	
T-NTDF	153	138	90,2	84,3 - 94,0	
Trẻ sinh non	11	10	90,9	46,3 - 99,1	

Fisher's exact test: kiểm định sự khác biệt đáp ứng miễn dịch giữa 2 nhóm T-TDF(-) và T-TDF(-)

3.5. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA

3.5.1. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA của thai phụ

Để xác định mối tương quan giữa giữa nồng độ HBsAg và tải lượng vi rút của thai phụ, chúng tôi lựa chọn những thai phụ có mức tải lượng vi rút trong ngưỡng phát hiện (20 – 170.000.000 IU/mL) để phân tích. Có 416 thai phụ có kết quả phù hợp.



Hình 3.3 Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA của thai phụ (n=416)

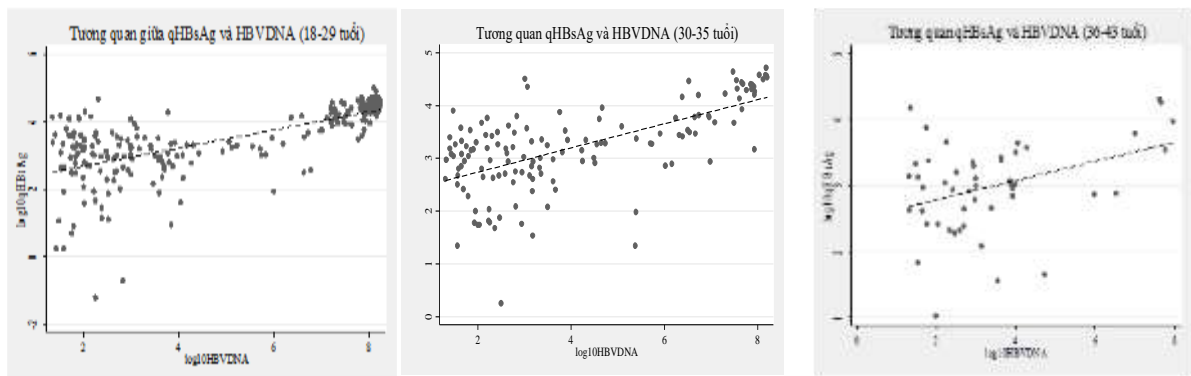
Có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa nồng độ HBsAg của thai phụ và tải lượng vi rút ($r = 0,65$; $p < 0,001$; $n = 416$).

3.5.2. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA theo nhóm tuổi

18-29 tuổi

30-35 tuổi

36-43 tuổi



$n = 224$, $r = 0,67$

$n = 143$, $r = 0,63$

$n = 49$, $r = 0,39$

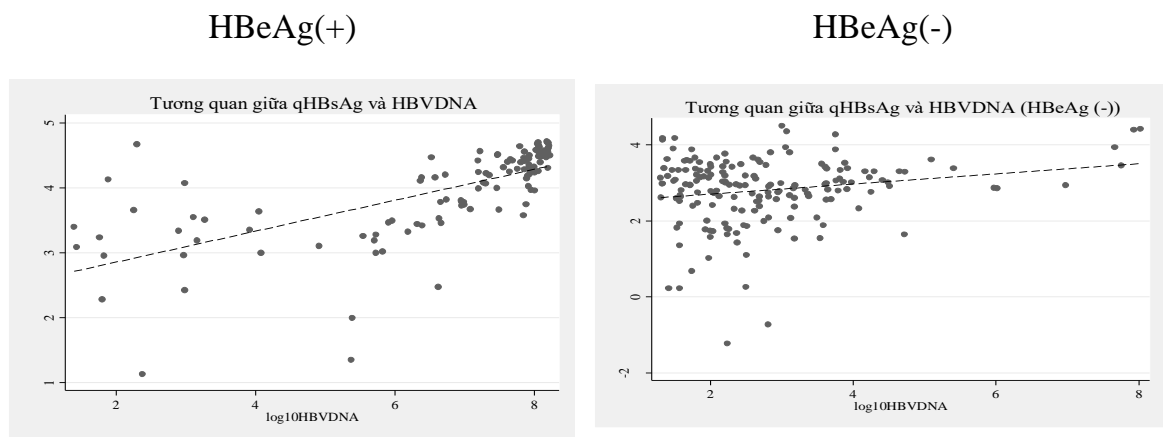
Hình 3.4 Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA theo nhóm tuổi

Khi phân tích mối tương quan giữa nồng độ qHBsAg và tải lượng vi rút theo các nhóm tuổi 18-29 tuổi, nhóm 30-35 tuổi và nhóm 36-43 tuổi, chúng tôi thấy có mối tương quan chặt chẽ ở nhóm 18-29 tuổi và nhóm 30-35 tuổi ($r = 0,67$, $p < 0,001$, $n = 224$; $r = 0,63$, $p < 0,001$, $n = 143$ tương ứng), tương quan vừa phải ở nhóm phụ nữ 36-43 tuổi ($r = 0,39$; $p = 0,006$, $n = 49$)

3.5.3. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA theo tình trạng HBeAg

Nghiên cứu không trực tiếp làm xét nghiệm HBeAg cho các thai phụ, chúng tôi thu thập xét nghiệm HBeAg có sẵn của thai phụ đã làm ở những cơ sở khác và mang theo khi khám thai.

Có 289 thai phụ có kết quả HBeAg có qHBsAg và HBV DNA trong ngưỡng phát hiện được đưa vào phân tích: trong đó có 112 thai phụ có HBeAg(+), 177 thai phụ có HBeAg(-).



$n=117, r = 0,67$

$n= 172, r = 0,19$

Hình 3.5 Tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA theo tình trạng HBeAg

Có mối tương quan chặt chẽ giữa qHBsAg và HBV DNA ở nhóm HBeAg dương tính ($r = 0,67$; $p < 0,001$, $n = 117$) nhưng mối tương quan yếu ở nhóm HBeAg âm tính ($r = 0,19$; $p = 0,01$, $n = 172$).

3.6. Liên quan giữa HBeAg, mức qHBsAg với mức HBV DNA của thai phụ

Bảng 3.19 Độ nhạy và độ đặc hiệu của HBeAg và qHBsAg so với mức HBV DNA (n=466)

		HBV DNA (copies/mL)		Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
		>10 ⁶	≤10 ⁶		
qHBsAg (IU/mL)	>10 ⁴	143	13	79	95,4
	≤10 ⁴	38	272		
HBeAg	Dương tính	172	29	95	89,8
	Âm tính	9	256		
Tổng cộng		181	285		

Độ nhạy và độ đặc hiệu của qHBsAg tương ứng là 79% (143/181) và 95,4% (272/285); độ nhạy và độ đặc hiệu của HBeAg tương ứng là 95% (172/181) và 89,8% (256/285).

Bảng 3.20 Các yếu tố liên quan đến mức HBV DNA của thai phụ

Đặc điểm		HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL	HBV DNA $> 10^6$ copies/mL	Giá trị p
Mức qHBsAg (IU/mL) (n=661)	$\leq 10^4$	390	55	<0,001
	$> 10^4$	22	194	
HBeAg (n=466)	Âm tính	256	9	<0,001
	Dương tính	29	172	
Tuổi mẹ (n=661)	18-29	197	161	<0,001
	30-43	215	88	
Học vấn (n=661)	THPT trở xuống	104	68	0,557
	THPT trở lên	308	181	
Nghề nghiệp (n=661)	Nội trợ	107	69	0,460
	Văn phòng	179	96	
	Khác	126	84	
Lần sinh (n=661)	Con rạ	286	143	0,002
	Con so	126	249	

chi²

Khi phân tích đơn biến bằng kiểm định chi bình phương, yếu tố mức qHBsAg, tình trạng HBeAg, tuổi mẹ, lần sinh liên quan có ý nghĩa với mức HBV DNA ($p < 0,05$). Sự khác biệt về học vấn và nghề nghiệp của mẹ với mức HBV DNA liên quan không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.21 Liên quan đa biến các yếu tố của mẹ đến mức HBV DNA (n=466)

Biến đánh giá		aOR	KTC 95%	Giá trị p
Mức qHBsAg (IU/mL)	≤10⁴	1		< 0,001
	>10⁴	29,5	11,7 - 74,1	
HBeAg	Âm tính	1		<0,001
	Dương tính	79,7	32,4 - 196,4	
Tuổi mẹ	18-29	1		0,074
	30-43	2,2	0,9 - 5,3	
Lần sinh	Con rạ	1		0,284
	Con so	1,5	0,7 - 3,5	

logistic

Khi phân tích logistic đa biến, yếu tố mức qHBsAg, tình trạng HBeAg liên quan có ý nghĩa với mức HBV DNA ($p < 0,001$). Phụ nữ mang thai khi có qHBsAg $>10^4$ IU/mL khả năng mức HBV DNA $>10^6$ copies/mL cao hơn 29,5 lần so với người có qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL (aOR=29,5, KTC 95%: 11,7 - 74,1, $p < 0,001$). Phụ nữ mang thai có HBeAg dương tính thì khả năng mức HBV DNA $>10^6$ copies/mL cao hơn 79,7 lần so với phụ nữ mang thai có HBeAg âm tính (aOR=79,7, KTC 95%: 32,4-196,4 $p < 0,001$). Chúng tôi thấy sự khác biệt về tuổi mẹ, lần sinh liên quan không có ý nghĩa với mức HBV DNA.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Nhiễm HBV mạn gây biến chứng xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan. Dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con bằng cách tiêm vắc xin viêm gan B ngay sau sinh cho trẻ. Ngoài ra, mẹ có tải lượng vi rút cao cần điều trị kháng vi rút trong 3 tháng cuối thai kỳ. Bộ Y tế Việt Nam đã có hướng dẫn sử dụng kháng vi rút cho phụ nữ mang thai có tải lượng vi rút cao bằng việc ban hành quyết định 5448/QĐ-BYT[3] ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh VGVR B và triển khai thực hiện nhưng chưa có nghiên cứu đánh giá. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định tỉ lệ thai phụ cần điều trị dự phòng TDF và tỉ lệ thai phụ không được điều trị dự phòng TDF; xác định tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV; khảo sát mối liên quan giữa việc có hay không điều trị dự phòng TDF với tình trạng nhiễm HBV của trẻ; xác định tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV; xác định tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA, liên quan giữa tình trạng HBeAg, mức qHBsAg với mức HBV DNA của thai phụ.

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm dân số xã hội của thai phụ nhiễm HBV tham gia nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thai phụ nhiễm HBV có độ tuổi <30 chiếm đa số, tuổi trên 30 tuổi chiếm tỉ lệ thấp hơn là phù hợp với tuổi sinh đẻ lý tưởng của phụ nữ và cũng tương tự như độ tuổi của thai phụ nhiễm HBV được công bố trong một số nghiên cứu gần đây là $27,6 \pm 4,2$ [29] và $30 \pm 5,3$ (18- 42 tuổi) [17]. Về trình độ học vấn, trên 70% thai phụ có trình độ từ trung học phổ thông trở lên, cao hơn điều tra của UNICEF năm 2020-2021 [31] là 54,6% phụ nữ Việt Nam có trình độ từ trung học phổ thông trở lên. Trình độ học vấn cao của thai phụ giúp việc phổ biến, triển khai, thực thi các chính sách sức khỏe trên nhóm này thuận lợi hơn. Nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt về độ tuổi cũng như trình độ học vấn giữa các nhóm thai phụ. Về nghề nghiệp: nhóm thai phụ không được điều trị TDF có tỉ lệ làm nội trợ cao hơn nhóm được điều trị TDF. Khi người phụ nữ làm nội trợ có thể

việc tiếp cận những thông tin khoa học và có kinh tế kém hơn các nhóm nghề nghiệp khác dẫn đến họ có thể bị lỡ thông tin dẫn đến không điều trị. Rất tiếc nghiên cứu này không thiết kế để tìm hiểu lý do thai phụ đã không điều trị dự phòng TDF.

Về lần mang thai: nhóm thai phụ không được điều trị TDF có tỉ lệ sinh con ra cao hơn nhóm được điều trị TDF. Đây cũng là vấn đề cần được lưu ý vì lần mang thai trước có thể những phụ nữ này chưa được tiếp cận với thông tin cần dự phòng TDF nếu HBV DNA cao.

4.1.2. Tỉ lệ thai phụ cần và được điều trị dự phòng TDF

BVBNĐ thu tuyến thai phụ lúc 25 ± 2 tuần là thai phụ có khám thai và còn cơ hội điều trị dự phòng trong thai kỳ, những thai phụ có nồng độ HBV DNA >200.000 IU/mL là những người cần điều trị dự phòng TDF. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ thai phụ cần điều trị là 53,7% (KTC 95%: 48,2-59,1) (đây cũng chính là tỉ lệ thai phụ được điều trị dự phòng TDF trong nghiên cứu, do các bác sỹ tại BVBNĐ có kinh nghiệm tư vấn nên không có thai phụ từ chối điều trị, 100% bệnh nhân tham gia điều trị). Con số này cao hơn nghiên cứu các nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu tại Burkina Faso, một quốc gia tại Tây Phi là 19,1% [102], nghiên cứu tại Thái Lan là 26% (KTC 95%: 18,3%-35,6%) [74]. Nghiên cứu tại Trung Quốc công bố năm 2014 ghi nhận tỉ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/ml là 41/140 (29,3%) [91]. Tỷ lệ này cũng cao hơn so với nghiên cứu trong nước của Nguyễn Thị Thùy Linh công bố năm 2021: tỉ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL là 13,1% [17] và nghiên cứu của Lâm Quang Tùng là 22,4% [30]. Chúng tôi cho rằng nguyên nhân do đặc điểm đặc biệt của cơ sở thu tuyến, BVBNĐ là một bệnh viện tuyến đầu chuyên điều trị bệnh viêm gan vi rút nên tỉ lệ những người cần điều trị sẽ tập trung nhiều hơn, nhiều bệnh nhân cần điều trị hoặc các bệnh viện không chuyên khoa chuyển bệnh nhân đến để được điều trị, dẫn đến tỉ lệ trong nghiên cứu này cao.

4.1.3. Tỷ lệ thai phụ không được điều trị dự phòng TDF

Nhóm thai phụ thu tuyển tại BVTD và BVĐKĐT là những thai phụ thu tuyển lúc chuyển dạ và có dấu sinh, sau khi thực hiện xét nghiệm HBV DNA nếu những thai phụ này có HBV DNA >200.000 IU/mL họ cũng không được điều trị TDF (do điều trị TDF cho thai phụ phải bắt đầu ít nhất 1 tháng trước sinh). Những thai phụ này vì lý do nào đó trong thai kì đã không khám thai hoặc có khám thai nhưng không được điều trị dự phòng TDF gọi là bỏ lỡ điều trị dự phòng TDF trong thai kì. Tại 2 bệnh viện này, chúng tôi thu tuyển được 337 thai phụ với tỉ lệ thai phụ bỏ lỡ điều trị là 22,3%. Chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào trong và ngoài nước công bố con số phụ nữ mang thai bỏ lỡ điều trị dự phòng và nguyên nhân không điều trị ở thai phụ có tải lượng vi rút cao.

Từ 2014, Việt Nam đã có hướng dẫn sử dụng kháng vi rút để phòng ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con khi mẹ mang thai có HBV DNA >10⁶ copies/mL [3], TDF được thanh toán miễn phí khi thai phụ có bảo hiểm y tế nhưng vì nhiều lý do những thai phụ này vẫn chưa hoặc không tiếp cận với dự phòng TDF. Đây là những thai phụ thu tuyển tại 2 bệnh viện lớn chưa phản ánh chính xác tỉ lệ không điều trị của thai phụ nhiễm HBV, thực tế con số có thể sẽ cao hơn. Chúng tôi ghi nhận nhóm này có tỉ lệ người làm nội trợ và mang thai con rạ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm được điều trị TDF, về trình độ học vấn ở hai nhóm không có sự khác biệt. Chúng tôi dự đoán những người làm nội trợ việc tiếp cận thông tin y tế kém hơn các nhóm khác. Điều cần quan tâm là nhóm này có tỉ lệ mang thai con rạ cao hơn, vậy những lần mang thai trước họ có đi khám thai hoặc được tư vấn theo dõi tình trạng nhiễm HBV hay các biện pháp dự phòng lây truyền mẹ-con hay không và vì sao họ cũng đã không được điều trị TDF trong lần mang thai sau. Trong nghiên cứu này chúng tôi không khảo sát tình hình kinh tế của các thai phụ và không thu thập thông tin để tìm hiểu lý do vì sao họ đã không được điều trị TDF mặc dù TDF đã được triển khai từ 2014. Trong kế hoạch phòng chống bệnh VGVR giai đoạn 2015-2019 [9], Bộ Y tế cũng chỉ rõ thực trạng phụ nữ mang thai phải tự chi trả cho việc xét nghiệm sàng lọc HBsAg cho nên ảnh hưởng đến việc tiếp cận và độ bao phủ. Thực

tế trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các thai phụ có tải lượng vi rút cao nếu được tư vấn điều trị dự phòng TDF thì không ai từ chối điều trị. Vấn đề đặt ra là chúng ta cần có chính sách để sàng lọc HBsAg ở tất cả thai phụ, để bà mẹ có được thông tin về việc nhiễm HBV của bản thân cũng như khả năng lây truyền sang con của họ. Đây là vấn đề cần lưu ý khi triển khai thực hiện chương trình phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con. Lý do của việc triển khai chưa đầy đủ hướng dẫn phòng ngừa lây truyền HBV có thể đến từ việc tiếp cận thông tin của bà mẹ, việc chi trả cho xét nghiệm, kiến thức, năng lực của nhân viên y tế trong tư vấn cho bà mẹ.

Những dữ liệu thu thập được về tỉ lệ cần và bỏ lỡ điều trị dự phòng TDF của bà mẹ nhiễm HBV đã cung cấp thêm thông tin, dữ liệu để đánh giá thực tế việc triển khai chương trình phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con tại khu vực phía Nam.

4.1.4. Đặc điểm của nhóm bà mẹ có con tái khám

Có 314 bà mẹ có con tái khám trong tổng số 661 bà mẹ tham gia nghiên cứu. Nguyên nhân tỉ lệ tái khám thấp do giai đoạn tái khám trùng vào thời điểm dịch Covid-19 bùng phát, nhiều bà mẹ đã cho trẻ về quê, nhiều bà mẹ sợ lây bệnh cho trẻ nên không đưa trẻ tái khám. Việc trẻ tái khám ít hơn dự kiến dẫn đến cỡ mẫu của nhóm T-TDF(-) nhỏ có thể gây ra sai số chọn lựa. Chúng tôi thực hiện các phép kiểm nhằm so sánh sự khác biệt về các đặc điểm giữa 2 nhóm: nhóm bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám để đảm bảo đặc điểm của nhóm trẻ tái khám có thể phản ánh đặc điểm của nhóm trẻ nếu mẹ tham gia đầy đủ. Khi so sánh các đặc điểm dân số xã hội học của 2 nhóm: bà mẹ có con không tái khám và nhóm bà mẹ có con tái khám, đặc điểm trong từng nhóm M-TDF(+), M-TDF(-), M-NTDF chúng tôi thấy sự khác biệt về tuổi trung bình, học vấn, nghề nghiệp, lần sinh không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Vì vậy, nhóm mẹ có con tái khám vẫn phản ánh các đặc điểm của nhóm tham gia ban đầu.

4.1.5. Đặc điểm của nhóm trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV

4.1.2.1 Một số đặc điểm liên quan tình trạng sinh và bú mẹ của trẻ

Trong 314 bà mẹ có con tái khám có 2 bà mẹ sinh đôi nên tổng số trẻ tham gia nghiên cứu là 316 trẻ. Số trẻ tương ứng trong nhóm T-TDF(+), T-TDF(-) và T-NTDF tương ứng là 107 trẻ, 56 trẻ và 153 trẻ. Tỷ lệ trẻ sinh thường, được bú mẹ, sinh non khá tương đồng ở mỗi nhóm. Tỷ lệ trẻ sinh thường trong nghiên cứu của chúng tôi là 64,7% cao hơn nghiên cứu của Lâm Quang Tùng là 55% [30]. Tỷ lệ trẻ được bú mẹ cũng khá cao lên đến 94,2%, tỷ lệ này tương đương điều tra năm 2020-2021 của UNICEF là 97,6% [31]. Điều này cho thấy công tác tuyên truyền cho trẻ bú mẹ thực hiện khá tốt, nhiều nhân viên y tế cũng như bà mẹ nhận thấy vai trò của sữa mẹ với sức khỏe trẻ, họ không còn lo sợ lây nhiễm HBV từ mẹ sang con nữa.

Tỷ lệ trẻ sinh non trong nghiên cứu khoảng 3,9%, thấp hơn so với tỷ lệ chung trên toàn thế giới khoảng 10% [51]. Vì vậy, qua số liệu này có thể thấy rằng nhiễm HBV ở bà mẹ không là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ sinh non ở trẻ.

4.1.2.2 Tình trạng tiêm chủng vắc xin viêm gan B và HBIG ở trẻ

Nhằm ngăn ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con, WHO đã luôn nhấn mạnh về vai trò của việc tiêm mũi vắc xin viêm gan B sớm sau sinh đồng thời tiêm mũi HBIG [140]. Việc triển khai tiêm mũi vắc xin viêm gan B sơ sinh đã làm giảm rõ rệt tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ dưới 5 tuổi thời kỳ tiền vắc xin so với thời kỳ sau vắc xin [137]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tiêm vắc xin ngừa HBV rất cao đặc biệt là mũi sơ sinh đạt gần 99%; trong đó tỷ lệ trẻ tiêm trong vòng 24 giờ sau sinh đạt 98,7%. So với số liệu của Bộ Y tế, tỷ lệ bao phủ vắc xin viêm gan B cho trẻ sơ sinh trong vòng 24 giờ đầu đã đạt 74% vào năm 2012 nhưng đã giảm xuống còn 56% vào năm 2013 do tâm lý của bố mẹ cũng như cán bộ y tế lo sợ về tai biến của vắc xin mặc dù tai biến xảy ra trong năm 2013 không thực sự liên quan đến vắc xin [4]. Nhóm T-TDF(-), tỷ lệ trẻ không tiêm vắc xin viêm gan B sơ sinh và thời gian tiêm vắc xin >24 giờ sau sinh chiếm tỷ lệ cao hơn so với các nhóm còn lại (cụ thể 3,6% và 1,8%).

Tỉ lệ trẻ tiêm các mũi vắc xin viêm gan B 1, 2, 3 lúc 2, 3, 4 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi đạt tương ứng 99,1%, 99,1%, và 97,8%. Những kết quả này cao hơn mục tiêu của Bộ Y tế và WHO đề ra là >90% trẻ được tiêm chủng mũi 1, 2, 3 vắc xin viêm gan B [5], [139]. Điều này có thể do chúng tôi thu nhận mẫu trong bệnh viện không phải trong cộng đồng và đặc điểm những sản phụ này thường có điều kiện kinh tế và trình độ học vấn tương đối cao hơn trong cộng đồng (nghiên cứu ghi nhận 74,0% thai phụ có trình độ từ trung học phổ thông trở lên), mặt khác do Việt Nam đã triển khai tiêm vắc xin viêm gan B hơn 20 năm nên có thể hiểu biết về bệnh gây ra do HBV của người dân cao hơn trước, vì vậy họ có ý thức tiêm ngừa cao hơn; con số có thể sẽ thấp hơn nếu ta khảo sát trong cộng đồng. Ngoài ra, việc tuân thủ tiêm chủng đầy đủ cho trẻ cũng có thể một phần do nghiên cứu viên đã gọi điện thoại nhắc nhở bà mẹ đưa con đi tiêm chủng. Để nâng cao tỉ lệ này trong cộng đồng cần có chiến lược tuyên truyền để người dân hiểu biết nhiều hơn về bệnh do HBV và lợi ích của dự phòng bằng vắc xin. Bên cạnh đó việc cung cấp vắc xin đầy đủ cũng là yếu tố quan trọng.

Các trẻ trong nghiên cứu hầu hết được tiêm HBIG với tỉ lệ rất cao, hầu hết trẻ ở các nhóm đều được tiêm ngừa đầy đủ và trong vòng 24 giờ đầu sau sinh, tỉ lệ đạt 91,5% mặc dù HBIG không được miễn phí. Riêng nhóm T-NTDF có tỉ lệ được tiêm HBIG sơ sinh (96,3%) thấp hơn một ít so với nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) là 100% và 98,2%. Ở nhóm này thực tế tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con cũng thấp nên có thể bà mẹ cũng cần nhắc sử dụng HBIG.

Tỉ lệ trẻ tiêm đủ các mũi vắc xin theo khuyến cáo cũng đạt rất cao. Tỉ lệ trẻ tiêm đủ 3 mũi vắc xin đạt 97,8% cao hơn so với điều tra của UNICEF năm 2020-2021 là 89,7% [31] và cao hơn so với mục tiêu của Bộ Y tế là >90% [5] do trong nghiên cứu thu tuyển thai phụ tại bệnh viện chứ không phải trong cộng đồng. Bên cạnh đó, việc kết nối, gọi điện thoại nhắc nhở phụ huynh đưa trẻ đi tiêm ngừa hàng tháng cũng giúp tăng tỉ lệ tiêm chủng. Nếu chúng ta có thể triển khai việc nhắc nhở phụ huynh đưa trẻ tiêm ngừa đúng lịch, cũng như giáo dục lợi ích của tiêm vắc xin cũng giúp nâng cao tỉ lệ tiêm chủng trong cộng đồng. Ở cả 3 nhóm trẻ, tỉ lệ trẻ được

tiêm đầy đủ các mũi vắc xin viêm gan B khi trẻ được 2 tháng, 3 tháng và 4 tháng đều chiếm đa số với tỉ lệ >90%.

4.2. Tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV

Phụ nữ mang thai nhiễm HBV có nguy cơ lây truyền đối với trẻ sơ sinh. Tất cả những bà mẹ có HBsAg(+) đều có thể lây cho con nhưng người có HBeAg(+) có mức lây nhiễm cao hơn vì nồng độ HBV DNA của họ cao [136], [142]. Tính chung toàn nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con là 2,2%. Nghiên cứu tại Trung Quốc tỉ lệ lây là 3,9% tất cả đều được sinh ra từ các bà mẹ có HBeAg(+) và nồng độ HBV DNA cao [87], nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ tỉ lệ trẻ bị nhiễm HBV từ mẹ là 3,7% [118]. Tại Mỹ, trước đây khi chưa áp dụng biện pháp phòng ngừa sau phơi nhiễm, khoảng 40% trẻ sơ sinh có mẹ nhiễm HBV bị nhiễm HBV mạn, khoảng một phần tư trong số đó sẽ tử vong vì bệnh gan mạn [48]. Tại Lào năm 2016 tỉ lệ lây truyền từ mẹ mang HBsAg(+) sang con là 21,3% trong đó 52,6% trẻ bị nhiễm HBV khi mẹ có HBeAg(+) [77]. Tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu theo dõi dọc trong nước trước đây của Nguyễn Thị Thùy Linh và cộng sự [18] hoặc nghiên cứu cắt ngang của Phí Đức Long ghi nhận tỉ lệ lây tương ứng là 8,0% và 6,9% [19]. Nguyên nhân có khác nhau về tỉ lệ lây truyền có thể do các biện pháp phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con được áp dụng trong nghiên cứu. Những nghiên cứu có tỉ lệ lây thấp, trong nghiên cứu một nhóm bà mẹ có tải lượng vi rút cao đã được điều trị dự phòng kháng vi rút trong thai kỳ, tỉ lệ trẻ được tiêm chủng sớm và tiêm chủng đúng lịch cao, tỉ lệ trẻ được nhận HBIG cũng rất cao, những nghiên cứu tỉ lệ nhiễm cao hơn do trẻ chỉ được sử dụng vắc xin hoặc vắc xin kết hợp HBIG, bà mẹ có tải lượng vi rút cao không được điều trị kháng vi rút. Nhìn chung, khi áp dụng các dự phòng thì tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con đã giảm đáng kể.

4.2.1. Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có điều trị dự phòng TDF

Kết quả thu thập được trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ lây truyền từ mẹ sang con ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có điều trị dự phòng TDF là 2,8% (KTC 95%: 0,9% – 8,5%) cao hơn so với tỷ lệ giả định để tính cỡ mẫu là $p=1,54\%$ [56]. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về lây truyền HBV từ mẹ sang con ở thai phụ có dự phòng TDF trong thai kỳ, các tỷ lệ ở các nghiên cứu báo cáo khác nhau thay đổi từ 0% đến 5% [67], [105], [116], [75], [133]. Tại Việt Nam, chúng tôi ghi nhận có ít nghiên cứu về việc sử dụng TDF trên đối tượng là phụ nữ mang thai. Từ năm 2011 đến 2013, Nguyễn Văn Bằng và cộng sự thực hiện nghiên cứu về tác dụng ngăn lây HBV sang bào thai của TDF và lamivudin (LAM) ở thai phụ có tải lượng vi rút máu cao nhằm đánh giá vai trò của một số thuốc kháng vi rút như LAM và TDF cuối thai kỳ, đồng thời xác định tỷ lệ phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tính có nguy cơ “thoát vắc xin” do tải lượng vi rút cao và đánh giá tác dụng hạ tải lượng vi rút máu sau 8 tuần điều trị bằng thuốc kháng vi rút TDF so với LAM. Kết quả nghiên cứu cho thấy: TDF làm giảm tải lượng vi rút hơn hẳn so với LAM nhất là ở mức $4\log_{10}$ [2]. Nghiên cứu của Lê Thanh Phương và cộng sự tại BVBNĐ năm 2018 ghi nhận tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con là 1,3% (4/300) ở nhóm mẹ có điều trị TDF [23]. So với kết quả các nghiên cứu trước đây, kết quả của nghiên cứu này là 2,8% nằm trong khoảng kết quả mà nhiều nghiên cứu khác đã ghi nhận.

4.2.2. Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV không điều trị dự phòng TDF

Hầu hết các thất bại của dự phòng sau phơi nhiễm ở trẻ sơ sinh xảy ra khi ngưỡng HBV DNA của mẹ từ $>10^6$ copies/mL trở lên. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có tải lượng vi rút cao, không điều trị dự phòng TDF là 5,4% (3/56). Kết quả này thấp hơn một số nghiên cứu trước đây ghi nhận tỷ lệ lây nhiễm là 10,7% - 22,1% [56], [67], [89], [104]. Mặc dù tiêm vắc xin và HBIG chứng minh hiệu quả cao trong điều trị dự phòng sau phơi

nhiễm ở trẻ sơ sinh, giúp giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con, người ta thấy là 3% đến 9% trẻ sinh ra từ mẹ HBsAg(+) vẫn bị lây nhiễm nhất là trẻ sinh ra từ bà mẹ có mức HBV DNA rất cao [90], [97], [127]. Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con trong nghiên cứu của chúng tôi khá thấp có thể do hầu hết trẻ trong nghiên cứu đã được tiêm vắc xin và HBIG sớm và đủ liều các mũi vắc xin theo chương trình tiêm chủng quốc gia (nhóm T-TDF(-) có tỷ lệ tiêm đủ mũi vắc xin thấp nhất trong ba nhóm nhưng cũng lên đến 94,5%). Tuy vậy, nhóm này là nhóm có tỷ lệ lây nhiễm cao nhất trong ba nhóm nghiên cứu.

4.2.3. Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng, nếu tải lượng vi rút của mẹ thấp nguy cơ lây truyền HBV cho con thấp. Tỷ lệ lây nhiễm HBV ở nhóm trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL trong nghiên cứu của chúng tôi là 0,7% (KTC 95%: 0,1%-4,6%). Một số nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu tổng hợp của H.L Chen và cộng sự năm 2018 đánh giá trên 21 nghiên cứu với 10142 cặp mẹ-con: nhóm mẹ có HBV DNA $< 10^6$ copies/mL tỷ lệ lây truyền mẹ-con là 2,7% [54], một nghiên cứu trên 140 phụ nữ mang thai nhiễm HBV, tỷ lệ lây truyền mẹ con khi nồng độ HBV DNA của mẹ $< 10^6$ copies/mL là 0% [91]. Kết quả này cũng tương tự tỷ lệ được công bố trong một nghiên cứu năm 2019 của BVBNĐ là 0,9% [23]. Trong một nghiên cứu trên trẻ sơ sinh Việt Nam được tiêm vắc xin viêm gan B nhưng không tiêm HBIG năm 2002, tỷ lệ trẻ nhiễm HBV từ mẹ có HBeAg(-) là 0%, tỷ lệ trẻ nhiễm HBV từ mẹ có HBeAg(+) là 14,6% [94].

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi và những kết quả đã được công bố của các nghiên cứu khác trên thế giới cũng như Việt Nam đã củng cố bằng chứng cho thấy nếu mẹ có nồng độ HBV DNA thấp thì tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang cho con thấp. Vì vậy, ở mẹ nhiễm HBV có nồng độ HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL, không cần can thiệp điều trị dự phòng TDF lúc mang thai, trẻ cần được tiêm ngừa vắc xin sớm sau sinh và tuân thủ đủ liều, đúng lịch các mũi vắc xin sau đó.

4.3. Các yếu tố liên quan đến lây truyền HBV từ mẹ sang con

4.3.1. Liên quan giữa dự phòng TDF với tình trạng nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL

Trong nghiên cứu này, khi so sánh sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm HBV ở hai nhóm trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL có hay không điều trị TDF, chúng tôi ghi nhận kết quả không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu tại Thái Lan (cho thấy không có lợi ích khi điều trị bằng TDF so với giả dược: 0% so với 3%) [75]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã được công bố trên thế giới như nghiên cứu của Calvin Q Pan trên 200 thai phụ có tải lượng vi rút cao [104], nghiên cứu tổng hợp của MH Hyun trên 10 nghiên cứu gồm 733 thai phụ có tải lượng vi rút cao đã chứng minh rằng sử dụng TDF bắt đầu từ tam cá nguyệt thứ hai hoặc thứ ba có hiệu quả cao trong phòng ngừa lây truyền dọc HBV từ mẹ sang con [72]. Nghiên cứu tổng hợp của E. D. Zeleke công bố năm 2020 thực hiện trên 3 nghiên cứu ở 651 đối tượng đã cho thấy sự khác biệt về tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con như sau: TDF làm giảm 80% nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con 6 tháng sau sinh (RR= 0,2; KTC 95%: 0,06-0,7; n = 584), TDF ức chế HBV DNA lúc sinh. Vì vậy, việc điều trị dự phòng TDF đã giúp làm giảm tỉ lệ lây nhiễm HBV từ mẹ sang con [148]. Dữ liệu gần đây gợi ý rằng liệu pháp TDF ở bà mẹ bắt đầu vào tam cá nguyệt 2 hoặc đầu tam cá nguyệt 3 ở những bà mẹ có HBV DNA >200.000 IU/ml đã đạt được sự kiểm soát vi rút trong máu trước khi sinh. Trong nghiên cứu theo dõi kéo dài 4 năm đối với liệu pháp TDF của bà mẹ, không có tác động nào đến sự phát triển thể chất, sự phát triển tâm lý hoặc tinh thần và mật độ khoáng xương của trẻ sơ sinh sau khi thai nhi tiếp xúc với TDF [103]. Khi tham khảo tỉ lệ p để tính cỡ mẫu (p_1 : tỉ lệ trẻ nhiễm HBV ở nhóm mẹ có dự phòng TDF: 1,54%. p_2 : tỉ lệ trẻ nhiễm HBV ở nhóm mẹ không dự phòng TDF: 10,71%), chúng tôi tham khảo số liệu từ nghiên cứu của Trung Quốc vì Trung Quốc là nước châu Á gần Việt Nam có các đặc điểm khá tương đồng với người Việt Nam về đặc điểm dân số học và tỉ lệ nhiễm HBV. Các nghiên cứu khác cho thấy, tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm có điều trị TDF là 0% đến 5%,

nhóm không điều trị TDF là 10,7% đến 20%. Tuy nhiên, thực tế kết quả trong nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con là thấp hơn nhưng vẫn nằm trong khoảng với kết quả của nhiều nghiên cứu công bố gần đây từ 4,6% đến 20%.

Mặc dù tỉ lệ nhiễm HBV ở các nhóm điều trị và không điều trị TDF không có khác biệt nhưng cả hai nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Thái Lan cũng ghi nhận tỉ lệ trẻ nhiễm HBV ở nhóm T-TDF(+) thấp hơn nhóm T-TDF(-) (nghiên cứu của chúng tôi là 2,8% và 5,4%; nghiên cứu của Thái Lan là 0% và 2%). Căn cứ tham khảo tài liệu trên thế giới, kết quả của nghiên cứu cho thấy nhóm T-TDF(+) có tỉ lệ nhiễm HBV từ mẹ thấp hơn nhóm T-TDF(-), chúng ta có thể thấy sử dụng TDF ở mẹ có tải lượng vi rút cao vẫn cần thiết giúp giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con.

4.3.2. Các yếu tố khác ngoài việc điều trị dự phòng TDF của mẹ ảnh hưởng đến lây truyền HBV từ mẹ sang con

Khi phân tích các yếu tố có thể ảnh hưởng đến việc ngăn ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con chúng tôi nhận thấy hầu hết các biến số như tuổi mẹ, học vấn mẹ, lần mang thai, kiểu sinh, tình trạng bú mẹ không có mối liên quan có ý nghĩa với tình trạng nhiễm HBV của trẻ ($p > 0,05$).

Về kiểu sinh: so với một số nghiên cứu trước đây, một số nghiên cứu chỉ ra sinh mổ làm giảm nguy cơ lây truyền mẹ con [145], [52], [55], [106] nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy mối liên quan giữa kiểu sinh ảnh hưởng lây truyền mẹ con, sinh ngã âm đạo không làm tăng nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con (kết quả tương tự một số nghiên cứu trên thế giới [144]). Điều này có thể giải thích do hầu hết các trẻ trong nghiên cứu đã thực hiện đồng bộ các biện pháp dự phòng lây truyền mẹ-con được khuyến cáo: tiêm vắc xin sớm và đủ liều, tiêm HBIG, điều trị dự phòng TDF... chỉ có một số trẻ lẽ ra được điều trị dự phòng TDF nhưng đã không điều trị thì trẻ cũng đã tuân thủ các dự phòng khác như tiêm vắc xin cũng như HBIG sớm sau sinh.

Về tình trạng bú mẹ: Quan điểm cho rằng bú mẹ làm tăng nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con cũng được chỉ ra trong một số nghiên cứu [55], [106]. Tuy nhiên, như nhiều nghiên cứu khác, chúng tôi cũng thấy không có sự liên quan giữa bú mẹ với lây truyền HBV từ mẹ sang con. Tác giả M. Petrova cho rằng các nghiên cứu đã không chứng minh được sự khác biệt trong việc lây truyền HBV liên quan đến thực hành nuôi dưỡng trẻ nhỏ. Ngay cả trong những trường hợp không dự phòng chủ động hoặc thụ động, nguy cơ lây truyền từ người mẹ nhiễm HBV sang trẻ bú mẹ không cao hơn nhóm bú sữa công thức [107]. Một số tác giả trong nghiên cứu công bố mới nhất năm 2021, 2022 cũng kết luận bú mẹ không làm tăng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con nhất là khi trẻ có các biện pháp dự phòng khác như tiêm vắc xin, HBIG sau sinh [153].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thùy Linh và cộng sự [18] ghi nhận trẻ được tiêm HBIG sau khi sinh liên quan có ý nghĩa thống kê đến lây truyền HBV từ mẹ sang con ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu của chúng tôi thai phụ có HBV DNA cao được điều trị TDF và hầu hết trẻ được tiêm HBIG như: nhóm T-TDF(+): 100% được tiêm HBIG, nhóm TDF(-): 98,2% được tiêm HBIG nên khó tìm ra được mối liên quan này.

Việc tiêm vắc xin viêm gan B: Nghiên cứu cho thấy nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở trẻ được tiêm vắc xin viêm gan B mũi sơ sinh bằng 1/10 nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở trẻ không tiêm mũi vắc xin viêm gan B mũi sơ sinh, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,036$). Tại Việt Nam, sau khi vắc xin viêm gan B được triển khai trong chương trình tiêm chủng mở rộng, tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con trong một số nghiên cứu cho thấy: tỉ lệ trẻ 5-8 tuổi có HBsAg(+) là 4%-6,9% [19], [26] trong đó nhóm 8 tuổi là 5,9% cao hơn 2,81 lần so với nhóm 5 tuổi là 2,1% [26]. Vì vậy, tiêm vắc xin sớm sau sinh là một trong những yếu tố quan trọng luôn được WHO khuyến cáo.

Nhiều nghiên cứu chỉ ra việc tiêm vắc xin đúng và đủ liều làm giảm tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con. Tuy nhiên vắc xin không đủ để ngăn ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con, miễn dịch do tiêm chủng vắc xin thất bại trong trường hợp

mẹ có tải lượng vi rút cao. Một nghiên cứu tại Cameroon trên 607 bà mẹ nhiễm HBV, trẻ sinh ra được tiêm liều vắc xin sơ sinh và 6, 10, 14 tuần sau đó, dù vậy vẫn có đến 6,4% trẻ nhiễm HBV chủ yếu là con của các bà mẹ có HBeAg(+), HBV DNA cao, hoặc trẻ tiêm mũi vắc xin sơ sinh sau 24 giờ [99]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nguy cơ truyền HBV từ mẹ sang con ở mẹ có tải lượng vi rút cao được điều trị TDF bằng 3/5 lần so với mẹ không điều trị TDF, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nguyên nhân có thể do cỡ mẫu của nhóm không được điều trị dự phòng nhỏ nhưng về trị tuyệt đối chúng ta cũng thấy tỉ lệ lây truyền HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ có điều trị TDF vẫn thấp hơn trẻ sinh ra từ mẹ không điều trị TDF.

Tại Việt Nam, nhờ áp dụng nhiều biện pháp can thiệp dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con như: triển khai tiêm vắc xin viêm gan B trong CTTCQG, tiêm HBIG, thực hiện tiêm mũi vắc xin viêm gan B sớm trong vòng 24 giờ sau sinh, điều trị dự phòng kháng vi rút ở mẹ có tải lượng vi rút cao có vai trò rất quan trọng trong việc giảm tỉ lệ lây nhiễm HBV ở trẻ. Tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+) là 35,6% [33] thời kỳ trước khi có vắc xin giảm còn khoảng 6,9%-8% [18], [19] khi áp dụng tiêm vắc xin. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bên cạnh tiêm vắc xin và HBIG, khi thai phụ có HBV DNA $> 10^6$ copies/mL được điều trị TDF, tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ giảm chỉ còn 2,2%. Khi tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sơ sinh giảm giúp giảm lưu hành HBV, giảm nhiễm HBV mạn từ đó giúp giảm các biến chứng có thể xảy ra do HBV như viêm gan, suy gan, xơ gan và HCC nhờ đó giảm gánh nặng bệnh tật do HBV lên hệ thống y tế và nâng cao sức khỏe người dân.

4.4. Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV

Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV đã được ghi nhận như: trẻ có tuổi thai < 37 tuần, tiêm vắc xin liều sơ sinh > 12 giờ sau sinh, thời gian của liều vắc xin cuối cùng < 6 tháng sau sinh, số liều vắc xin nhận được là 3 hay 4 liều, nồng độ HBV DNA của mẹ cao $> 10^7$ copies/ml [81], [130].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ chung trẻ có đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin là 90,3%. Kết quả này tương tự so với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam và nước ngoài cho thấy trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin từ 85% đến 96% [19], [118], [122], [125].

Khi phân tích đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin trên trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+), trẻ được tiêm HBIG và vắc xin viêm gan B, mẹ có tải lượng vi rút cao được điều trị kháng vi rút, nghiên cứu của chúng tôi có kết quả đáp ứng miễn dịch là 91,3%, cao hơn nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2015 cho kết quả: 87,7% trẻ có anti-HBs mức bảo vệ [118].

Nếu xét riêng từng nhóm trẻ theo nồng độ HBV DNA và tình trạng điều trị dự phòng của mẹ, tỉ lệ trẻ đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin ở nhóm T-TDF(+), T-TDF(-), T-NTDF lần lượt là 91,3%, 88,9% và 90,2%. Đáp ứng miễn dịch trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với một nghiên cứu khác cũng tại Việt Nam năm 2002: tỉ lệ bảo vệ là 84% - 92% ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg(+), nhưng thấp hơn ở nhóm trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg(-) có tỉ lệ bảo vệ là 98,0 - 98,6% [94]. Không có sự khác biệt về đáp ứng miễn dịch giữa nhóm T-TDF(-) với nhóm T-TDF(+) ($p > 0,05$).

Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh non

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 12 trẻ sinh non, tất cả các trẻ đều được tiêm vắc xin và HBIG sau sinh cũng như các tiêm liều vắc xin nhắc ở những tháng sau đó theo lịch của CTTCMRQG. Tỉ lệ đáp ứng kháng thể anti-HBs sau tiêm chủng ở những trẻ này là 83,3% thấp hơn một ít so với nghiên cứu của Orna Blondheim là 88,7% [46]. Có 1 trẻ (chiếm 8,3%) không có đáp ứng kháng thể và 1 trẻ không rõ tình trạng kháng thể, 2 trẻ này là trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $> 10^6$ copies/mL. Số lượng mẫu trẻ sinh non trong nghiên cứu khá nhỏ nên kết quả dùng tham khảo, bổ sung thông tin cho thấy vắc xin viêm gan B an toàn và hiệu quả đối với trẻ sinh non.

4.5. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA

4.5.1. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA

Nồng độ HBV DNA và nồng độ HBsAg trong huyết thanh phản ánh tương tự nhau nhưng tình trạng vi rút không giống hệt nhau [113]. HBV là nguyên mẫu của vi rút DNA nhỏ nhân lên bằng cách sao chép ngược của vi rút RNA. Các đoạn DNA của HBV được sử dụng làm khuôn mẫu cho gen phiên mã và sao chép, do đó nó là bằng chứng quan trọng để chẩn đoán nhiễm HBV. Định lượng HBV DNA được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá sự nhân lên của HBV và được dùng để xác định việc điều trị dự phòng TDF ở phụ nữ mang thai. Xét nghiệm HBV DNA có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhưng nó đắt tiền và có kỹ thuật phức tạp và là gánh nặng y tế và dịch tễ học ở Việt Nam [128]. Định lượng HBsAg cho thấy mức độ hoạt động của vi rút và sự tiến triển của bệnh [39], [65]. Định lượng HBsAg đã được sử dụng như một công cụ chẩn đoán thay thế HBV DNA.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA trên phụ nữ mang thai người Việt Nam ($r = 0,65$, $p < 0,001$). Trên thế giới, có một số nghiên cứu đã chỉ ra mối tương quan giữa nồng độ HBV DNA và qHBsAg [88], [39], [44], [119]. Vì vậy, Hội gan mật châu Âu, Bộ Y tế đã khuyến cáo phụ nữ mang thai có nồng độ HBV DNA ≥ 200.000 IU/mL hoặc qHBsAg $> 4 \log_{10}$ IU/mL nên dự phòng bằng thuốc kháng vi rút trong thai kỳ để giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con [3], [7], [82]. Kết quả này tương tự như nghiên cứu cắt ngang trên 480 mẫu huyết thanh bệnh nhân nhiễm HBV của Bùi Thị Thu Dung công bố năm 2022 cho thấy có mối tương quan đồng biến, chặt chẽ giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA ($r = 0,76$, $p < 0,001$) [14]. Tuy vậy, nghiên cứu cắt ngang của Nguyễn Thị Cẩm Hồng cũng công bố năm 2022 trên 95 người nhiễm HBV chỉ cho thấy mối tương quan vừa giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA ($r = 0,57$, $p < 0,001$), tác giả cho rằng hạn chế của nghiên cứu là cỡ mẫu nhỏ nên chưa thấy tương quan mạnh [16]. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên về mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA thực hiện trên thai phụ tại Việt Nam. Các nghiên cứu về mối tương quan giữa qHBsAg và HBV

DNA tại Việt Nam đã công bố chủ yếu thực hiện trên người nhiễm HBV nhưng số lượng không nhiều.

4.5.2. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA theo nhóm tuổi

Chúng tôi tìm thấy mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA ở phụ nữ mang thai trẻ từ 18-35 tuổi, mức độ tương quan giữa hai xét nghiệm giảm khi ở nhóm tuổi lớn hơn. Như vậy, sử dụng kết quả qHBsAg để quyết định điều trị kháng vi rút ở phụ nữ trẻ từ 18-35 tuổi mang thai trong trường hợp không có điều kiện xét nghiệm tải lượng vi rút phù hợp hơn ở nhóm phụ nữ lứa tuổi lớn hơn.

4.5.3. Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA theo tình trạng HBeAg

Tương tự như một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa qHBsAg và HBV DNA ở người có HBeAg(+) ($r = 0,67$; $p < 0,001$) [65], [131], và tương quan yếu, thậm chí không tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA ở người có HBeAg (-) ($r = 0,19$; $p < 0,01$) [65], [66], [111], [115]. Ở giai đoạn HBeAg(+), HBV có mức sao chép cao, HBV DNA tăng cao, do đó mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA mạnh. Có thể giải thích mối tương quan yếu giữa qHBsAg và HBV DNA ở nhóm thai phụ có HBeAg(-) như sau: trong giai đoạn HBeAg(-), vi rút thường có mức sao chép thấp nên HBV DNA thấp, nhưng ở một số bệnh nhân có đột biến, hoặc giai đoạn vi rút tái hoạt dù HBeAg âm tính nhưng HBV DNA có thể vẫn tăng cao, do đó mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA yếu. Nghiên cứu không thực hiện xét nghiệm HBeAg cho thai phụ mà thu thập kết quả do thai phụ mang theo nên kết quả HBeAg từ nhiều phòng xét nghiệm và không phải thai phụ nào cũng có xét nghiệm HBeAg.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy qHBsAg có mối tương quan chặt chẽ với nồng độ HBV DNA ở phụ nữ mang thai có HBeAg dương tính và những người dưới 35 tuổi. qHBsAg có thể phản ánh mức độ HBV DNA ở những bệnh nhân này. Sử dụng xét nghiệm qHBsAg thay vì xét nghiệm tải lượng vi rút tại các cơ sở có nguồn lực hạn chế có thể giảm chi phí, tăng khả năng tiếp cận với điều trị dự phòng

bằng thuốc kháng vi rút cho phụ nữ mang thai, và giảm nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con.

4.6. Liên quan giữa mức qHBsAg, tình trạng HBeAg với mức HBV DNA của thai phụ

Khi xem xét độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm HBeAg và qHBsAg trong việc chẩn đoán mức HBV DNA $>10^6$ copies/mL, chúng tôi nhận thấy xét nghiệm HBeAg có độ nhạy cao hơn qHBsAg (95% so với 79%) nhưng độ đặc hiệu thấp hơn (89,8% so với 95,4%). Nếu sử dụng HBeAg thay thế HBV DNA thì khả năng bỏ sót điều trị dự phòng TDF ở thai phụ thấp hơn nhưng nguy cơ điều trị quá mức (có thể dẫn đến bùng phát vi rút khi ngưng thuốc) cao hơn khi sử dụng qHBsAg thay thế HBV DNA. Vì vậy, khi quyết định dùng qHBsAg hay HBeAg để thay thế HBV DNA, nhà quản lý cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Khi khảo sát đơn biến các yếu tố liên quan đến mức HBV DNA của thai phụ, chúng tôi ghi nhận có 4 yếu tố liên quan là tình trạng HBeAg, mức qHBsAg, tuổi thai phụ và lần sinh. Khi đưa vào phân tích đa biến chỉ còn 2 yếu tố là tình trạng HBeAg, mức qHBsAg của thai phụ có liên quan với mức HBV DNA với khoảng tin cậy khá rộng có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn ($n=466$) để khảo sát mối liên quan này.

Nghiên cứu cho thấy phụ nữ mang thai có mức qHBsAg cao ($>10^4$ IU/mL) có khả năng có mức HBV DNA cao ($>10^6$ copies/mL) gấp 29,5 lần so với những người có mức qHBsAg thấp ($\leq 10^4$ IU/mL) (aOR=29,4, KTC 95%: 11,7 – 74,1, $p<0,01$). Ở người có HBeAg dương tính, khả năng có mức HBV DNA cao ($>10^6$ copies/mL) gấp 79,7 lần so với những người có HBeAg âm tính (aOR=79,7, KTC 95%: 32,4 – 196,4, $p<0,01$). Kết quả này tương tự với kết quả của một nghiên cứu gộp cho thấy trong số phụ nữ mang thai có HBeAg(+), tỉ lệ HBV DNA $>10^6$ copies/mL là 81,5% (KTC 95%: 71,7–89,7), ở người có HBeAg(-) tỉ lệ HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL là 4,1% (KTC 95%: 2,1–6,5) [90].

Một vài nghiên cứu trước đây trên thế giới cho thấy có mối liên quan giữa tình trạng HBeAg và mức HBV DNA, ở bệnh nhân có HBeAg(-) mức HBV DNA thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân có HBeAg(+) [64], một số nghiên cứu cho thấy chỉ người có HBeAg(+) thì HBeAg mới tương quan với HBV DNA [57].

Một nghiên cứu tại Trung Quốc gần đây ghi nhận lượng HBeAg ở mẹ có mối tương quan thuận với tải lượng vi rút ($r = 0,83$; $p < 0,0001$) và với nồng độ HBsAg ($r = 0,68$; $p < 0,0001$). Qua nghiên cứu này, nhóm tác giả cho rằng HBeAg của mẹ có thể là dấu hiệu thay thế của HBV DNA để theo dõi và đánh giá xem liệu điều trị dự phòng bằng thuốc kháng vi rút có cần thiết để ngăn ngừa lây truyền HBV chu sinh hay không [92].

HBV DNA được xem như tiêu chuẩn vàng và được sử dụng để quyết định điều trị dự phòng TDF cho thai phụ, nhưng xét nghiệm này có kỹ thuật cao và mắc tiền không phải cơ sở nào cũng thực hiện được và không phải bệnh nhân nào cũng có khả năng chi trả. qHBsAg và HBeAg có kỹ thuật đơn giản và giá rẻ hơn HBV DNA và có thể được thực hiện ở nhiều cơ sở y tế. Cả 2 xét nghiệm đều có mối tương quan với HBV DNA nên một số tổ chức, hiệp hội khuyến cáo dùng qHBsAg hoặc HBeAg thay thế HBV DNA trong trường hợp HBV DNA không có sẵn [62], [140]. Tuy nhiên, như phân tích ở trên, trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy qHBsAg có tương quan yếu với HBV DNA nếu thai phụ có HBeAg(-). qHBsAg không phù hợp để thay thế HBV DNA trong trường hợp này.

Bộ Y tế đã khuyến cáo chính thức có thể dùng qHBsAg hoặc HBV DNA trong quyết định điều trị dự phòng TDF ở phụ nữ mang thai [7] trong khi đó WHO khuyến cáo dùng HBeAg ở những nơi không thực hiện được HBV DNA [140]. Qua đánh giá mức độ liên quan của mức qHBsAg, tình trạng HBeAg với mức HBV DNA, WHO khuyến cáo: xét nghiệm HBeAg có thể dùng thay thế HBV DNA trong những điều kiện không thể thực hiện xét nghiệm HBV DNA [140]. HBeAg là xét nghiệm rẻ tiền, dễ thực hiện và có mức độ phổ biến hơn qHBsAg. Ngoài ra nếu HBeAg dương tính thì khả năng HBV DNA $> 10^6$ copies/mL gấp 79,7 lần so với

HBeAg âm tính. Trong khi đó qHBsAg cao ($>10^4$ IU/mL) có khả năng có mức HBV DNA cao ($>10^6$ copies/mL) chỉ gấp 29,5 lần so với những người có mức qHBsAg thấp. Bên cạnh đó, TDF cũng không quá mắc tiền nên để thực hiện điều trị phòng ngừa cho thai phụ có tải lượng vi rút cao. Nhằm giảm lây truyền mẹ -con theo mục tiêu tiến tới loại trừ HBV vào năm 2030 của WHO và của Bộ Y tế [9], [137], chúng ta cũng có thể xem xét thêm lựa chọn HBeAg như là lựa chọn thay thế HBV DNA trong quyết định điều trị TDF ở thai phụ có tải lượng vi rút cao giống với khuyến cáo của WHO trong điều kiện không có khả năng thực hiện định lượng HBV DNA [140].

4.7. Một số đóng góp của đề tài

4.7.1. Tính khoa học và thực tiễn

Tại Việt Nam, thuốc kháng vi rút đã được hướng dẫn dùng cho phụ nữ mang thai có tải lượng vi rút cao từ rất sớm (năm 2014) nhưng chưa có dữ liệu đánh giá thực trạng công tác triển khai trên thực tế. Nghiên cứu này cung cấp thông tin về tỉ lệ thai phụ cần điều trị dự phòng TDF, tình trạng bỏ lỡ điều trị dự phòng TDF ở thai phụ có tải lượng vi rút cao. Từ đó, chúng ta có thêm thông tin để đánh giá thực tế việc thực hiện kế hoạch phòng ngừa lây truyền HBV của quốc gia.

Nghiên cứu cho thấy vai trò của việc điều trị TDF và tiêm vắc xin viêm gan B mũi sơ sinh có ý nghĩa quan trọng trong việc ngăn ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con. Vắc xin cũng chứng minh tính an toàn và hiệu quả khi sử dụng ở trẻ sơ sinh, sử dụng vắc xin không những đơn giản, hiệu quả, rẻ tiền mà còn giúp phòng ngừa được hậu quả nặng nề do nhiễm HBV mạn tính gây ra. Ngoài ra, điều trị dự phòng TDF giúp giảm lây truyền HBV ở trẻ sinh ra từ những thai phụ có tải lượng vi rút cao.

Nghiên cứu xác định được tỉ lệ lây nhiễm HBV từ mẹ sang con ở các nhóm thai phụ khác nhau: thai phụ có nồng độ HBV DNA $>10^6$ copies/mL có điều trị dự phòng TDF, thai phụ có nồng độ HBV DNA $>10^6$ copies/mL không điều trị dự phòng TDF và thai phụ có nồng độ HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL không cần điều trị

dự phòng TDF; cung cấp các thông tin về tình trạng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con tại Việt Nam sau khi triển khai hướng dẫn điều trị dự phòng TDF ở thai phụ có tải lượng vi rút cao.

Mặc dù trên thế giới đã có nghiên cứu về mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA trên thai phụ nhiễm HBV, chưa có nghiên cứu nào về mối tương quan giữa 2 xét nghiệm này trên thai phụ nhiễm HBV tại Việt Nam. Gần đây, vào năm 2022 mới có 1 công bố về mối tương quan này trên người nhiễm HBV tại Việt Nam. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA trên thai phụ nhiễm HBV, mối tương quan giảm dần theo tuổi của thai phụ.

Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp thêm thông tin về mối liên quan của tình trạng HBeAg với mức HBV DNA ở phụ nữ mang thai Việt Nam: người có HBeAg dương tính có khả năng có mức HBV DNA $>10^6$ copies/mL cao gấp 79,7 lần so với những người có HBeAg âm tính (aOR=79,7, KTC 95%: 32,4–196,4, p <0,001).

4.7.2. Điểm mới của đề tài

1. Trước đây, tại Việt Nam có một số nghiên cứu về tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con cũng như đáp ứng kháng thể sau khi tiêm vắc xin viêm gan B ở trẻ. Các nghiên cứu này đa số sử dụng thiết kế nghiên cứu là cắt ngang hoặc hồi cứu. Nghiên cứu của chúng tôi có thiết kế là đoàn hệ tiến cứu. Đây là một thiết kế mạnh so với thiết kế trong các nghiên cứu trước đây.

2. Từ năm 2014, Bộ Y tế có hướng dẫn sử dụng thuốc kháng vi rút ở thai phụ có tải lượng vi rút cao để phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con. Dù vậy, số lượng nghiên cứu liên quan đến lây truyền HBV từ mẹ sang con cũng như đáp ứng kháng thể trên dân số Việt Nam rất hạn chế. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên thai phụ Việt Nam, cung cấp thông tin về tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở các nhóm thai phụ khác nhau: thai phụ có nồng độ HBV DNA $>10^6$ copies/mL có điều trị dự phòng TDF, thai phụ có nồng độ HBV DNA $>10^6$ copies/mL không điều trị dự phòng TDF và thai phụ có nồng độ HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL không cần

điều trị dự phòng TDF sau nhiều năm Việt Nam triển khai phối hợp nhiều biện pháp dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.

3. Nghiên cứu đã cung cấp tỉ lệ thai phụ có tải lượng vi rút cao nhưng đã không điều trị dự phòng TDF như khuyến cáo, đặc biệt đó là những thai phụ mang thai lần 2 trở lên. Ngoài ra, nghiên cứu còn cung cấp thông tin về tình trạng tuân thủ điều trị ở những thai phụ được điều trị dự phòng TDF. TDF đã được chứng minh an toàn cho phụ nữ mang thai, thời gian điều trị ngắn (khoảng 3 tháng) nhưng tỉ lệ tuân thủ chỉ đạt khoảng 82,9%. Các thông tin từ nghiên cứu này, Bộ Y tế có những đánh giá các nguyên nhân dẫn đến những cản trở trong việc thực hiện các khuyến cáo đã ban hành. Các thông tin này, hầu như chưa có nghiên cứu nào trước đây đề cập đến.

4. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA trên người nhiễm HBV mạn nhưng nghiên cứu trên thai phụ không nhiều. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA trên thai phụ, chỉ có vài nghiên cứu tương quan qHBsAg và HBV DNA trên người nhiễm HBV. Bộ Y tế đã có khuyến cáo dùng qHBsAg thay thế HBV DNA trên thai phụ trong điều kiện không thực hiện được xét nghiệm HBV DNA. Qua nghiên cứu này, chúng tôi đã cung cấp thêm thông tin về mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA trên thai phụ nhiễm HBV tại Việt Nam và cũng chỉ ra mối tương quan giảm dần theo tuổi của thai phụ. Những thông tin này giúp củng cố cho khuyến cáo của Bộ Y tế.

5. Nghiên cứu là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng HBeAg và mức HBV DNA trên thai phụ; kết quả này là tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới.

4.8. Hạn chế của đề tài

1. Đề tài thu thập dữ liệu trong bối cảnh Bộ Y tế đã có khuyến cáo điều trị TDF ở thai phụ có tải lượng vi rút cao dẫn đến việc thu tuyển nhóm M-TDF(-) là những thai phụ có tải lượng vi rút cao chỉ là những người đã bỏ lỡ điều trị dự phòng nên khó thu tuyển đủ số lượng như dự kiến ban đầu nhưng nhóm M-NTDF lại thu tuyển nhiều hơn dự kiến. Nếu kéo dài để thu tuyển đủ nhóm M-TDF(-) sẽ không đủ

nguồn lực nghiên cứu dẫn đến những sai sót khác. Tuy vậy, nhóm cũng đã nỗ lực để có đủ cỡ mẫu giúp kết quả vẫn đủ hàm lượng khoa học nhất định. Ngoài ra, ở giai đoạn thu tuyển trẻ dịch Covid-19 bùng phát mạnh mẽ trên thế giới và Việt Nam làm nhiều bà mẹ không đưa trẻ đến tái khám. Điều này có thể dẫn đến sai lệch chọn lựa. Trong số các mục tiêu đặt ra, chúng tôi cũng đã đạt được hầu hết các mục tiêu (6/9 mục tiêu). Với những mục tiêu liên quan đến cỡ mẫu chưa đạt (mục tiêu xác định tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV không điều trị TDF trong ba tháng cuối của thai kỳ, xác định tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch sau các liều tiêm cơ bản vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV không điều trị TDF ba tháng cuối thai kỳ, khảo sát mối liên quan giữa việc có hay không điều trị dự phòng TDF với tình trạng nhiễm HBV của trẻ) thì các kết quả nghiên cứu này vẫn có giá trị khoa học để tham khảo. Bên cạnh đó, dữ liệu còn giúp đánh giá thực tế triển khai hướng dẫn phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con tại Việt Nam. Nếu việc thực hiện hướng dẫn phòng ngừa lây truyền HBV được thực hiện tốt hơn nữa thì chúng tôi có thể sẽ không thu tuyển được nhóm M-TDF(-) hoặc thu tuyển với số lượng rất thấp.

2. Nghiên cứu tiến hành tại 3 bệnh viện lớn tại khu vực phía Nam để đảm bảo thu tuyển đủ mẫu với kinh phí thấp nhất nên các dữ liệu về đặc điểm của thai phụ như: tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, lần sinh có thể chưa phản ánh thực tế của toàn khu vực phía Nam. Việc thu tuyển tại 3 bệnh viện này với nhân lực có nhiều kinh nghiệm cũng giúp thu thập, quản lý số liệu tốt hơn giúp giảm sai lệch thông tin (sai lệch đo lường).

3. Nghiên cứu so sánh hai nhóm điều trị TDF và nhóm không điều trị TDF dựa vào xét nghiệm HBV DNA nhưng thời điểm xét nghiệm khác nhau: thời điểm thai 25±2 tuần và thời điểm trước sinh (để đảm bảo y đức nghiên cứu), dẫn đến đặc điểm của 2 nhóm so sánh có thể khác nhau. Tuy nhiên việc này không ảnh hưởng nhiều đến kết quả cuối cùng vì các lý do sau: nhóm M-TDF(-) thu tuyển trước chuyển dạ được thu tuyển lúc 25 tuần, họ thuộc nhóm không được can thiệp điều trị kháng vi rút nên khả năng chuyển đổi huyết thanh của HBeAg, thay đổi kết quả của qHBsAg, HBV DNA trong 3-4 tháng gần như không xảy ra. Nhiều nghiên cứu chỉ

ra nếu không điều trị TDF, nồng độ HBV DNA của mẹ trước sinh không thay đổi so với thời điểm trước đó trong thai kỳ [46], [56], [147]. Vì vậy, việc thu tuyền 2 nhóm tại 2 thời điểm khác nhau trong nghiên cứu này hầu như không gây nên sai lệch chọn lựa. Một hạn chế khi thu tuyền nhóm có cơ hội điều trị chỉ giới hạn trong tuần thai từ 25 (\pm 2 tuần) cũng có thể bỏ sót một số trường hợp đi khám thai trễ hơn 27 tuần không được thu tuyền vào nghiên cứu có thể gây sai lệch chọn lựa.

4. Nghiên cứu không thực hiện xét nghiệm HBeAg cho thai phụ vì ban đầu đây không phải là mục tiêu của đề tài, nghiên cứu viên thu thập xét nghiệm từ thai phụ có sẵn và mang theo khi khám. Việc thu thập xét nghiệm HBeAg có sẵn của thai phụ trong thai kỳ khi chưa điều trị để so sánh với kỹ thuật HBV DNA có thể có sai lầm đo lường và là một hạn chế so với nghiên cứu trực tiếp làm xét nghiệm cho thai phụ. Tuy nhiên, theo các tài liệu chúng tôi tham khảo [1], [15], [24], [25], độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm HBeAg khá tương đồng giữa các nhà sản xuất, vì vậy kết quả thu được từ nhiều nguồn nhưng cũng tương đồng. Kết quả nghiên cứu có giá trị giúp cung cấp thêm thông tin, và cũng có thể là một gợi ý cho nghiên cứu tiếp theo.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu theo dõi 661 thai phụ thuộc ba nhóm: HBVDNA $>10^6$ copies/mL được điều trị TDF trong thai kỳ, HBVDNA $>10^6$ copies/mL không được điều trị TDF trong thai kỳ, HBVDNA $\leq 10^6$ copies/mL không được điều trị TDF trong thai kỳ và con của các thai phụ này. Đánh giá hiệu quả can thiệp dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con trên 316 trẻ sinh ra từ các bà mẹ này trong giai đoạn từ 1/2021 đến 12/2022, kết quả cho thấy:

Trong số thai phụ mang thai nhiễm HBV, tỉ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL cần điều trị dự phòng TDF là 53,7% và tỉ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL không được điều trị dự phòng TDF là 22,3%.

Tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ bà mẹ nhiễm HBV có điều trị TDF trong ba tháng cuối của thai kỳ là 2,8% (KTC 95%: 0,9% – 8,5%) thấp hơn tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV không điều trị TDF là 5,4% (KTC 95%: 1,7%-15,8%). Tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL là 0,7% (KTC 95%: 0,1%-4,6%).

Điều trị dự phòng TDF kết hợp tiêm chủng vắc xin viêm gan B mũi sơ sinh giúp giảm tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL.

Sau các liều tiêm cơ bản vắc xin VGB, tỉ lệ trẻ sinh ra từ mẹ có điều trị với TDF có đáp ứng miễn dịch là 91,3% (KTC 95%: 83,9%-95,4%); tỉ lệ trẻ sinh ra từ mẹ không điều trị với TDF có đáp ứng miễn dịch là 88,9% (KTC 95%: 76,9%-95,1%).

Tương quan giữa nồng độ HBsAg và nồng độ HBV DNA, liên quan giữa tình trạng HBeAg, mức qHBsAg với mức HBV-DNA: có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa qHBsAg và tải lượng vi rút, mối tương quan giảm dần theo tuổi. Ở thai phụ có HBeAg(+): tương quan thuận, chặt chẽ; thai phụ có HBeAg(-): mối tương quan yếu. Phụ nữ mang thai có HBeAg dương tính có khả năng có mức HBV DNA cao ($>10^6$ copies/mL) gấp 79,7 lần so với những người có HBeAg âm tính. Phụ nữ mang thai có mức qHBsAg $>10^4$ IU/mL có khả năng có mức HBV DNA $>10^6$ copies/mL gấp 29,5 lần so với những người có mức qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL.

KIẾN NGHỊ

Dựa trên kết quả nghiên cứu, kết hợp với các tài liệu tham khảo, và xuất phát từ thực tế, chúng tôi có những kiến nghị sau:

1. Mặc dù Bộ Y tế đã có hướng dẫn điều trị TDF cho thai phụ có tải lượng vi rút cao nhưng vẫn còn nhiều thai phụ chưa được tiếp cận điều trị, dẫn đến nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con khiến trẻ sinh ra có thể nhiễm HBV mạn trong tương lai. Vì vậy, cần có thêm các nghiên cứu liên quan đến rào cản của việc tiếp cận điều trị dự phòng ở phụ nữ mang thai để có những chính sách phù hợp giúp gia tăng điều trị cũng như tuân thủ ở phụ nữ mang thai làm giảm hơn nữa lây truyền HBV từ mẹ sang con.

2. Nghiên cứu cho thấy vai trò của điều trị dự phòng TDF ở thai phụ có tải lượng vi rút cao. Bộ Y tế cần nhắc xem xét bổ sung xét nghiệm HBeAg (ngoài qHBsAg đã được khuyến cáo) như là một xét nghiệm thay thế trong trường hợp không thể thực hiện xét nghiệm HBV DNA để quyết định điều trị dự phòng TDF cho thai phụ, đặc biệt những nơi có nguồn lực hạn chế, vùng sâu, vùng xa.

3. Nghiên cứu cho thấy vai trò của mũi vắc xin sơ sinh trong phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con. Mặc dù trong nghiên cứu tỉ lệ trẻ được tiêm mũi vắc xin sơ sinh hiện nay đạt 99,1% nhưng vẫn cần có các biện pháp duy trì để tăng cường thực hiện tiêm chủng mũi vắc xin viêm gan B sơ sinh sớm và đúng lịch (trừ các trường hợp chống chỉ định) giúp giảm lây truyền HBV từ mẹ sang con.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Abbott Diagnostics Division (2016) "ARCHITECT HBeAg".
2. Lê Thị Vân Anh, Nguyễn Văn Bằng, Vũ Tường Vân, Marc Bourliere (2015) "Tác dụng ngăn lây vi rút viêm gan B sang bào thai của tenofovir và lamivudin cuối thai kỳ ở thai phụ tải lượng vi rút máu cao". *Truyền nhiễm Việt Nam*, 7, tr.2-6.
3. Bộ Y tế (2014) Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút B. Hà Nội.
4. Bộ Y tế (2015) Kế hoạch phòng chống bệnh viêm gan vi rút giai đoạn 2015-2019. Hà Nội.
5. Bộ Y tế (2018) Kế hoạch hành động quốc gia tiến tới loại trừ HIV, viêm gan B và giang mai lây truyền từ mẹ sang con giai đoạn 2018-2030. Hà Nội.
6. Bộ Y tế (2018) Quy định về hoạt động tiêm chủng. Hà Nội.
7. Bộ Y tế (2019) Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút B. Hà Nội.
8. Bộ Y tế (2020) Hướng dẫn xét nghiệm vi rút viêm gan B, C. Hà Nội.
9. Bộ Y tế (2021) Kế hoạch phòng chống bệnh viêm gan vi rút tại Việt Nam giai đoạn 2021-2025. Hà Nội.
10. Bộ Y tế (2013) Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành vi sinh y học. Hà Nội.
11. Bộ Y tế (2014) Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành hoá sinh. Hà Nội.
12. Bộ Y tế (2017) Danh mục bệnh truyền nhiễm, phạm vi và đối tượng phải sử dụng vắc xin, sinh phẩm y tế bắt buộc Hà Nội.
13. Bộ Y tế (2019) Hướng dẫn kỹ thuật các can thiệp dự phòng HIV, Viêm gan B và giang mai lây truyền từ mẹ sang con. Hà Nội.
14. Bùi Thị Thu Dung, Đoàn Hữu Thiển, Trần Thị Trang Huyền, Vũ Thị Thu Hường (2022) "Mối liên quan giữa nồng độ HBsAg, tải lượng DNA và kiểu gen của vi rút viêm gan B trên người bệnh viêm gan B ở Việt Nam". *Tạp chí Y học dự phòng*, 32, (2), 32-39.
15. Fujirebio INC (2015) "Lumipulse G HBeAg".

16. Nguyễn Thị Cẩm Hồng, Đỗ Hoàng Long, Huỳnh Thị Kim Yến, Trịnh Thị Hồng Cúa, Phan Hoàng Đạt (2022) "Nghiên cứu các dấu ấn huyết thanh nhiễm HBV, mối tương quan giữa nồng độ HBsAg và tải lượng vi rút ở bệnh nhân viêm gan B mạn chưa điều trị tại bệnh viện trường Đại Học Y dược Cần Thơ năm 2021-2022". *Tạp chí Y dược học Cần Thơ*, (51), 205-212.
17. Nguyễn Thị Thùy Linh, Nguyễn Thị Thắm, Trần Thị Thuý Hà, Hoàng Thị Giang, Nguyễn Quang Chính, Phạm Minh Khuê (2021) "Thực trạng mang HBsAg và HBV DNA tải lượng cao ở phụ nữ mang thai đến khám và quản lý thai nghén tại Bệnh viện phụ sản Hải Phòng, 10/2017-3/2018". *Tạp chí Y học dự phòng*, 31, (1), 189-195.
18. Nguyễn Thị Thùy Linh, Nguyễn Thị Thắm, Trần Thị Thuý Hà, Hoàng Thị Giang, Nguyễn Quang Hùng, Phạm Minh Khuê (2021) "Lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ mang thai có HBsAg dương tính tại Bệnh viện phụ sản Hải Phòng năm 2017-2019". *Tạp chí Y học dự phòng*, 31, (1), 227-235.
19. Phí Đức Long (2014) "Đánh giá đáp ứng tạo kháng thể đối với vắc xin phòng viêm gan B ở trẻ có mẹ mang HBsAg". *Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*.
20. Lê Thanh Quỳnh Ngân, Bùi Hữu Hoàng (2013) "Khảo sát đặc điểm nhiễm virus viêm gan B ở phụ nữ mang thai tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định". *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 17, (6), 25-30.
21. Lê Đình Vĩnh Phúc, Huỳnh Hồng Quang (2016) "Nghiên cứu tỉ lệ và đặc điểm của nhiễm vi rút viêm gan B ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ từ 20 đến 35 tại Trung tâm y khoa Medic thành phố Hồ Chí Minh năm 2015". *Tạp chí Y học dự phòng*, 8, (181), 108-117.
22. Đinh Văn Phương, Ngô Thị Kim Phụng (2010) "Tỷ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con tại bệnh viện Long Thành Đồng Nai từ tháng 06/2008 đến 4/2009". *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14, (2).

23. Lê Thanh Phương, Lê Mạnh Hùng, Nguyễn Thành Dũng, Đinh Nguyễn Huy Mẫn, Võ Minh Quang (2019) "Hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarate trong dự phòng lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới". *Truyền nhiễm Việt Nam*, 3, (27).
24. Roche Diagnostics GmbH (2021) "Elecsys HBeAg".
25. Sysmex (2022) "HISCL HBeAg".
26. Hồ Vĩnh Thắng, Nguyễn Thị Phước, Cao Ngọc Nga (2009) "Tỷ lệ trẻ 5 và 8 tuổi có đủ kháng thể bảo vệ sau khi đã tiêm 3 mũi vắc xin viêm gan B trong chương trình tiêm chủng mở rộng". *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 13, (1), 60-65.
27. Phạm Ngọc Thanh (2021) "Thực trạng, một số yếu tố liên quan đến nhiễm vi rút viêm gan B ở người trưởng thành tại khu vực Tây Nguyên và hiệu quả can thiệp dự phòng lây nhiễm". *Luận án Tiến sĩ Y học, Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội*.
28. Phạm Thị Cẩm Tiên, Nguyễn Nhân Nghĩa, Lâm Hoàng Dũng, Phạm Thị Nhã Trúc (2022) "Tình hình nhiễm vi-rút viêm gan B và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ mang thai tại thành phố Cần Thơ năm 2021". *Tạp chí Y dược học Cần Thơ*, (50), 121-128.
29. Hoàng Thị Ngọc Trâm, Hồ Cẩm Tú, Trương Văn Vũ, et al. (2022) "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của thai phụ nhiễm HBV đẻ tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên". *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 152, (4), 136-144.
30. Lâm Quang Tùng, Nguyễn Quảng Bắc (2023) "Hình thái lâm sàng và xử trí sản phụ nhiễm vi rút viêm gan B tại bệnh viện phụ sản trung ương". *Tạp chí Y học Việt Nam*, 523, (2).
31. UNICEF (2021), *Điều tra các mục tiêu phát triển bền vững về trẻ em và phụ nữ Việt Nam 2020-2021*, <https://www.unicef.org/vietnam/vi/bao-cao/dieu-tra-cac-chi-tieu-phat-trien-ben-vung-ve-tre-em-va-phu-nu-viet-nam-2020-2021>,
32. Lê Thị Hồng Vân, Ngô Tuấn Minh, Trần Hải Yến (2022) "Nghiên cứu tỷ lệ, đặc điểm cận lâm sàng và các marker ở phụ nữ mang thai nhiễm virus viêm gan B tại bệnh viện quân y 103". *Tạp chí Y học Việt Nam*, 510, (2).

33. Vũ Tường Vân (1996) "Tình trạng nhiễm virút viêm gan B (HBV) ở phụ nữ có thai tại Hà Nội và khả năng lây truyền của HBV từ mẹ sang con". *Luận án tiến sĩ, Học Viện quân Y, Hà Nội.*

TIẾNG ANH

34. Abbott Diagnostics Division (2008) "ARCHITECT Anti-HBc II".

35. Abbott Diagnostics Division (2009) "ARCHITECT HBsAg Qualitative".

36. Abbott Diagnostics Division (2009) "ARCHITECT Anti-HBs".

37. Adane Adugna, Gebereclassie Demeke, Milkias Toru, et al. (2023) "Reduced protective efficacy of hepatitis B vaccine among fully vaccinated children in Ethiopia". *PLoS One*, 18, (7), e0288355.

38. Alexander Milne, David J West, Dang Van Chinh, Chris D Moyes, Gabriele Poerschke (2002) "Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBIG in newborn Vietnamese infants". *Journal of medical virology*, 67, (3), 327-333.

39. Amal Alghamdi, Nagwa Aref, Malak El-Hazmi, et al. (2013) "Correlation between hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels". *Saudi Journal of Gastroenterology*, 19, (6), 252.

40. Alicia Demirjian, Levy Ofer (2009) "Safety and efficacy of neonatal vaccination". *European journal of immunology*, 39, (1), 36-46.

41. Anja Saso, Kampmann Beate (2017) "Vaccine responses in newborns". *Seminars in immunopathology*, 39, (6), 627-642.

42. Anjum Qudisia (2014) "False positive Hepatitis B Surface Antigen due to recent vaccination". *International journal of health sciences*, 8, (2), 189.

43 Belloni. C, G Chirico, A Pistorio, P Orsolini, C Tinelli, G Rondini (1998) "Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants". *Acta Paediatrica*, 87, (3), 336-338.

44. Belopolskaya Maria, Viktor Avrutin, Sergey Firsov, Alexey Yakovlev (2015) "HBsAg level and hepatitis B viral load correlation with focus on pregnancy". *Ann Gastroenterol*, 28, (3), 379.
45. Bigham Mark, Arjuna Ponnampalam (2014) "Neutralization positive but apparent false-positive hepatitis B surface antigen in a blood donor following influenza vaccination". *Transfusion and Apheresis Science*, 50, (1), 92-94.
46. Blondheim Orna, David Bader, Martha Abend, et al. (1998) "Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants". *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*, 79, F206-8.
47. Centers for Disease Control and Prevention (2018), *Understanding how vaccines work*, <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/downloads/vacsafe-understand-color-office.pdf>, 2nd June
48. Centers for Disease Control and Prevention (2020), *Hepatitis B information: perinatal transmission*, <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/perinatalxmtn.htm>, 26th June
49. Centers for Disease Control and Prevention (2022), *Premature birth*, <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/features/premature-birth/index.html>, May 2023.
50. Centers for Disease Control and Prevention (2023), *Interpretation of hepatitis B serologic test results*, <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/interpretationOfHepBSerologicResults.htm>, 16th May, 2023
51. Centers for Disease Control and Prevention (2022), *Preterm birth*, <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm>,
52. Chang M S, S. Gavini, P. C. Andrade, J. McNabb-Baltar (2014) "Caesarean section to prevent transmission of hepatitis B: a meta-analysis". *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28, (8), 439-44.

53. Chen Chien-Yi, Huey-Ling Chen, Hung-Chieh Chou, Po-Nien Tsao, Wu-Shiun Hsieh, Mei-Hwei Chang (2014) "Weight-based policy of hepatitis B vaccination in very low birth weight infants in Taiwan: a retrospective cross-sectional study". *PloS one*, 9, (3), e92271-e92271.
54. Chen H. L., M. L. Zha, J. Y. Cai, G. Qin (2018) "Maternal viral load and hepatitis B virus mother-to-child transmission risk: A systematic review and meta-analysis". *Hepatology Research*, 48, (10), 788-801.
55. Chen Hong-Lin, Ji-Yu Cai, Yi-Ping Song, Man-Li Zha, Gang Qin (2019) "Vaginal delivery and HBV mother to child transmission risk after immunoprophylaxis: A systematic review and a meta-analysis". *Midwifery*, 74, 116-125.
56. Chen Huey-Ling, Chien-Nan Lee, Chin-Hao Chang, et al. (2015) "Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus". *Hepatology*, 62, (2), 375-386.
57. Chen Ping, Qinfen Xie, Xuan Lu, et al. (2017) "Serum HBeAg and HBV DNA levels are not always proportional and only high levels of HBeAg most likely correlate with high levels of HBV DNA: A community-based study". *Medicine*, 96, (33), e7766.
58. Costa Victoria, Zhen Zhao, Sabrina E Racine-Brzostek, Gadi Lalazar, He S Yang (2021) "An Interesting Case of Isolated False-Reactive Hepatitis B Surface Antigen". *Case Reports in Hepatology*, 2021.
59. Dachlan E. G., C. Nugraheni, A. Rahniayu, M. I. Aldika Akbar (2020) "Quantitative HBsAg and Qualitative HBeAg Predicts Intrauterine Placental Infection and Umbilical Blood Cord in Pregnant Women". *Journal of Family & Reproductive Health*, 14, (2), 106-115.
60. E B., K. Ko, R. Kim, et al. (2023) "Residual risk of mother-to-child transmission of HBV despite timely hepatitis B vaccination: a major challenge to eliminate hepatitis B infection in Cambodia". *BMC Infectious Diseases*, 23, (1), 261.

61. Eric E Mast, W Ward John (2008) Hepatitis B vaccines. *Vaccines*. Elsevier, 205-241
62. European Association For The Study Of The Liver (2017) "EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection". *Journal of hepatology*, 67, (2), 370-398.
63. Fleiss Joseph L, Bruce Levin, Myunghee Cho Paik (2013) *Statistical methods for rates and proportions*, John wiley & sons,
64. Fouad Rabab, Sherief Musa, Dina Sabry, et al. (2020) "Analysis of clinical and virologic features in Hepatitis B e Antigen (HBeAg)-negative and HBeAg-positive Egyptian chronic hepatitis B patients". *African Health Sciences*, 20, (2), 649-655.
65. Fujiko Masita, Maisuri T Chalid, Susan I Ie, et al. (2015) "Chronic hepatitis B in pregnant women: is hepatitis B surface antigen quantification useful for viral load prediction?". *International Journal of Infectious Diseases*, 41, 83-89.
66. Ganji Azita, Abbas Esmaeilzadeh, Kamran Ghafarzadegan, Hoda Helalat, Houshang Rafatpanah, Ali Mokhtarifar (2011) "Correlation between HBsAg quantitative assay results and HBV DNA levels in chronic HBV". *Hepatitis monthly*, 11, (5), 342.
67. Greenup Astrid-Jane, Pok Kern Tan, Vi Nguyen, 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.
68. Hambridge T., Y. Nartey, A. Duah, A. Plymoth (2019) "Hepatitis B mother-to-child transmission in the Eastern region of Ghana: a cross-sectional pilot study". *Pan African Medical Journal*, 33, 218.
69. Heinz J Schmitt, Knuf Marcus, Ortiz Esteban, Sanger Roland, Uwamwezi Marie Chantal, Kaufhold Achim (2000) "Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis–hepatitis B virus–inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections". *The Journal of pediatrics*, 137, (3), 304-312.

70. Hendrickson Blake, Saleem Kamili, Tim Timmons, Peter C Iwen, Caitlin Pedati, Thomas Safranek (2018) "Notes from the field: false-negative hepatitis B surface antigen test results in a hemodialysis patient—Nebraska, 2017". *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67, (10), 311.
71. Hu Yao, Hui Yu (2020) "Prevention strategies of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV) infection". *Pediatric Investigation*, 4, (02), 133-137.
72. Hyun MH, Y-S Lee, JH Kim, et al. (2017) "Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus". *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 45, (12), 1493-1505.
73. Jiang M., B. Zhu, Q. Yao, H. Lou, X. Zhang (2021) "Anti-HBs levels in children under the age of two years born to HBV carrier mothers after immunoprophylaxis: a multicenter cross-sectional study". *BMC Pediatrics*, 21, (1), 492.
74. Jiragraivutidej Chanya, Pisit Tangkijvanich, Surasith Chaithongwongwatthana (2021) "Use of Hepatitis Be Antigen to identify pregnant women with hepatitis B virus infection who need antiviral therapy for prevention of mother-to-child transmission". *Cureus*, 13, (10).
75. Jourdain Gonzague, Nicole Ngo-Giang-Huong, Linda Harrison, et al. (2018) "Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B". *New England Journal of Medicine*, 378, (10), 911-923.
76. Junqueira A L, V R Tavares, R M Martins, et al. (2011) "Presence of maternal anti-HBs antibodies does not influence hepatitis B vaccine response in Brazilian neonates". *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106, (1), 113-6.
77. Jutavijittum Prapan, Amnat Yousukh, Bounnack Saysanasongkham, et al. (2016) "High rate of hepatitis B virus mother-to-child transmission in Lao people's Democratic Republic". *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 47, (2), 214.
78. Kent State University (2023) "Pearson Correlation".

79. Kevin M. Sullivan, M. Soe Minn (2007) "Sample Size: X-Sectional, Cohort, & Randomized Clinical Trials".
80. Klingen Joseph, Marcel Yibirin, Jessica P Hwang, Harrys A Torres (2021) Rates of false-positive hepatitis B surface antigen is low in cancer patients. *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press.
81. Ko Stephen C, Sarah F Schillie, Tanja Walker, et al. (2014) "Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis B surface antigen-positive women". *Vaccine*, 32, (18), 2127-2133.
82. Lampertico Pietro, Kosh Agarwal, Thomas Berg, et al. (2017) "EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection". *Journal of hepatology*, 67, (2), 370-398.
83. Lao Terence T, Daljit S Sahota, Lai-Wa Law, Yvonne KY Cheng, Tak-Yeung Leung (2014) "Age-specific prevalence of hepatitis B virus infection in young pregnant women, Hong Kong Special Administrative Region of China". *Bulletin of the World Health Organization*, 92, 782-789.
84. Lee C., Y. Gong, J. Brok, E. H. Boxall, C. Gluud (2006) "Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers". *Cochrane database of systematic reviews*, (2), Cd004790.
85. Li Wenhui, Li Jia, Xin Zhao, Xiaoyuan Wu, Hongxia Tang (2018) "Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries". *BMC gastroenterology*, 18, (1), 121-121.
86. Lin Yayun, Yan Liu, Guifeng Ding, et al. (2018) "Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads". *Scientific reports*, 8, (1), 15514.
87. Liu Cui-Ping, Yi-Lan Zeng, Min Zhou, et al. (2015) "Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis". *Internal Medicine*, 54, (7), 711-716.

88. Liu Dan, Yan Liu, Jiaqi Ni, et al. (2022) "Hepatitis B infection among pregnant women in China: A systematic review and meta-analysis". *Frontiers in Public Health*, 10.
89. Liu J., J. Wang, T. Yan, et al. (2019) "Efficacy and safety of telbivudine and tenofovir disoproxil fumarate in preventing hepatitis B vertical transmission: A real-life practice". *Journal of viral hepatitis*, 26, (10), 1170-1177.
90. Liu Xiaoxiao, Can Chen, Daixi Jiang, et al. (2021) "Comparison of HBV-DNA and HBeAg as antiviral therapeutic indicators among HBV-infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis". *Annals of Palliative Medicine*, 10, (9), 9362-9371.
91. Lu L. L., B. X. Chen, J. Wang, et al. (2014) "Maternal transmission risk and antibody levels against hepatitis B virus e antigen in pregnant women". *International Journal of Infectious Diseases*, 28, 41-4.
92. Lu Y., Y. Song, X. Zhai, et al. (2021) "Maternal hepatitis B e antigen can be an indicator for antiviral prophylaxis of perinatal transmission of hepatitis B virus". *Emerging microbes & infections*, 10, (1), 555-564.
93. Márcia Soares Freitas da Motta, Márcia Mussi-Pinhata Marisa, Moysés Jorge The, Fumiko Tachibana Yoshida Clara, Barbosa Sandoval de Souza Cleonice (2002) "Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life". *Vaccine*, 20, (11-12), 1557-1562.
94. Milne Alexander, J West David, Van Chinh Dang, D Moyes Chris, Poerschke Gabriele (2002) "Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBIG in newborn Vietnamese infants". *Journal of medical virology*, 67, (3), 327-333.
95. Miralha Alexandre, Adriana Malheiro, Angelica Miranda, George Rutherford, Maria Alecrim (2012) "Response to the complete hepatitis B vaccine regimen in infants under 12 months of age: A case series". *The Brazilian journal of infectious diseases* 17.

96. M. Miyakawa, L. M. Yoshida, H. T. Nguyen, et al. (2021) "Hepatitis B virus infection among pregnant mothers and children after the introduction of the universal vaccination program in Central Vietnam". *Scientific reports*, 11, (1), 8676.
97. Navabakhsh Behrouz, Narges Mehrabi, Arezoo Estakhri, Mehdi Mohamadnejad, Hossein Poustchi (2011) "Hepatitis B virus infection during pregnancy: transmission and prevention". *Middle East journal of digestive diseases*, 3, (2), 92.
98. Nelson Noele P, Denise J Jamieson, Trudy V Murphy (2014) "Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission". *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 3 (1), 7-12.
99. Noubiap J. J., S. T. Ndoula (2022) "Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B: birth-dose vaccination is not enough". *The Lancet Global Health*, 10, (4), 455-456.
100. Omenaca F, L Vazquez, P Garcia-Corbeira, et al. (2018) "Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity". *Vaccine*, 36, (7), 986-996.
101. Omenaca Felix, Jose Garcia-Sicilia, Reyes Boceta, Pilar García-Corbeira (2010) "Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine". *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2010.
102. Ouoba Serge, Ko Ko, Moussa Lingani, et al. (2023) "Intermediate hepatitis B virus infection prevalence among 1622 pregnant women in rural Burkina Faso and implications for mother-to-child transmission". *Scientific Reports*, 13, (1), 6115.
103. Pan C. Q. (2022) "The role of tenofovir disoproxil fumarate for preventing vertical transmission of hepatitis B". *Antiviral Therapy*, 27, (2), 13596535221076640.

104. Pan Calvin Q, Zhongping Duan, Erhei Dai, et al. (2016) "Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load". *New England journal of medicine*, 374, (24), 2324-2334.
105. Pan Calvin Q, Huy Trinh, Alan Yao, Ho Bae, Lillian Lou, Sing Chan (2014) "Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Asian-Americans with chronic hepatitis B in community settings". *PLoS One*, 9, (3), e89789.
106. Pan Yu-Chen, Zhi-Fang Jia, Yue-Qi Wang, et al. (2020) "The role of caesarean section and nonbreastfeeding in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus in HBsAg-and HBeAg-positive mothers: results from a prospective cohort study and a meta-analysis". *Journal of viral hepatitis*, 27, (10), 1032-1043.
107. Petrova M., V. Kamburov (2010) "Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications". *World journal of gastroenterology*, 16, (40), 5042-6.
108. Pierre Van Damme (2016) "Long-term protection after hepatitis B vaccine". *Oxford University Press*.
109. Poovorawan Yong , Voranush Chongsrisawat, Apiradee Theamboonlers, Geert Leroux-Roels, Diana Crasta Priya, Karin Hardt (2012) "Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers". *Human vaccines & immunotherapeutics*, 8, (7), 896-904.
110. Qin W., Y. Wang, X. Zhang, et al. (2022) "A retrospective study of hepatitis B vaccination in preterm birth and low birth weight infants born to hepatitis B surface antigen-positive mothers: Time to close the policy-practice gap". *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 18, (7), 2155390.
111. Samant Hrishikesh, Anand Joshi, Philip Abraham, Devendra Desai, Tarun Gupta (2016) "Correlation of quantitative HbsAg with quantitative HBV DNA in different phases of chronic hepatitis B (CHB) patients". *Journal Liver research, disorder and therapy*, 1, (3), 71-74.

112. Schwarzwald Heidi, Nancy E Kline (2001) "False positive hepatitis B surface antigen test caused by hepatitis B vaccine". *The Pediatric infectious disease journal*, 20, (11), 1101-1102.
113. Seeger Christoph, William S Mason (2015) "Molecular biology of hepatitis B virus infection". *Virology*, 479, 672-686.
114. Singh Jagtar, Shweta Sinha (2015) "Emerging of RNA viruses: a threat of epidemics around-the-clock". *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 6, (3), 80-92.
115. Sun Kui-Xia, Jie Li, Feng-Cai Zhu, et al. (2012) "A predictive value of quantitative HBsAg for serum HBV DNA level among HBeAg-positive pregnant women". *Vaccine*, 30, (36), 5335-5340.
116. Tan Zhangmin, Yuzhu Yin, Jin Zhou, Lingling Wu, Chengfang Xu, Hongying Hou (2016) "Telbivudine treatment of hepatitis B virus-infected pregnant women at different gestational stages for the prevention of mother-to-child transmission: Outcomes of telbivudine treatment during pregnancy". *Medicine*, 95, (40).
117. Tang Derek M, Theo Heller, Christopher Koh (2016) "The many faces of positive hepatitis B surface antigen". *Hepatology*, 64, (4), 1379-1381.
118. Tekin Suda Koruk, Ayse Batirel, Sukran Kose, et al. (2015) "Evaluation of hepatitis B virus transmission and antiviral therapy among hepatitis B surface antigen-positive pregnant women". *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41, (12), 1870-1876.
119. Teriaky Anouar, Bandar Al-Judaibi (2013) "Correlation between HBsAg quantitation and HBV DNA in HBeAg-Negative HBV/D patients". *Saudi Journal of Gastroenterology*, 19, (6), 243.
120. Tran Tram T, Stuart C Gordon, Scott Fung, et al. (2015) "Hepatitis B e antigen status and hepatitis B DNA levels in women of childbearing age with chronic hepatitis B infection screening for clinical trials". *PLoS One*, 10, (3), e0121632.
121. Tregnaghi Marcelo, Betzana Zambrano, Eduardo Santos-Lima (2012) "Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T

combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants". *The Pediatric infectious disease journal*, 31, (1), e24-e30.

122. Tregnaghi Miguel W, Betzana Zambrano, Eduardo Santos-Lima (2011) "Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants". *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30, (6), e88-e96.

123. Trevethan R. (2017) "Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice". *Frontiers in public health*, 5, 307.

124. Umar Muhammad, Shifa Umar, Haider Ali Khan (2013) "HBV perinatal transmission". *International journal of hepatology*, 2013.

125. Van den Ende Caroline, Cinzia Marano, Ayla van Ahee, Eveline M Bunge, Laurence De Moerlooze (2017) "The immunogenicity of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in children: a systematic review of 30 years of experience". *Expert review of vaccines*, 16, (8), 789-809.

126. Venkatakrishnan Balasubramanian, Adam Zlotnick (2016) "The structural biology of hepatitis B virus: form and function". *Annual review of virology*, 3, 429-451.

127. Vodkin I, H Patton (2014) "Management of Hepatitis B virus infection during pregnancy". *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 60, (4), 205-214.

128. Vu Hai Vinh, Yusuke Shimakawa, Jin Kim, et al. (2021) "Assessment and simplification of treatment eligibility among patients with chronic hepatitis B infection in Vietnam". *Clinical Infectious Diseases*, 73, (5), e1072-e1077.

129. Walker Tanja Y, Emily A Smith, Nancy Fenlon, et al. (2016) "Characteristics of pregnant women with hepatitis B virus infection in 5 US public health jurisdictions, 2008-2012". *Public Health Reports*, 131, (5), 685-694.

130. Wang Bin, XX Xu, HX Wen, et al. (2017) "Influencing factors for non/low-response to hepatitis-B vaccine in infants of HBsAg positive mothers". *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 38, (7), 911-915.
131. Wang C, Y-C Pan, Z-F Jia, et al. (2022) "The relationship between hepatitis B virus serum DNA, RNA and quantitative hepatitis B surface antigen, and the predictive value for mother-to-child transmission: an observational cohort study". *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 129, (2), 241-247.
132. Wang Fuzhen, Guomin Zhang, Hui Zheng, et al. (2017) "Post-vaccination serologic testing of infants born to hepatitis B surface antigen positive mothers in 4 provinces of China". *Vaccine*, 35, (33), 4229-4235.
133. Wang Jing, Jinfeng Liu, Caijing Qi, et al. (2015) "Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate to prevent vertical transmission in mothers with lamivudine-resistant HBV". *Antiviral therapy*, 20, (7), 681-687.
134. Wei Fan , Zhang Miao, Zhu Yi-Min, Zheng Ying-Jie (2020) "Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis". *American journal of preventive medicine*.
135. World Health Organization (2015) "Preventing perinatal hepatitis B virus transmission: a guide for introducing and strengthening hepatitis B birth dose vaccination".
136. World Health Organization (2017) *Global hepatitis report 2017*, World Health Organization,
137. World Health Organization (2017), *Eliminate hepatitis: WHO 2017*, <https://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who> 28th July, 2017
138. World Health Organization (2017) *WHO guidelines on hepatitis B and C testing*, World Health Organization,
139. World Health Organization (2017) "Prevention, Care and Treatment of Viral Hepatitis in the African Region: Framework for Action, 2016–2020". *Regional Office for Africa*.

140. World Health Organization (2020) "Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy.".
141. World Health Organization (2022), *Immunization coverage* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>, 6 March 2023.
142. World Health Organization (2022), *Hepatitis B*, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, January, 2023.
143. Wu C. H., W. C. Huang, C. H. Chen, S. N. Lu (2022) "Outcomes of hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccination in high-risk newborns born to HBeAg-positive mothers". *Biomedical journal*, 45, (5), 798-805.
144. Yali Hu, Chen Jie, Wen Jian, Xu Chenyu, Zhang Shu, Xu and Yi-Hua Biyun, Zhou (2013) "Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus". *BMC Pregnancy and Childbirth*, 13, 119.
145. Yang Mei, Qin Qin, Qiong Fang, Lixin Jiang, Shaofa Nie (2017) "Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: a meta-analysis". *BMC pregnancy and childbirth*, 17, (1), 1-10.
146. Yang Qingqing, Zhaohui Zhong, Yalan Yang, Yang Ma, Kecelia T Flomo (2020) "Efficacy and safety of tenofovir in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B, a meta-analysis". *Gastroenterología y Hepatología*, 43, (10), 640-648.
147. Yi W., M. H. Li, Y. Xie, et al. (2017) "Prospective cohort study on the efficacy and safety of telbivudine used throughout pregnancy in blocking mother-to-child transmission of hepatitis B virus". *Journal viral hepatology*, 24 Suppl 1, 49-56.
148. Zeleke E. D., D. G. Assefa, M. Joseph, et al. (2021) "Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A systematic review and meta-analysis of randomised control trials". *Reviews in Medical Virology*, 31, (5), 1-16.

149. Zeng Q. L., Z. J. Yu, F. Ji, et al. (2021) "Tenofovir alafenamide to prevent perinatal hepatitis B transmission: a multicenter, prospective, observational study". *Clinical infectious diseases*, 73, (9), e3324-e3332.
150. Zhang H., C. Q. Pan, Q. Pang, R. Tian, M. Yan, X. Liu (2014) "Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice". *Hepatology*.
151. Zhang W., C. Xu, Y. Rui, et al. (2022) "Efficacy of the hepatitis B vaccine alone in the prevention of hepatitis B perinatal transmission in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers". *Journal of virus eradication*, 8, (2), 100076.
152. Zhang X., H. Zou, Y. Chen, et al. (2021) "The effects of increased dose of hepatitis B vaccine on mother-to-child transmission and immune response for infants born to mothers with chronic hepatitis B infection: a prospective, multicenter, large-sample cohort study". *BMC medicine*, 19, (1), 148.
153. Zhou Mingshu, Li Li, Lirong Han, Fangli Sun, Nuo Yi (2021) "Breast-Feeding is Not a Risk Factor of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus". *International Journal of General Medicine*, 1819-1827.
154. Zhu B., X. Lv, Z. Zhao, et al. (2021) "Comparison of the efficacy and safety of tenofovir and telbivudine in interrupting mother-to-child transmission of hepatitis B virus". *Medicine*, 100, (44), e27695.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Nguyễn Minh Ngọc**, Phạm Trần Diệu Hiền, Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Mộng Hoài Thu, Nguyễn Thị Phương Lan, Lâm Mỹ Linh, Hoàng Quốc Cường, Hà Thị Bích Ngọc, Phạm Quốc Huy, Hồ Xuân Nguyên, Nguyễn Vũ Thượng, Trần Ngọc Hữu (2022), “Tỉ lệ thai phụ nhiễm vi rút viêm gan B cần điều trị và bỏ lỡ điều trị dự phòng kháng vi rút trong thai kỳ tại một số bệnh viện khu vực phía Nam, 2019-2020”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 32, số 4 phụ bản -2022, tr 93-111.
2. Phạm Trần Diệu Hiền, **Nguyễn Minh Ngọc**, Lê Mạnh Hùng, Hoàng Quốc Cường (2022), “Tổng quan về tình hình nhiễm vi rút viêm gan B ở phụ nữ mang thai và các hướng dẫn xử trí hiện nay”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 32, số 4 phụ bản -2022, tr 30-39.
3. **M.N Nguyen**, T.D.H.Pham, T.T.H.Nguyen, V.N.Khuu, M.H.Le, Q.T.Le, M.D.Chau, V.N.T.Nguyen, N.H Tran, Q.C.Hoang (2022), “Quantitative HBsAg and HBV DNA levels: correlation in pregnant women with hepatitis B virus infection in Southern Viet Nam”, *Infektsionnye Bolezni (Infectious diseases)*, volume 20, No 3, p. 59–66.
4. **Minh Ngoc Nguyen**, Thi Thu Huong Nguyen, Tran Dieu Hien Pham, Van Nghia Khuu, Quoc Cuong Hoang, Vu Thuong Nguyen, Ngoc Huu Tran (2023), “HBeAg testing is better than quantitative HBsAg assay as an alternative to HBV DNA assay among HBV-infected pregnant women”, *Journal of Infection in Developing Countries*, volume 17, No 10:1489-1492.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: PHIẾU THÔNG TIN NGHIÊN CỨU VÀ PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

PHỤ LỤC 2: HỒ SƠ NGHIÊN CỨU

1. Hồ sơ nhóm thu tuyển tại Bệnh viện Nhiệt Đới
2. Hồ sơ nhóm thu tuyển tại Bệnh viện Từ Dũ và Bệnh viện đa khoa Đồng Tháp

PHỤ LỤC 3: CÁC QUY TRÌNH LẤY MÁU

1. Quy trình lấy máu mẹ
2. Quy trình lấy máu con

PHỤ LỤC 4: CÁC QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM

1. Quy trình xét nghiệm HBV DNA
2. Quy trình xét nghiệm định lượng HBsAg
3. Quy trình xét nghiệm định tính HBsAg
4. Quy trình xét nghiệm định lượng anti-HBs
5. Quy trình xét nghiệm định tính anti-HBc

PHỤ LỤC 5: CHỨNG NHẬN CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC

PHỤ LỤC 6: DANH SÁCH THAI PHỤ:

1. Danh sách thai phụ thu tuyển tại Bệnh Viện Nhiệt Đới
2. Danh sách thai phụ thu tuyển tại Bệnh viện Từ Dũ
3. Danh sách thai phụ thu tuyển tại Bệnh Viện Đa Khoa Đồng Tháp

PHIẾU THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

Tên Nghiên cứu: Nghiên cứu tình trạng nhiễm HBV ở trẻ em sinh ra từ mẹ có HBV và các yếu tố liên quan đến khoảng trống miễn dịch ở các đối tượng này

Phiên bản; ngày của ICF: Phiên bản 2.0, ngày 25 tháng 03 năm 2019

Nghiên cứu viên chính: TS.BS Hoàng Quốc Cường

Mã số người tham gia: _____

GIỚI THIỆU NGHIÊN CỨU

Bạn và con bạn đang được mời tham gia vào một nghiên cứu dịch tễ học. Bạn hoàn toàn có quyền tham gia và đồng ý cho con mình vào nghiên cứu này hay không. Xin vui lòng dành thời gian đọc các thông tin của nghiên cứu này và hãy hỏi bất kỳ câu hỏi nào mà bạn có thể hỏi.

Khi bạn quyết định đồng ý tham gia và cho con mình tham gia, bạn sẽ ký vào phiếu cung cấp thông tin và phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu. Bạn sẽ được giữ một bản sao của các phiếu đã ký để lưu giữ. Bản gốc của các phiếu sẽ lưu giữ vào hồ sơ của trung tâm nghiên cứu.

Khoảng 660 thai phụ và trẻ sinh ra từ các thai phụ này sẽ tham gia vào nghiên cứu.

Thông tin về nghiên cứu

Viêm gan vi rút B là một bệnh phổ biến toàn cầu, do vi rút viêm gan B (HBV) gây ra. Bệnh có thể lây truyền qua đường máu, đường tình dục, từ mẹ truyền sang con. Nhiễm HBV có thể gây viêm gan mạn tính và hậu quả cuối cùng là xơ gan hoặc ung thư gan. Tại châu Á đường lây truyền HBV chính là từ mẹ sang con, ít nhất 90% người Việt Nam bị nhiễm HBV qua đường này, đây là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến nhiễm HBV mạn tính. Việc điều trị dự phòng cho thai phụ 3 tháng cuối của thai kỳ bằng thuốc kháng vi rút kết hợp tiêm ngừa và kháng thể, theo dõi sát người mẹ để phát hiện viêm gan bùng phát là rất quan trọng.

Nghiên cứu này nhằm mục đích:

1. Xác định tình trạng nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV đã được điều trị bằng thuốc kháng vi rút trong thời kỳ mang thai.
2. Xác định tình trạng nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV không điều trị bằng thuốc kháng vi rút.

3. Khảo sát các yếu tố liên quan đến khoảng trống miễn dịch ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBV.

Nghiên cứu này triển khai tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, bệnh viện Từ Dũ và Bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp.

Sau khi bạn đồng ý và cho con bạn tham gia nghiên cứu thì bạn sẽ thực hiện những việc sau:

- Trả lời bảng câu hỏi với một số thông tin cá nhân của gia đình và con bạn liên quan đến bệnh của bạn và con bạn.
- Trả lời thông tin về tình hình sức khỏe của bạn và con bạn.
- Nếu bạn đang mang thai tuần thứ 25±2 thai kỳ, bạn sẽ được lấy 6ml máu vào lúc thu tuyến và sau sinh 3, 6 tháng. Nếu bạn đến bệnh viện lúc chuyển dạ thì bạn sẽ được lấy 6ml máu vào lúc thu tuyến.
- Một năm sau, con bạn sẽ được lấy khoảng 3 ml máu để xét nghiệm chẩn đoán bệnh.

Mọi thông tin sẽ được giữ bí mật. Các kết quả xét nghiệm sẽ chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu, .

Nếu có bất kỳ thông tin nào mà bạn không hiểu, chúng tôi sẽ trả lời các thắc mắc của bạn.

Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, bạn có quyền từ chối bất kỳ lúc nào.

Lợi ích khi bạn tham gia nghiên cứu

- Bạn/con bạn có thể không nhận được lợi ích trực tiếp từ việc tham gia vào nghiên cứu này.
- Bạn sẽ được tư vấn về vấn đề sức khỏe của con nếu trẻ bị nhiễm HBV
- Bạn/con bạn được thực hiện một số xét nghiệm chẩn đoán và theo dõi bệnh miễn phí dùng cho mục đích nghiên cứu, bạn sẽ được thông báo kết quả xét nghiệm.

Bạn sẽ nhận được khoản tiền là 100.000 đồng Việt Nam cho mỗi lần tham gia để hỗ trợ cho các chi phí đi lại tham gia nghiên cứu.

Rủi ro khi tham gia nghiên cứu

Việc lấy máu ở khuỷu tay do các điều dưỡng có kinh nghiệm thực hiện sẽ không làm cho bạn/con bạn đau nhiều chỉ để lại một vết thâm nhỏ, không ảnh hưởng gì đến bạn/con bạn trước mắt cũng như sau này.

CÁC VẤN ĐỀ VỀ PHÁP LÝ VÀ TÀI CHÍNH

Điều gì xảy ra nếu bạn/con bạn bị tổn hại trong khi tham gia nghiên cứu này?

Nếu con bạn bị tổn thương do thực hiện các quy trình khi tham gia nghiên cứu, bạn/con bạn có thể được bồi thường. Bác sĩ nghiên cứu sẽ cung cấp cho bạn thông tin về cách để nhận được bồi thường trong trường hợp chấn thương.

Việc ký vào phiếu này sẽ không ảnh hưởng tới quyền thực hiện các thủ tục tố tụng của bạn nếu bạn tin rằng con bạn bị thương vì đã tham gia vào nghiên cứu này.

Nếu con bạn có bảo hiểm y tế, vui lòng kiểm tra với công ty bảo hiểm của con bạn để chắc chắn rằng việc tham gia vào nghiên cứu này sẽ không ảnh hưởng đến hợp đồng bảo hiểm của con bạn.

Bạn có phải trả khoản tiền nào để được tham gia vào nghiên cứu không?

Bạn/con bạn không phải chi trả cho việc con bạn tham gia nghiên cứu này. Con bạn sẽ được khám và chăm sóc y tế liên quan đến nghiên cứu miễn phí.

Bạn có thể chia sẻ các thông tin này không?

Các thông tin mà chúng tôi cung cấp cho bạn thuộc quyền sở hữu của nghiên cứu này. Nhưng bạn hoàn toàn có thể chia sẻ các thông tin này với bác sĩ, gia đình hoặc bạn bè của bạn khi bạn thảo luận về việc tham gia vào nghiên cứu và chăm sóc sức khỏe của con bạn.

Ai đã xét duyệt nghiên cứu?

Nghiên cứu này đã được hội đồng khoa học và đạo đức trong nghiên cứu, xét duyệt để bảo vệ sự an toàn, quyền, sức khỏe và phẩm giá của bạn hoặc con bạn. Nghiên cứu này đã được Bộ Y tế Việt Nam và Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu của Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh xét duyệt và đưa ra ý kiến chấp thuận.

Bạn cần liên lạc với ai nếu bạn có câu hỏi?

Người cần liên hệ nếu có câu hỏi:

Tên: TS.BS Hoàng Quốc Cường

Địa chỉ: Viện Pasteur TP.HCM. 167 Pasteur, Phường 8, Quận 3, TP.HCM

Số điện thoại: (083) 820 6485

PHIẾU CHẤP THUẬN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên người tham gia nghiên cứu
Mã số đối tượng:	
Tên Nghiên cứu:	Nghiên cứu tình trạng nhiễm HBV ở trẻ em sinh ra từ mẹ có HBV và các yếu tố liên quan đến khoảng trống miễn dịch ở các đối tượng này
Số phiên bản; ngày của ICF:	Phiên bản 2.0, ngày 25/03/2019
Mã số Nghiên cứu:	
Nghiên cứu viên chính	TS.BS Hoàng Quốc Cường

Tôi xác nhận như sau:

- Tôi đã đọc và hiểu phiếu cung cấp thông tin cho nghiên cứu "Nghiên cứu tình trạng nhiễm HBV ở trẻ em sinh ra từ mẹ có HBV và các yếu tố liên quan đến khoảng trống miễn dịch ở các đối tượng này". Tôi có đủ thời gian để suy nghĩ về việc tham gia.
- Tôi hài lòng với những câu trả lời cho tất cả các thắc mắc của tôi.
- Tôi đã được nhận một bản sao của phiếu cung cấp thông tin và đơn tình nguyện tham gia này để tự lưu giữ.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền tiếp cận các dữ liệu được những người có trách nhiệm cung cấp trong phiếu cung cấp thông tin
- Tôi cho phép thông tin cá nhân của tôi được thu thập và sử dụng cho các mục đích liên quan đến nghiên cứu này.
- Tôi đồng ý việc có thể được liên lạc vào một ngày sau này để xin sự cho phép của tôi liên quan đến nghiên cứu này hoặc bất cứ nghiên cứu phụ nào liên quan.

Bằng việc ký vào phiếu này tôi đồng ý

- Tham gia vào nghiên cứu
- Các thông tin của tôi được sử dụng như được nêu trong phiếu chấp thuận
- Các mẫu máu của tôi được sử dụng như được nêu trong phiếu chấp thuận

Người tham gia nghiên cứu

Chữ ký/dấu vân tay (người tham gia không biết đọc hoặc biết viết)

Ngày/Tháng/Năm và giờ:

___ / ___ / ___ ___

Họ và tên:

Tôi xác nhận rằng tôi đã thực hiện quá trình lấy ý kiến chấp thuận tham gia nghiên cứu theo quy định áp dụng.

Người làm chứng

Họ và tên:

Chữ ký:

Nghiên cứu viên/Người được ủy quyền lấy ý kiến chấp thuận tham gia nghiên cứu

Chữ ký

Ngày (Ngày/Tháng/Năm):

___ / ___ / ___ ___

Họ và tên của nghiên cứu viên/người được ủy quyền:

.....

Version 2.0 ngày 25/03/2019

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM HBV Ở TRẺ EM SINH RA TỪ MẸ NHIỄM HBV
VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KHOẢNG TRỐNG
MIỄN DỊCH Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG NÀY**

VIỆN PASTEUR TP.HCM

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

(ĐỢT KHÁM BÀ MẸ MANG THAI Ở TUẦN THỨ 25±2)

NHÓM: Bà mẹ có dự phòng TDF

Mã số đối tượng nghiên cứu : N Đ M _ _ _

Tên đối tượng:

Địa chỉ:.....

Số điện thoại liên lạc :

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện bệnh Nhiệt đới TP.HCM

PHẦN 1: CÁC THÔNG TIN CỦA BÀ MẸ MANG THAI ĐỢT TUẦN THỨ 25±2**1.1 THÔNG TIN CHUNG**

STT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
A1	Ngày sinh của mẹ: ___/___/___ (dd/mm/yy)		
A2	Trình độ học vấn của mẹ	1. Không biết chữ 2. Tiểu học 3. Trung học cơ sở 4. Trung học phổ thông 5. Trung cấp/cao đẳng/đại học 6. Khác.....	
A3	Nghề nghiệp chính hiện nay của mẹ	1. Nội trợ 2. Làm Nông 3. Công nhân. 4. Văn phòng 5. Buôn bán, dịch vụ kinh doanh 6. Khác.....	
A4	PARA	□□□□	
A5	Kết quả xét nghiệm HbsAg (đã có)	1. Dương tính 2. Âm tính	
A6	Kết quả xét nghiệm HbeAg (nếu có)	1. Dương tính 2. Âm tính	
A7	Kết quả xét nghiệm HBV-DNA (nếu có)	

1.2. KIỂM TRA SỨC KHỎE CỦA MẸ

Phần kiểm tra sức khỏe	Bình thường	Không bình thường	Ghi chú triệu chứng
Tổng trạng chung			
Tim			
Phổi			
Bụng			
Khác (Tai mũi họng, cơ xương khớp, thần kinh, da niêm)			

Chi tiết, bổ sung:.....
.....
.....
.....
.....
.....

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên bác sĩ:	Chữ ký:	Ngày: __/__/__ (dd/mm/yy)
--------------------	----------------	----------------------------------

PHẦN 4: LẤY MẪU MÁU

MẪU MÁU	a	THỂ TÍCH MÁU CẦN LẤY	6 ml
---------	---	----------------------	------

- Dán nhãn mẫu máu
- Lấy mẫu máu

Mẫu máu: a
Thể tích máu đã thu thập: __. __ ml
Có lấy đủ thể tích máu không: <input type="checkbox"/> có <input type="checkbox"/> không
Nếu không, nêu lý do: <input type="checkbox"/> Không tìm thấy ven <input type="checkbox"/> Người nhà/ bệnh nhân từ chối lấy <input type="checkbox"/> Khác, ghi rõ:
Số lần thực hiện lấy máu: __ lần

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên điều dưỡng:	Chữ ký:	Ngày: __/__/__ (dd/mm/yy)
-----------------	---------	---------------------------

PHẦN 5: KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM ĐỢT 1

Mã số đối tượng nghiên cứu: N Đ a ___ ___ ___

Mẫu máu: a

STT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
D1	Kết quả xét nghiệm Định lượng HBsAg		<i>Điền kết quả</i>
D2	Kết quả xét nghiệm ALT		<i>Điền kết quả</i>
D6	Kết quả xét nghiệm HBeAg	<input type="checkbox"/> Dương tính <input type="checkbox"/> Âm tính	
D7	Nồng độ HBV - DNA		<i>Điền kết quả</i>

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên NCV:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
-----------------	----------------	-------------------------------------

Version 2.0 ngày 25/03/2019

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM HBV Ở TRẺ EM SINH RA TỪ MẸ NHIỄM HBV
VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KHOẢNG TRỐNG
MIỄN DỊCH Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG NÀY**

VIỆN PASTEUR TP.HCM

**ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU
(ĐỢT KHÁM SAU SINH 3 THÁNG)**

NHÓM: Bà mẹ có dự phòng TDF

PHẦN 1: THÔNG TIN ĐỢT KHÁM SAU SINH 3 THÁNG**1.1. THÔNG TIN CHUNG CỦA TRẺ**

TT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
A1	Trẻ sinh ở tuần thứ mấy thai kỳ Ngày sinh của trẻ	___ tuần ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)	Xem thêm số khám thai
A2	Cân nặng lúc sinh Chiều cao lúc sinh	___ gram ___ cm	
A3	Bệnh lý kèm theo của trẻ (nếu có)	
A4	Trẻ có được tiêm ngừa viêm gan lúc sinh hay không?	1. Có 2. Không	Xem thêm số khám thai
A5	Thời gian chuyển dạGiờ	Xem thêm số khám thai
A6	Nhiễm trùng ối	1.Có 2.Không	Xem thêm số khám thai
A7	Xuất huyết âm đạo	1.Có 2.Không	Xem thêm số khám thai
A8	Nguy cơ sinh non (<37 tuần)	1.Có 2.Không	Xem thêm số khám thai
A9	Kiểu sinh	1. Sinh thường 2. Sinh có hỗ trợ 3. Sinh mổ	Xem thêm số khám thai
A10	Trẻ có bú mẹ không?	1.Có 2.Không	
A11	Thời điểm tiêm vắc xin viêm gan B sơ sinh cách sinh bao lâu?	1. cùng ngày sinh 2. sau ngày sinh	Xem số tiêm ngừa. Nếu chọn 1, chuyển A13

TT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
A12	Chị có biết nguyên nhân nào làm cho trẻ được tiêm vắc xin sau ngày sinh không?	1. Do bác sĩ chỉ định 2. Do người nhà sợ tiêm quá sớm cho trẻ 3. Do bệnh viện không có vắc xin 4. Không rõ	
A13	Trẻ có tiêm HBIG không?	1. Có 2. Không 3. Không biết	Nếu chọn 2,3 chuyển B1
A14	Thời điểm tiêm HBIG cách sinh bao lâu?	1. Cùng ngày sinh 2. Sau ngày sinh	Nếu chọn 1 chuyển B1
A15	Chị có biết nguyên nhân nào làm cho trẻ tiêm HBIG sau ngày sinh không?	1. Do bác sĩ chỉ định 2. Do người nhà sợ tiêm quá sớm cho trẻ 3. Do bệnh viện không có thuốc 4. Khác.....	

1.2. ĐÁNH GIÁ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ Ở BÀ MẸ DÙNG TDF

TT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
B1	Chị có ngưng thuốc giữa chừng không?	1.Có 2.Không	Nếu chọn 2, chuyển sang B4
B2	Chị uống thuốc đến thời điểm nào?	
B3	Lý do chị ngưng thuốc	(ghi rõ câu trả lời)
B4	Chị có khi nào quên uống thuốc không?	1.Có 2.Không, uống đều	Nếu chọn 2, chuyển sang phần III
B5	Tần suất quên uống thuốc	- 1 -2 lần/ tháng - >= 3 lần/tháng	

1.3. KIỂM TRA SỨC KHỎE CỦA MẸ

Phần kiểm tra sức khỏe	Bình thường	Không bình thường	Ghi chú triệu chứng
Tổng trạng chung			
Tim			
Phổi			
Bụng			
Khác (Tai mũi họng, cơ xương khớp, thần kinh, da niêm)			

Chi tiết, bổ sung:.....

.....
.....
.....
.....
.....

1.4. KIỂM TRA SỨC KHỎE CỦA TRẺ

Phần kiểm tra sức khỏe	Bình thường	Không bình thường	Ghi chú triệu chứng
Tổng trạng chung			
Tim			
Phổi			
Bụng			
Khác (Tai mũi họng, cơ xương khớp, thần kinh, da niêm)			

Chi tiết, bổ sung:.....
.....
.....
.....

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên Bác sỹ:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
-------------	---------	------------------------------

Version 2.0 ngày 25/03/2019

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM HBV Ở TRẺ EM SINH RA TỪ MẸ NHIỄM
HBV VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KHOẢNG TRỐNG
MIỄN DỊCH Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG NÀY**

VIỆN PASTEUR TP.HCM

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

(ĐỢT KHÁM TRẺ 12 THÁNG TUỔI)

NHÓM: Bà mẹ có dự phòng TDF

Mã số đối tượng nghiên cứu : N Đ T ___ _ _

Tên đối tượng:

Địa chỉ:.....

Số điện thoại liên lạc :

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện bệnh Nhiệt đới TP.HCM

PHẦN 1: THÔNG TIN TIÊM CHỦNG CỦA TRẺ**1.1. THÔNG TIN CHUNG (Ghi chú: xem và điền theo thông tin trong sổ tiêm chủng)**

STT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
A1	Trẻ có được tiêm vắc xin viêm gan B mũi 1 không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không Lý do trẻ không được tiêm:	Nếu “không” <i>chuyển</i> <i>phần II</i>
A2	Trẻ tiêm vắc xin viêm gan B có đúng lịch 2 tháng tuổi không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không, trễ tháng Lý do trẻ không được tiêm/ tiêm trễ:.....	
A3	Trẻ có tiêm vắc xin viêm gan B mũi 2 không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không Lý do trẻ không được tiêm:	Nếu “không” <i>chuyển</i> <i>phần II</i>
A4	Trẻ tiêm vắc xin viêm gan B có đúng lịch 3 tháng tuổi không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không, trễ tháng Lý do trẻ không được tiêm/ tiêm trễ:.....	
A5	Trẻ có tiêm vắc xin viêm gan B mũi 3 không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không Lý do không:	Nếu “không” <i>chuyển</i> <i>phần II</i>
A6	Trẻ tiêm vắc xin viêm gan B có đúng lịch 4 tháng tuổi không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không, trễ tháng Lý do trẻ không được tiêm/ tiêm trễ:.....	

1.2. KIỂM TRA SỨC KHỎE CỦA TRÉ

Phần kiểm tra sức khỏe	Bình thường	Không bình thường	Ghi chú triệu chứng
Tổng trạng chung			
Tim			
Phổi			
Bụng			
Khác (Tai mũi họng, cơ xương khớp, thần kinh, da niêm)			

Chi tiết, bổ sung:.....
.....
.....
.....
.....

HOÀN TÁT TÀI LIỆU GỐC

Tên bác sĩ:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
--------------------	----------------	-------------------------------------

PHẦN 2: LẤY MẪU MÁU

MẪU MÁU	d	THỂ TÍCH MÁU CẦN LẤY	3 ml
----------------	----------	-----------------------------	-------------

- Dán nhãn mẫu máu
- Lấy mẫu máu

Mẫu máu: d
Thể tích máu đã thu thập: __. __ ml
Có lấy đủ thể tích máu không: <input type="checkbox"/> có <input type="checkbox"/> không
Nếu không, nêu lý do: <input type="checkbox"/> Không tìm thấy ven <input type="checkbox"/> Người nhà/ bệnh nhân từ chối lấy <input type="checkbox"/> Khác, ghi rõ:
Số lần thực hiện lấy máu: __ lần

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên điều dưỡng:	Chữ ký:	Ngày: ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)
------------------------	----------------	---

PHẦN 3: KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM ĐỢT 4

Mã số đối tượng nghiên cứu: N Đ d _ _ _

Mẫu máu: d

STT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
B1	Kết quả xét nghiệm HBsAg	<input type="checkbox"/> Dương tính <input type="checkbox"/> Âm tính	
B2	Kết quả xét nghiệm Anti-HBs	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mIU/ml	<i>Điền kết quả</i>
B3	Kết quả xét nghiệm Anti-HBc (nếu có)	1. Dương tính 2. Âm tính	<i>Điền kết quả</i>

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên NCV:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
----------	---------	------------------------------

Version 2.0 ngày 25/03/2019

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM HBV Ở TRẺ EM SINH RA TỪ MẸ NHIỄM
HBV VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KHOẢNG TRỐNG
MIỄN DỊCH Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG NÀY**

VIỆN PASTEUR TP.HCM

**ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU
(ĐỢT KHÁM BÀ MẸ ĐẾN KHÁM LÚC SINH)**

NHÓM: Bà mẹ không dự phòng TDF

Mã số đối tượng nghiên cứu : ___ M ___

Tên đối tượng:

Địa chỉ:.....

Số điện thoại liên lạc:

Địa điểm nghiên cứu:

PHẦN 1: CÁC THÔNG TIN CỦA BÀ MẸ ĐẾN KHÁM LÚC SINH**I. THÔNG TIN CHUNG**

STT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
A1	Ngày sinh của mẹ: ___/___/___ (dd/mm/yy)		
A3	Trình độ học vấn của mẹ	1. Không biết chữ 2. Tiểu học 3. Trung học cơ sở 4. Trung học phổ thông 5. Trung cấp/cao đẳng/đại học 6. Khác.....	
A4	Nghề nghiệp chính hiện nay của mẹ	1. Nội trợ 2. Làm Nông 3. Công nhân. 4. Văn phòng 5. Buôn bán, dịch vụ kinh doanh 6. 6. Khác.....	
A5	PARA	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
A6	Kết quả xét nghiệm HbsAg (đã có)	1. Dương tính 2. Âm tính	
A7	Kết quả xét nghiệm HbeAg (nếu có)	1. Dương tính 2. Âm tính	
A8	Kết quả xét nghiệm HBV-DNA (nếu có)	

II. KIỂM TRA SỨC KHỎE CỦA MẸ

Phần kiểm tra sức khỏe	Bình thường	Không bình thường	Ghi chú triệu chứng
Tổng trạng chung			
Tim			
Phổi			
Bụng			
Khác (Tai mũi họng, cơ xương khớp, thần kinh, da niêm)			

Chi tiết, bổ sung:.....

.....

.....

.....

.....

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên bác sĩ:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
-------------	---------	------------------------------

PHẦN 4: THÔNG TIN CHUNG CỦA TRẺ

TT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
A1	Trẻ sinh ở tuần thứ mấy thai kỳ Ngày sinh của trẻ	___ tuần ___/___/___ (dd/mm/yy)	Xem thêm số khám thai
A2	Cân nặng lúc sinh Chiều cao lúc sinh	___ gram ___ cm	
A3	Bệnh lý kèm theo của trẻ (nếu có)	
A4	Trẻ có được tiêm ngừa viêm gan lúc sinh hay không?	1. Có 2. Không	Xem thêm số khám thai
A5	Thời gian chuyển dạGiờ	Xem thêm số khám thai
A6	Nhiễm trùng ối	1.Có 2.Không	Xem thêm số khám thai
A7	Xuất huyết âm đạo	1.Có 2.Không	Xem thêm số khám thai
A8	Nguy cơ sinh non (<37 tuần)	1.Có 2.Không	Xem thêm số khám thai
A9	Kiểu sinh	1. Sinh thường 2. Sinh có hỗ trợ 3. Sinh mổ	Xem thêm số khám thai
A10	Trẻ có bú mẹ không?	1.Có 2.Không	
A11	Thời điểm tiêm vắc xin viêm gan B sơ sinh cách sinh bao lâu?	1. cùng ngày sinh 2. sau ngày sinh	Xem số tiêm ngừa. Nếu chọn 1, chuyển A13

A12	Chị có biết nguyên nhân nào làm cho trẻ được tiêm vắc xin sau ngày sinh không?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Do bác sĩ chỉ định 2. Do người nhà sợ tiêm quá sớm cho trẻ 3. Do bệnh viện không có vắc xin 4. Không rõ 	
A13	Trẻ có tiêm HBIG không?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Có 2. Không 3. Không biết 	Nếu chọn 2,3 chuyển B1
A14	Thời điểm tiêm HBIG cách sinh bao lâu?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cùng ngày sinh 2. Sau ngày sinh 	Nếu chọn 1 chuyển B1
A15	Chị có biết nguyên nhân nào làm cho trẻ tiêm HBIG sau ngày sinh không?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Do bác sĩ chỉ định 2. Do người nhà sợ tiêm quá sớm cho trẻ 3. Do bệnh viện không có thuốc 4. Khác..... 	

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên điều dưỡng:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
-----------------	---------	------------------------------

PHẦN 5: LẤY MẪU MÁU

MẪU MÁU	a	THỂ TÍCH MÁU CẦN LẤY	6 ml
----------------	----------	-----------------------------	-------------

- Dán nhãn mẫu máu
- Lấy mẫu máu

Mẫu máu: a
Thể tích máu đã thu thập: __. __ ml
Có lấy đủ thể tích máu không: <input type="checkbox"/> có <input type="checkbox"/> không
Nếu không, nêu lý do: <input type="checkbox"/> Không tìm thấy ven <input type="checkbox"/> Người nhà/ bệnh nhân từ chối lấy <input type="checkbox"/> Khác, ghi rõ:
Số lần thực hiện lấy máu: __ lần

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên điều dưỡng:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
------------------------	----------------	-------------------------------------

PHẦN 6: KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM ĐỢT 1

Mã số đối tượng nghiên cứu : _____ a _____

Mẫu máu: a

STT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
D1	Kết quả xét nghiệm Định lượng HBsAg		<i>Điền kết quả</i>
D2	Kết quả xét nghiệm ALT		<i>Điền kết quả</i>
D3	Kết quả xét nghiệm HBeAg	<input type="checkbox"/> Dương tính <input type="checkbox"/> Âm tính	
D4	Nồng độ HBV - DNA		<i>Điền kết quả</i>

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên NCV:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
----------	---------	------------------------------

Version 2.0 ngày 25/03/2019

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM HBV Ở TRẺ EM SINH RA TỪ MẸ NHIỄM
HBV VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KHOẢNG TRỐNG
MIỄN DỊCH Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG NÀY**

VIỆN PASTEUR TP.HCM

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

(ĐỢT KHÁM TRẺ 12 THÁNG TUỔI)

NHÓM: Bà mẹ không có cơ hội điều trị dự phòng

Mã số đối tượng nghiên cứu : ___ T ___

Tên đối tượng:

Địa chỉ:.....

Số điện thoại liên lạc:

Địa điểm nghiên cứu:

PHẦN 1: THÔNG TIN TIÊM CHỦNG CỦA TRẺ**I. THÔNG TIN CHUNG (Ghi chú: xem và điền theo thông tin trong sổ tiêm chủng)**

STT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
A1	Trẻ có được tiêm vắc xin viêm gan B mũi 1 không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không Lý do trẻ không được tiêm:	Nếu “không” <i>chuyển</i> <i>phần 2</i>
A2	Trẻ tiêm vắc xin viêm gan B có đúng lịch 2 tháng tuổi không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không, trễ tháng Lý do trẻ không được tiêm/ tiêm trễ:.....	
A3	Trẻ có tiêm vắc xin viêm gan B mũi 2 không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không Lý do trẻ không được tiêm:	Nếu “không” <i>chuyển</i> <i>phần 2</i>
A4	Trẻ tiêm vắc xin viêm gan B có đúng lịch 3 tháng tuổi không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không, trễ tháng Lý do trẻ không được tiêm/ tiêm trễ:.....	
A5	Trẻ có tiêm vắc xin viêm gan B mũi 3 không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không Lý do không:	Nếu “không” <i>chuyển</i> <i>phần 2</i>
A6	Trẻ tiêm vắc xin viêm gan B có đúng lịch 4 tháng tuổi không?	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không, trễ tháng Lý do trẻ không được tiêm/ tiêm trễ:.....	

II. KIỂM TRA SỨC KHỎE CỦA TRẺ

Phần kiểm tra sức khỏe	Bình thường	Không bình thường	Ghi chú triệu chứng
Tổng trạng chung			
Tim			
Phổi			
Bụng			
Khác (Tai mũi họng, cơ xương khớp, thần kinh, da niêm)			

Chi tiết, bổ sung:.....
.....
.....
.....
.....

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC

Tên bác sĩ:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
-------------	---------	------------------------------

PHẦN 2: LẤY MẪU MÁU

MẪU MÁU	d	THẺ TÍCH MÁU CẦN LẤY	3 ml
----------------	----------	-----------------------------	-------------

- Dán nhãn mẫu máu
- Lấy mẫu máu

Mẫu máu: d
Thẻ tích máu đã thu thập: ____ . ____ ml
Có lấy đủ thẻ tích máu không: <input type="checkbox"/> có <input type="checkbox"/> không
Nếu không, nêu lý do: <input type="checkbox"/> Không tìm thấy ven <input type="checkbox"/> Người nhà/ bệnh nhân từ chối lấy <input type="checkbox"/> Khác, ghi rõ:
Số lần thực hiện lấy máu: ____ lần

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GÓC

Tên điều dưỡng:	Chữ ký:	Ngày: ____ / ____ / ____ (dd/mm/yy)
------------------------	----------------	--

PHẦN 3: KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM ĐỢT 2


Mã số đối tượng nghiên cứu : ____ d ____

Mẫu máu: d

STT	Câu hỏi	Trả lời	Ghi chú
B1	Kết quả xét nghiệm HBsAg	1. Dương tính 2. Âm tính	
B2	Kết quả xét nghiệm Anti-HBs	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mIU/ml	Điền kết quả
B3	Kết quả xét nghiệm Anti-HBc (nếu có)	1. Dương tính 2. Âm tính	

HOÀN TẤT TÀI LIỆU GỐC


Tên NCV:	Chữ ký:	Ngày: ___/___/___ (dd/mm/yy)
----------	---------	------------------------------

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	Phiên bản: Version 1.1 Ngày ban hành: Trang: 1/9
	QUY TRÌNH LẤY MÁU MẸ THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (HBV-DNA, HBsAg ĐỊNH LƯỢNG VÀ ALT)	

Phiên bản		
Biên soạn	Xem xét	Phê duyệt
Nguyễn Đức Hải	Nguyễn Đức Trúc	Hoàng Quốc Cường
Ký tên: _____	Ký tên: _____	Ký tên: _____
Ngày:/...../.....	Ngày:/...../.....	Ngày:/...../.....

QUÁ TRÌNH SỬA ĐỔI

TT	Phiên bản	Ngày hiệu lực	Nội dung sửa đổi

 Viện Pasteur TP.HCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 1/9</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU MẸ THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (HBV-DNA, HBsAg ĐỊNH LƯỢNG VÀ ALT)	

I. MỤC ĐÍCH

Nhằm đảm bảo quy trình lấy máu mẹ, tất cả cán bộ tham gia nghiên cứu được tập huấn, thông tin đầy đủ, rõ ràng; được hỏi và giải đáp thỏa đáng các câu hỏi liên quan, hiểu rõ được quyền và trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu.

II. PHẠM VI ÁP DỤNG

Quy trình được áp dụng cho hoạt động lấy máu mẹ trong khuôn khổ nghiên cứu “Nghiên cứu tình trạng nhiễm HBV ở trẻ em sinh ra từ mẹ có HBV và các yếu tố liên quan đến khoảng trống miễn dịch ở các đối tượng này”, mã số nghiên cứu - do Viện Pasteur TP.HCM chủ trì thực hiện.

III. NHÂN SỰ

Nghiên cứu viên được phân công thực hiện quy trình phải là bác sĩ, y tá, điều dưỡng, hoặc nữ hộ sinh nắm rõ đề cương nghiên cứu, các nguyên tắc GCP và được tập huấn quy trình này.

IV. TRÁCH NHIỆM


- Nghiên cứu viên là bác sĩ, y tá, điều dưỡng hoặc nữ hộ sinh thuộc Bệnh viện Nhiệt đới, Từ Dũ và BV ĐK Đồng Tháp được phân công chịu trách nhiệm thực hiện quy trình này.
- Nghiên cứu viên chịu trách nhiệm điều phối, giám sát được phân công giám sát việc tuân thủ quy trình.

V. THUẬT NGỮ VÀ CHỮ VIẾT TẮT

- NCV: nghiên cứu viên
- BV: Bệnh viện
- SOP: Quy trình

VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Quy trình lấy máu của Khoa xét nghiệm sinh học lâm sàng, Viện Pasteur TP.HCM.

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU MẸ THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (HBV-DNA, HBsAg ĐỊNH LƯỢNG VÀ ALT)	<i>Trang: 2/9</i>

VII. TÀI LIỆU VÀ SOP LIÊN QUAN

- Đề cương nghiên cứu (mẫu BHYT) phiên bản hiện hành.

VIII. QUY TRÌNH THỰC HIỆN

1. Thời gian thực hiện

- Thời gian thực hiện: sau khi đối tượng nghiên cứu đồng ý tham gia nghiên cứu, sau sinh 3 và 6 tháng.

2. Nguyên tắc

- Điều kiện tốt nhất là để đối tượng nghiên cứu ngồi nghỉ trên ghế, ổn định tư thế vài phút trước khi lấy máu.
- Đảm bảo chất lượng mẫu cho quá trình xét nghiệm.


3. Dụng cụ, hóa chất và văn phòng phẩm

a. Dụng cụ

- Găng tay y tế
- Kim lấy máu
- Ống lấy máu chống đông EDTA loại 6ml (vacutainer)
- Dây garrot
- Khay đựng mẫu
- Thùng vận chuyển mẫu
- Thùng rác thải lây nhiễm
- Thùng rác tái chế
- Thùng rác đựng vật sắc nhọn

b. Hóa chất, thuốc thử

- Cồn 70°.
- Povidine.
- Dung dịch rửa tay nhanh.

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 3/9</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU MẸ THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (HBV-DNA, HBsAg ĐỊNH LƯỢNG VÀ ALT)	

- Dung dịch sát khuẩn bề mặt.

c. Văn phòng phẩm

- Phiếu thu thập tế bào máu.
- Bao rác vàng (y tế).


4. Trình tự thực hiện

4.1. Lấy máu

- Lấy máu tĩnh mạch nếp khuỷu tay, mu bàn tay hoặc mu bàn chân.
- Thắt dây garot bên trên chỗ lấy máu khoảng 5cm, dò tìm tĩnh mạch.
- Khử khuẩn vị trí lấy máu bằng bông gòn có thấm cồn 70% theo chiều từ tâm ra ngoài, đợi khô hẳn.
- Luồn kim tiêm vào tĩnh mạch theo hướng 30° so với khuỷu tay với đầu vát kim hướng lên trên, khi thấy đốm kim có máu tiến hành tháo dây buộc garo để tránh thay đổi tính chất máu. Dùng bơm kim tiêm hút máu, thể tích cần thiết là 6ml.
- Dùng bông gòn không thấm cồn đặt lên vị trí lấy máu, rút kim nhẹ nhàng và dứt khoát. Ấn nhẹ bông gòn vào vị trí lấy máu.
- Bơm nhẹ nhàng máu vào thành trong ống máu (hướng 45°), đập nút chặt.
- Đảo trộn đều ống máu 5-6 lần. Đặt ống máu cố định trên giá 30-40 phút trước khi ly tâm tách huyết tương
- Cho kim tiêm vào thùng đựng vật sắc nhọn.

4.2. Ly tâm tách huyết tương

- Sau thời gian 30-40 phút, xét nghiệm viên ly tâm mẫu ngay với tốc độ 2500 vòng/phút trong 15 phút. (Trong trường hợp chưa ly tâm ngay sau khi cố định ống máu tại nhiệt độ phòng, để ống máu vào tủ $2-8^{\circ}\text{C}$ nhưng bắt buộc phải thực hiện ly tâm ống máu sau 4-6 tiếng kể từ khi lấy máu).
- Dùng pipet pasteur hoặc micropipet hút huyết tương vào các ống cryotube có nhãn tương ứng. Nếu chưa tiến hành tách huyết tương ngay, có thể để ống máu sau khi ly tâm tại $2-8^{\circ}\text{C}$ nhưng phải nhanh chóng tách huyết tương sau 24

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	Phiên bản: Version 1.1 Ngày ban hành:
	QUY TRÌNH LẤY MÁU MẸ THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (HBV-DNA, HBsAg ĐỊNH LƯỢNG VÀ ALT)	Trang: 4/9

tiếng kể từ khi thực hiện lấy máu. Lưu trữ các ống huyết tương tại -20°C cho đến khi chuyển đến đơn vị thực hiện xét nghiệm

4.3. Cách thức mã hóa mẫu máu/huyết tương

- Ống lấy mẫu bệnh phẩm ban đầu phải có nhãn tên để đối chiếu với phiếu thu thập mẫu.
- Cách đặt tên nhãn cụ thể như sau:

Mẫu a: là mẫu máu mẹ lấy lúc thu tuyển

Mẫu b: là mẫu máu mẹ lấy lúc tái khám 3 tháng (chỉ áp dụng tại BV Nhiệt Đới)

Mẫu c: là mẫu máu lấy mẹ lúc tái khám 6 tháng (chỉ áp dụng tại BV Nhiệt Đới)

Đối với Bệnh viện Từ Dũ: TD_a_STT

Ví dụ:

Thai phụ tại Bệnh viện Từ Dũ có số thứ tự thu tuyển là 001 thì có mã mẫu bệnh phẩm như sau: TD_a_001

Đối với Bệnh viện Đồng Tháp: ĐT_a_STT

Ví dụ:

Thai phụ tại Bệnh viện Đồng Tháp có số thứ tự thu tuyển là 001 thì có mã mẫu bệnh phẩm như sau: ĐT_a_001


Đối với Bệnh viện Nhiệt Đới: NĐ_a/b/c_STT

Ví dụ:

Thai phụ tại Bệnh viện Nhiệt Đới có số thứ tự thu tuyển là 001 thì có mã mẫu bệnh phẩm như sau: NĐ_a_001

Thai phụ tại Bệnh viện Nhiệt Đới có số thứ tự thu tuyển là 001, tái khám lúc 3 tháng thì có mã mẫu bệnh phẩm như sau: NĐ_b_001

Thai phụ tại Bệnh viện Nhiệt Đới có số thứ tự thu tuyển là 001, tái khám lúc 6 tháng thì có mã mẫu bệnh phẩm như sau: NĐ_c_001

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 5/9</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU MẸ THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (HBV-DNA, HBsAg ĐỊNH LƯỢNG VÀ ALT)	

4.4. Vận chuyển mẫu bệnh phẩm (mẫu huyết tương)

- Mẫu được vận chuyển đến Viện Pasteur TP.HCM vào thứ 4 hàng tuần.


4.4.1. Mẫu chuyển từ Bệnh viện Nhiệt Đới, Từ Dũ: mẫu phải để trong phích lạnh phải có chứa hộp tích lạnh đảm bảo nhiệt độ 15- 25°C hoặc áp tay vào cảm thấy mát trong khi vận chuyển.

4.4.2. Mẫu chuyển từ Bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp: thực hiện theo nguyên tắc đóng gói 3 lớp, đảm bảo nhiệt độ vận chuyển mẫu như trên.

- Mẫu bệnh phẩm được giao nhận tại phòng xét nghiệm, thực hiện xét nghiệm ALT, định lượng HBsAg, định lượng HBV DNA theo quy trình tại Viện Pasteur TP.HCM.

4.5. Trả kết quả

- Phòng xét nghiệm trả kết quả cho nhóm nghiên cứu trong 6 ngày làm việc sau khi nhận mẫu.
- Nhóm nghiên cứu báo kết quả cho các bệnh viện để phân nhóm điều trị cho thai phụ sau khi nhận kết quả.

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 6/9</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU MẸ THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (HBV-DNA, HBsAg ĐỊNH LƯỢNG VÀ ALT)	

Biểu mẫu theo dõi lấy máu/biên bản giao nhận mẫu máu

- Người lấy mẫu (ký, ghi rõ họ và tên):.....
- Ngày lấy mẫu
- Người vận chuyển (ký, ghi rõ họ và tên):.....
- Giờ và nhiệt độ của thùng mẫu lúc bắt đầu vận chuyển:
- Người nhận (ký, ghi rõ họ tên):
- Giờ và nhiệt độ của thùng mẫu khi nhận:.....

Stt	Mẫu số (ID)	Thời gian lấy máu (giờ)	Thể tích mẫu	Thời gian cho mẫu vào thùng bảo quản 4-8 °C	Tình trạng mẫu	Ghi chú



Viện Pasteur
TPHCM

**NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ
ĐỀ TÀI VIÊM GAN B**

**QUY TRÌNH LẤY MÁU MẸ THỰC HIỆN XÉT
NGHIỆM (HBV-DNA, HBsAg ĐỊNH LƯỢNG VÀ ALT)**

Phiên bản: Version 1.1


Ngày ban hành:

Trang: 7/9

Biểu mẫu theo dõi tách và bảo quản mẫu huyết thanh


- Người thực hiện (ký, ghi rõ họ và tên):
- Ngày thực hiện:
- Thiết bị sử dụng (tên, mã số máy):

Stt	Mẫu số (ID)	Thời gian bắt đầu ly tâm (giờ)	Số ống huyết thanh và thể tích	Tình trạng huyết thanh	Vị trí mẫu (hộp/hàng/cột)	Thời gian cho mẫu vào tủ -20 °C (ngày, giờ)

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 8/9</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU MẸ THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (HBV-DNA, HBsAg ĐỊNH LƯỢNG VÀ ALT)	

Biên bản giao nhận mẫu huyết thanh


- Người giao (ký, ghi rõ họ tên):
- Ngày/giờ vận chuyển:
- Nhiệt độ thùng mẫu lúc bắt đầu vận chuyển:
- Ngày nhận, giờ nhận:
- Người nhận (ký, ghi rõ họ tên):
- Nhiệt độ thùng mẫu khi nhận:
- Số lượng hộp huyết thanh:
- Số lượng ống huyết thanh/hộp:

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 1/8</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU TRẺ SƠ SINH THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (Anti-HBs và HbsAg)	

Phiên bản		
Biên soạn	Xem xét	Phê duyệt
Nguyễn Đức Hải	Nguyễn Đức Trúc	Hoàng Quốc Cường
Ký tên: _____	Ký tên: _____	Ký tên: _____
Ngày:/...../.....	Ngày:/...../.....	Ngày:/...../.....

QUÁ TRÌNH SỬA ĐỔI

TT	Phiên bản	Ngày hiệu lực	Nội dung sửa đổi

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 1/ 8</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU TRẺ SƠ SINH THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (Anti-HBs và HbsAg)	

I. MỤC ĐÍCH

Nhằm đảm bảo quy trình lấy máu trẻ, tất cả cán bộ tham gia nghiên cứu được tập huấn, thông tin đầy đủ, rõ ràng; được hỏi và giải đáp thoả đáng các câu hỏi liên quan, hiểu rõ được quyền và trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu.

II. PHẠM VI ÁP DỤNG

Quy trình được áp dụng cho hoạt động lấy máu trẻ trong khuôn khổ nghiên cứu “Nghiên cứu tình trạng nhiễm HBV ở trẻ em sinh ra từ mẹ có HBV và các yếu tố liên quan đến khoảng trống miễn dịch ở các đối tượng này”, mã số nghiên cứu - do Viện Pasteur TP.HCM chủ trì thực hiện.

III. NHÂN SỰ

Nghiên cứu viên được phân công thực hiện quy trình phải là bác sĩ, y tá, điều dưỡng, hoặc nữ hộ sinh nắm rõ đề cương nghiên cứu, các nguyên tắc GCP và được tập huấn quy trình này.

IV. TRÁCH NHIỆM


- Nghiên cứu viên là bác sĩ, y tá, điều dưỡng, hoặc nữ hộ sinh thuộc Bệnh viện Từ Dũ và BV ĐK Đồng Tháp được phân công chịu trách nhiệm thực hiện quy trình này.
- Nghiên cứu viên chịu trách nhiệm điều phối, giám sát được phân công giám sát việc tuân thủ quy trình.

V. THUẬT NGỮ VÀ CHỮ VIẾT TẮT

- NCV: nghiên cứu viên
- BV: Bệnh viện
- SOP: Quy trình

VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Quy trình lấy máu của Khoa xét nghiệm sinh học lâm sàng, Viện Pasteur TP.HCM.

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 2/8</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU TRẺ SƠ SINH THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (Anti-HBs và HbsAg)	

VII. TÀI LIỆU VÀ SOP LIÊN QUAN

- Đề cương nghiên cứu (mẫu BHYT) phiên bản hiện hành.

VIII. QUY TRÌNH THỰC HIỆN

1. Thời gian thực hiện

- Thời gian thực hiện: lúc trẻ 12 tháng tuổi.

2. Nguyên tắc

- Điều kiện tốt nhất là để mẹ và trẻ ngồi nghỉ trên ghế, ổn định tư thế vài phút trước khi lấy máu.
- Đảm bảo chất lượng mẫu cho quá trình xét nghiệm.

3. Dụng cụ, hóa chất và văn phòng phẩm

a. Dụng cụ


- Găng tay y tế
- Kim bướm 23G
- Ống đựng máu chân không EDTA
- Dây garrot
- khay đựng mẫu
- Thùng vận chuyển mẫu
- Thùng rác thải lây nhiễm
- Thùng rác tái chế
- Thùng rác đựng vật sắc nhọn

b. Hóa chất, thuốc thử

- Cồn 70°.
- Povidine.
- Dung dịch rửa tay nhanh.
- Dung dịch sát khuẩn bề mặt.

c. Văn phòng phẩm

- Phiếu thu thập tế bào máu.

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	Phiên bản: Version 1.1 Ngày ban hành: Trang: 3/8
	QUY TRÌNH LẤY MÁU TRẺ SƠ SINH THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (Anti-HBs và HbsAg)	

- Bao rác vàng (y tế).


4. Trình tự thực hiện

4.1. Lấy máu

- Lấy máu tĩnh mạch nếp khuỷu tay, mu bàn tay hoặc mu bàn chân.
- Thắt dây garot bên trên chỗ lấy máu, dò tìm tĩnh mạch.
- Khử khuẩn vùng da lấy máu bằng bông gòn có thấm cồn 70% xoay tròn từ tâm ra ngoài, đợi khô hẳn.
- Sau đâm kim tiêm vào tĩnh mạch, tháo dây thắt ngang để tránh thay đổi tính chất máu. Dùng bơm kim bơm hút máu, thể tích cần thiết là 3ml.
- Dùng bông gòn không thấm cồn đặt lên vị trí lấy máu, rút kim nhẹ nhàng và dứt khoát. Ấn nhẹ bông gòn vào vị trí lấy máu.
- Bơm nhẹ nhàng máu vào thành trong ống máu (hướng 45⁰), đậy nút chặt.
- Đảo trộn đều ống máu 5-6 lần. Đặt ống máu cố định trên giá 30-40 phút trước khi ly tâm tách huyết tương.
- Cho kim tiêm, ống đựng máu vào thùng đựng vật sắc nhọn.

4.2. Ly tâm tách huyết tương

- Sau thời gian 30-40 phút, xét nghiệm viên ly tâm mẫu ngay với tốc độ 2500 vòng/phút trong 15 phút. (Trong trường hợp chưa ly tâm ngay sau khi cố định ống máu tại nhiệt độ phòng, để ống máu vào tủ 2-8⁰C nhưng bắt buộc phải thực hiện ly tâm ống máu sau 4-6 tiếng kể từ khi lấy máu).
- Dùng pipet pasteur hoặc micropipet hút huyết tương vào các ống cryotube có nhãn tương ứng. Nếu chưa tiến hành tách huyết tương ngay, có thể để ống máu sau khi ly tâm tại 2-8⁰C nhưng phải nhanh chóng tách huyết tương sau 24 tiếng kể từ khi thực hiện lấy máu.
- Lưu trữ các ống huyết tương ở -20⁰C cho đến khi chuyển đến đơn vị thực hiện xét nghiệm

 Viện Pasteur TP HCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	Phiên bản: Version 1.1 Ngày ban hành: Trang: 4/8
	QUY TRÌNH LẤY MÁU TRẺ SƠ SINH THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (Anti-HBs và HbsAg)	

4.3. Cách thức mã hóa mẫu máu/huyết tương

- Ống lấy mẫu ban đầu phải có nhãn tên để đối chiếu với phiếu thu thập mẫu.
- Cách đặt tên nhãn cụ thể như sau:

Mẫu d: là mẫu máu con lấy lúc khám 12 tháng

Đối với Bệnh viện Từ Dũ: TD_d_STT_ (X: trong trường hợp sinh đôi, Y: sinh ba, Z: sinh bốn)

Ví dụ:

Con của Thai phụ có số thứ tự thu tuyển là 001, thu tuyển vào lúc 12 tháng tại Bệnh viện Từ Dũ thì có mã mẫu bệnh phẩm như sau: TD_d_001, nếu thai phụ này sinh đôi thì đánh số TD_d_001_X, sinh ba: TD_d_001_Y, sinh bốn: TD_d_001_Z.

Đối với Bệnh viện Đồng Tháp: ĐT_d_STT

Ví dụ:

Con của Thai phụ có số thứ tự thu tuyển là 001, thu tuyển vào lúc 12 tháng tại Bệnh viện Đồng Tháp thì có mã mẫu bệnh phẩm như sau: ĐT_d_001, : ĐT_d_001, nếu thai phụ này sinh đôi thì đánh số ĐT_d_001_X, sinh ba: ĐT_d_001_Y, sinh bốn: ĐT_d_001_Z.

Đối với Bệnh viện Nhiệt đới: NĐ_d_STT


Ví dụ:

Con của Thai phụ có số thứ tự thu tuyển là 001, thu tuyển vào lúc 12 tháng tại Bệnh viện Nhiệt đới thì có mã mẫu bệnh phẩm như sau: NĐ_d_001, : NĐ_d_001, nếu thai phụ này sinh đôi thì đánh số NĐ_d_001_X, sinh ba: NĐ_d_001_Y, sinh bốn: NĐ_d_001_Z.

4.4. Vận chuyển mẫu bệnh phẩm (mẫu huyết tương)

- Mẫu được vận chuyển đến Viện Pasteur TP.HCM vào thứ 4 hàng tuần.

4.4.1. Mẫu chuyển từ Bệnh viện Nhiệt Đới, Từ Dũ: Mẫu phải để trong phích lạnh phải có chứa hộp tích lạnh đảm bảo nhiệt độ 15- 25°C hoặc áp tay vào cảm thấy mát trong khi vận chuyển.

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	Phiên bản: Version 1.1 Ngày ban hành: Trang: 5/8
	QUY TRÌNH LẤY MÁU TRẺ SƠ SINH THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (Anti-HBs và HbsAg)	

4.4.2. Mẫu chuyển từ Bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp: thực hiện theo nguyên tắc đóng gói 3 lớp, đảm bảo nhiệt độ vận chuyển mẫu như trên.

- Mẫu bệnh phẩm được giao nhận tại phòng xét nghiệm, thực hiện xét nghiệm HBsAg và Anti-HBs theo quy trình tại Viện Pasteur TP.HCM.


4.5. Trả kết quả

- Phòng xét nghiệm trả kết quả cho nhóm nghiên cứu trong 6 ngày làm việc sau khi nhận mẫu.
- Nhóm nghiên cứu báo kết quả cho các bệnh viện để phân nhóm điều trị cho thai phụ sau khi nhận kết quả.

Biểu mẫu theo dõi lấy máu/biên bản giao nhận mẫu máu

- Người lấy mẫu (ký, ghi rõ họ và tên):.....
- Ngày lấy mẫu
- Người vận chuyển (ký, ghi rõ họ và tên):.....
- Giờ và nhiệt độ của thùng mẫu lúc bắt đầu vận chuyển:
- Người nhận (ký, ghi rõ họ tên):
- Giờ và nhiệt độ của thùng mẫu khi nhận:.....


Stt	Mẫu số (ID)	Thời gian lấy máu (giờ)	Thể tích mẫu	Thời gian cho mẫu vào thùng bảo quản 4-8 °C	Tình trạng mẫu	Ghi chú

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 6/8</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU TRẺ SƠ SINH THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (Anti-HBs và HbsAg)	

Biểu mẫu theo dõi tách và bảo quản mẫu huyết thanh

- Người thực hiện (ký, ghi rõ họ và tên):
- Ngày thực hiện:
- Thiết bị sử dụng (tên, mã số máy):

Stt	Mẫu số (ID)	Thời gian bắt đầu ly tâm (giờ)	Số ống huyết thanh và thể tích	Tình trạng huyết thanh	Vị trí mẫu (hộp/hàng/cột)	Thời gian cho mẫu vào tủ -20 °C (ngày, giờ)

 Viện Pasteur TPHCM	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP BỘ ĐỀ TÀI VIÊM GAN B	<i>Phiên bản: Version 1.1</i> <i>Ngày ban hành:</i> <i>Trang: 7/8</i>
	QUY TRÌNH LẤY MÁU TRẺ SƠ SINH THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM (Anti-HBs và HbsAg)	

Biên bản giao nhận mẫu huyết thanh

- Người giao (ký, ghi rõ họ tên):
- Ngày/giờ vận chuyển:
- Nhiệt độ thùng mẫu lúc bắt đầu vận chuyển:
- Ngày nhận, giờ nhận:
- Người nhận (ký, ghi rõ họ tên):
- Nhiệt độ thùng mẫu khi nhận:
- Số lượng hộp huyết thanh:
- Số lượng ống huyết thanh/hộp:



VIỆN PASTEUR TP. HỒ CHÍ MINH
KHOA XÉT NGHIỆM SINH HỌC LÂM SÀNG
167 Pasteur, Phường 8, Quận 3, TP. Hồ Chí Minh

QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG HBV DNA BẰNG BỘ KÍT COBAS AMPLIPREP/COBAS TAQMANHBV TEST

Mã hiệu : SHLS/OTXN/27(HIV)

Bản số :

Người giữ :

	Biên soạn	Xem xét	Phê duyệt
Họ tên	Vũ Xuân Thịnh	Trần Tôn	Cao Hữu Nghĩa
Ký tên			
Ngày	27.04.2015	04.05.2015	05.05.2015

THEO DÕI SỬA ĐỔI TÀI LIỆU

TT	Vị trí	Nội dung sửa đổi tài liệu	Ngày sửa đổi
1		Thay đổi toàn bộ định dạng theo quy trình kiểm soát tài liệu, SHLS/QTQL/02	27/04/2015

1. MỤC ĐÍCH

Quy trình mô tả cách thức tiến hành xét nghiệm định lượng HBV DNA bằng bộ kit Cobas Ampliprep/Cobas Taqman HBV test trên hệ thống COBAS® Ampliprep xử lý mẫu tự động và COBAS® Taqman® 48 tự động khuếch đại và phát hiện tín hiệu.

2. PHẠM VI ÁP DỤNG

Quy trình này được áp dụng để xét nghiệm định lượng vi rút viêm gan B trong huyết tương/huyết thanh người bệnh. Quy trình đã được phê duyệt áp dụng tại phòng xét nghiệm HIV/AIDS, khoa xét nghiệm sinh học lâm sàng – Viện Pasteur Tp.HCM.

3. NGUYÊN TẮC

- Định lượng HBV-DNA trong huyết tương người dựa trên nguyên lý của kỹ thuật Real –time PCR gồm 3 giai đoạn :
 - + Tách chiết DNA- HBV
 - + Khuếch đại DNA sử dụng môi và mẫu dò đặc hiệu của HBV cho các genotype A-G của HBV và mẫu dò của chứng nội HBV QS (giới hạn được đưa vào để kiểm soát phản ứng khuếch đại và xác định các chất ức chế phản ứng PCR)
- Nguyên lý của Real – time PCR : Mẫu dò (probe) đặc hiệu, thiết kế ở vùng protein Core và Pre-Core của HBV được gắn chất huỳnh quang, trong phản ứng PCR nếu có sự nhân lên của DNA đích thì chất này sẽ liên kết với DNA đích đó và phát tín hiệu huỳnh quang. Các tín hiệu huỳnh quang phát ra sẽ được các đầu dò của máy luân nhiệt thu nhận và xử lý. Khi cường độ huỳnh quang của mẫu vượt qua đường tín hiệu huỳnh quang nền của phản ứng thì mẫu được xem là dương tính và ta lấy thời điểm vượt qua đó (biểu hiện qua giá trị chu kỳ ngưỡng – Ct) để so sánh với đường cong chuẩn (chứng chuẩn) được xây dựng từ chu kỳ ngưỡng của các mẫu chuẩn đã biết trước nồng độ từ đó suy ra số lượng DNA mẫu đưa vào phản ứng.
- Độ nhạy của bộ sinh phẩm 116 copies/ml huyết tương (20IU/ml), độ đặc hiệu $\geq 99,99\%$ cho các genotype của HBV (Genotype A-H)

4. KHÁI NIỆM, THUẬT NGỮ

- HBV : Hepatitis B virus
- DNA : Deoxyribo nucleotid acid
- PCR : Polymerase Chain Reaction (phản ứng khếch đại chuỗi)
- Ct : thershold cycle (chu kỳ ngưỡng)
- EDTA : Ethylene Diamine Tetraacetic Acid

- Invalid : không giá trị
- Target Not Detected : không phát hiện
- IU : International Units
- Cps : copies

5. DỤNG CỤ

- Pipette vi lượng : 1000 ul
- Đầu côn có phin lọc
- SPU : Sample processing unit
- S-tube, K-tip
- Sample Rack, Reagent Rack, SPU rack
- K- carrier, K- carrier transporter
- Găng tay không bột

6. HÓA CHẤT

- Bộ sinh phẩm COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV Test v2.0 (72 test), bao gồm :
 - o HBV CS1 : Hộp đựng thuốc thử có các hạt thủy tinh có từ tính HBV : 93% Isopropanol.
 - o HBV CS2 : Hộp đựng thuốc thử ly giải HBV : 42,5% Guanidine thyocyanate.
 - o HBV CS3 : Hộp đựng nhiều thuốc thử HBV :
 - + Dung dịch Proteinase (Pase) : chất đệm Tris, <0,05% EDTA, canxi clorid, canxi acetate, <=7,8% proteinase, glycerol.
 - + Dung dịch đệm tách rửa (EB) : chất đệm Tris- base, 0,2% Methyparapen
- HBV CS4 : Hộp đựng thuốc thử đặc hiệu với HBV có chứa :
 - + HBV QS (Quantitation standard)
 - + HBV MMX (HBV Master Mix)
 - + HBV Mn 2+ (dung dịch mangan HBV)
- HBV (H+) C

- + Chứng dương tính cao (HBV high positive control) huyết tương người âm tính, không phản ứng với các thử nghiệm Anti –HCV, anti- HIV-1/2, HIV p24Ag và HBsAg ; không phát hiện thấy HIV 1 RNA, HCV RNA và HBV DNA bằng các phương pháp PCR.
- + Chất bảo quản 0,1% ProClin 300.
- HBV (L+) C :
 - + Chứng dương tính thấp (HBV high positive control) : huyết tương người âm tính, không phản ứng với các thử nghiệm Anti –HCV, anti- HIV-1/2, HIV p24Ag và HBsAg ; không phát hiện thấy HBV-1 RNA, HCV RNA và HBV DNA bằng các phương pháp PCR.
 - + Chất bảo quản 0,1% ProClin 300.
- CTM (-) C :
 - + Chứng âm tính (COBAS TaqMan Negative Control) : huyết tương người âm tính, không phản ứng với các thử nghiệm Anti–HCV, anti- HIV-1/2, HBV p24Ag và HBsAg ; không phát hiện thấy HBV-1 RNA, HCV RNA và HBV DNA bằng các phương pháp PCR.
 - + Chất bảo quản 0,1% ProClin 300.
- HBVH(+)C Clip: Clip mã vạch mẫu chứng dương tính cao.
- HBVL(+)C Clip: Clip mã vạch mẫu chứng dương tính thấp.
- HBV(-)C Clip: Clip mã vạch mẫu chứng âm tính.
- COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan Wash Reagen (PGWR) (5.1 lít) : Sodium citrate dihydrate <0.1% N-Methylisothiazolone-HCL

7. TRANG THIẾT BỊ

- 7.1 Máy ly tâm bản tốc độ tối đa 3000 vòng/phút
- 7.2 Tủ lạnh 2 – 8°C
- 7.3 Tủ âm sâu (- 70°C)
- 7.4 Hốt vô trùng
- 7.5 Máy vortex

7.6 Hệ thống máy tách chiết tự động COBAS AmpliPrep và máy tự động khuếch đại và phát hiện COBAS TaqMan 48 Analyzer (Roche) (Mã số: 393781 hoặc 394159)

7.7 Máy tính có cài đặt phần mềm chức năng AMPLILINK

7.8 Máy in được kết nối với máy tính

8. BỆNH PHẨM

8.1 Huyết thanh

8.1 Huyết tương.

9. CÁC CẢNH BÁO VỀ AN TOÀN

9.1 Tuân thủ nghiêm ngặt các điều kiện an toàn của phòng xét nghiệm sinh học phân tử, labo HIV, Khoa Xét nghiệm lâm sàng, Viện Pasteur TPHCM đề ra

9.2 Tuân thủ quy định trong quy tắc 1 chiều trong phòng xét nghiệm Sinh học phân tử, SHLS/QTXN/08(HIV)

10. QUY TRÌNH KỸ THUẬT

10.1 Mẫu xét nghiệm

– Tham khảo quy trình lấy mẫu và vận chuyển mẫu đến phòng xét nghiệm HIV/AIDS, SHLS/QTXN/01(HIV)

– Tham khảo quy trình nhận, xử lý và lưu mẫu phòng xét nghiệm HIV/AIDS, SHLS/QTXN/02(HIV)

10.2 Xuất danh sách bệnh nhân

– Danh sách bệnh nhân sẽ được truy xuất theo hướng dẫn truy xuất dữ liệu bệnh nhân SHLS/HD/47(HIV),

– Dữ liệu bệnh nhân tiến hành thử nghiệm sẽ được dán vào biểu mẫu phiếu nhận mẫu xét nghiệm định lượng HBV Cobas-Taqman, SHLS/BM_QTXN/27/01(HIV).

10.3 Tiến hành

– Chuẩn bị mẫu xét nghiệm

Nhỏ 1000-1050 μ l huyết tương/huyết thanh vào S-tube

– Thực hiện quá trình khuếch đại ghi nhận tín hiệu

Tham khảo hướng dẫn sử dụng hệ thống Cobas Ampliprep/Cobas Taqman, SHLS/HD/39(HIV)

10.4 Ghi nhận kết quả

- Kết quả được ghi nhận vào phiếu kết quả định lượng HBV-DNA mặc định từ nhà phân phối hệ thống Cobas Ampliprep/Cobas Taqman.
- Phiếu kết quả sẽ được trả trực tiếp cho bệnh nhân đi kèm với phiếu kết quả được in từ phòng tiếp nhận

10.5 Trả kết quả xét nghiệm

- Tham khảo hướng dẫn cách thức trả kết quả các xét nghiệm phòng xét nghiệm HIV/AIDS, SHLS/HD/48(HIV).
- Mẫu ghi nhận tín hiệu và có giá trị $20 - 1.7 \times 10^8$ IU/ml ($116 - 9.9 \times 10^8$ copies/ml) : **điền giá trị ghi nhận**
- Mẫu ghi nhận tín hiệu và có giá trị $> 1.7 \times 10^8$ IU/ml: điền **>9.9x108 copies/ml** vào ô trả lời kết quả của phần mềm LabConn.
- Mẫu ghi nhận tín hiệu và có giá trị < 20 IU/ml: điền **<116 copies/ml** vào ô trả lời kết quả của phần mềm LabConn.
- Mẫu không có tín hiệu khuếch đại : điền **Không phát hiện**.

10.6 Lưu mẫu

- Thời gian lưu mẫu huyết tương tối thiểu là 3 tháng.
- Tham khảo quy trình nhận, xử lý và lưu mẫu phòng xét nghiệm HIV/AIDS, SHLS/QTTXN/02(HIV).

10.7 Hủy mẫu

- Tham khảo quy trình hủy mẫu phòng xét nghiệm HIV/AIDS, SHLS/QTSXN/02(HIV).
- Hoàn thành biểu mẫu hủy mẫu xét nghiệm SHLS/BM_QTSXN/02/01(HIV).

11. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG

11.1 Giá trị định lượng chấp nhận được nếu không xuất hiện tín hiệu cờ báo cho cả 3 chứng gồm chứng âm, chứng dương tính thấp, chứng dương tính cao. Các chứng có giá trị như sau:

- Chứng âm: không phát hiện

– Chứng dương: nằm trong khoảng cho phép của nhà sản xuất (đặc hiệu với từng lô thuốc thử) và không xuất hiện tín hiệu cờ báo.

11.1 Không chấp nhận kết quả của chứng không có giá trị khi xuất hiện thông báo lỗi (cờ báo flags):

– Chứng âm: nếu chứng âm có tín hiệu cờ báo là “invalid” thì phải thực hiện lại xét nghiệm bao gồm chứng và toàn bộ lô bệnh phẩm.

– Chứng dương: nếu một hay cả hai chứng dương xuất hiện cờ báo “invalid” thì phải thực hiện lại xét nghiệm bao gồm toàn bộ lô bệnh phẩm.

+ Chứng dương thấp: Invalid, $<2.00E+01$ IU/ml, $> 1.70E+08$ IU/ml, không phát hiện (Target Not Detected)

+ Chứng dương cao: Invalid, $<2.00E+01$ IU/ml, $> 1.70E+08$ IU/ml, không phát hiện (Target Not Detected)

12. NHỮNG LƯU Ý KHI THỰC HIỆN QUY TRÌNH

12.1 Tuân thủ nguyên tắc 1 chiều trong sinh học phân tử, SHLS/QTTXN/08 (HIV)

12.2 Tuân thủ quy định An toàn sinh học

12.3 Việc lấy mẫu máu vận chuyển và bảo quản không đúng tiêu chuẩn có thể dẫn đến kết quả sai, cho dù phản ứng được thực hiện đúng.

12.4 Quy trình này chỉ áp dụng cho phát hiện và định lượng HBV-DNA cho mẫu bệnh phẩm là huyết tương EDTA/hoặc huyết thanh.

13. GIẢI THÍCH PHÂN TÍCH KẾT QUẢ

13.1 Kết quả định lượng HBV-DNA của máy COBAS® Taqman® 48 được tính theo đơn vị quốc tế (IU), quy đổi ra số copies/ml theo công thức tính toán của máy đã được thiết lập dựa theo quy chuẩn của WHO, 1 IU ~ 5,82 copies

13.2 Kết quả của mẫu bệnh phẩm được diễn giải như sau:

Giá trị trên máy	Trả lời kết quả
Target Not Detected	Không phát hiện thấy HBV-DNA
$<2.00E+01$ IU/ml	<116 cps/ml
$\geq 2.00E+01$ IU/ml đến $\leq 1.70+08$ IU/ml	Nhận những kết quả trong giới hạn này ≥ 116 cps/ml $9,9 \times 10^8$ cps/ml

> 1.70+08 IU/ml	> 9,9x10 ⁸ cps/ml
Invalid	Không giá trị, chạy lại mẫu bệnh phẩm

14. BIỂU MẪU

14.1 Biểu mẫu phiếu nhận mẫu xét nghiệm định lượng HBV-DNA Cobas-Taqman, SHLS/BM_QTXN/27/01(HIV).

14.2 Biểu mẫu phiếu hủy mẫu xét nghiệm SHLS/BM_QTSXN/02/01(HIV).

15. TÀI LIỆU LIÊN QUAN

15.1 Quy trình nhận, xử lý và mẫu lưu mẫu phòng xét nghiệm HIV/AIDS, SHLS/QTTXN/01(HIV).

15.2 Quy trình lấy mẫu và vận chuyển mẫu đến phòng xét nghiệm HIV/AIDS, SHLS/QTXN/02(HIV).

15.3 Quy tắc 1 chiều trong phòng xét nghiệm Sinh học phân tử, SHLS/QTTXN/08 (HIV).

15.4 Hướng dẫn sử dụng hệ thống Cobas Ampliprep/Cobas Taqman, SHLS/HD/39 (HIV).

15.5 Hướng dẫn quy trình xuất dữ liệu bệnh nhân SHLS/HD/47(HIV).

15.2 Quy trình hủy mẫu phòng xét nghiệm HIV/AIDS, SHLS/QTSXN/02(HIV).

16. TÀI LIỆU THAM KHẢO

Hướng dẫn sử dụng Cobas AmpliPrep/Cobas Taqman Cobas HBV Test v2.0

QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG HBsAg

I. NGUYÊN LÝ

Định lượng HBsAg trong huyết thanh hoặc huyết tương ngoài mục đích xác định tình trạng nhiễm HBsAg, nó còn đóng vai trò quan trọng trong việc theo dõi điều trị người bệnh bị viêm gan siêu vi B (kết hợp với kết quả PCR DNA định lượng). Xét nghiệm định lượng HBsAg là xét nghiệm miễn dịch hai bước sử dụng công nghệ vi hạt hóa phát quang CMI (Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay) với quy trình xét nghiệm linh hoạt để định lượng HBsAg trong huyết thanh và huyết tương người. Ở bước một HBsAg có trong mẫu thử gắn với các vi hạt phủ kháng thể kháng HBsAg. Sau khi rửa, chất kết hợp kháng thể kháng HBsAg có đánh dấu acridinium được cho vào ở bước hai. Tiếp theo một quá trình rửa khác, cho dung dịch Pre-Trigger và Trigger vào hỗn hợp phản ứng. Kết quả của phản ứng hóa phát quang được tính bằng đơn vị ánh sáng (RLUs). Sự tương quan trực tiếp giữa lượng HBsAg trong mẫu và RLUs sẽ được bộ phận quang học trong máy ARCHITECT phát hiện. Nồng độ HBsAg trong mẫu được xác định bằng cách sử dụng đường cong chuẩn HBsAg đã được thiết lập trước đó.

II. CHUẨN BỊ

1. Người thực hiện:

Bác sĩ và cử nhân xét nghiệm được đào tạo vận hành máy ARCHITECT.

2. Phương tiện, hóa chất

2.1. Phương tiện

- Máy Architect ir1000

- Ống nghiệm (EDTA, sodium heparin, lithium heparin), ống không dùng chất chống đông.

2.2. Hóa chất:

Bộ thuốc thử, 100 test ARCHITECT HBsAg

- CÁC VI HẠT: 1 chai (6,6 mL) Anti- HBsAg (chuột, kháng thể đơn dòng, IgM, IgG) phủ vi hạt trong dung dịch đệm MES với chất ổn định protein. Nồng độ tối thiểu: 0,0675% rắn.

- CHẤT KẾT HỢP: 1 chai (5,9 mL) Anti-HBsAg có đánh dấu acridinium (Dê, IgG) trong dung dịch đệm MES với chất ổn định protein (bò và huyết tương người) không có phản ứng với HBsAg, HIV-1 RNA hay anti-HIV-1/ HIV-2 và anti-HCV. Nồng độ tối thiểu: 0,25µg/mL.

- DUNG DỊCH HÒA LOÃNG: 1 chai (100 mL). Chất pha loãng xét nghiệm chứa huyết tương người đã tái tạo canxi không có phản ứng với HBsAg, HIV-1 RNA hay anti-HIV-1/ HIV-2 và anti-HCV.

3. Người bệnh

- Những người bệnh nghi ngờ nhiễm virus viêm gan B.
- Người tình nguyện hiến máu, kiểm tra sức khỏe.
- Theo dõi tình trạng nhiễm HBsAg người bệnh

4. Phiếu xét nghiệm

Thống nhất theo mẫu quy định của bệnh viện và Bộ Y tế.

III. CÁC BƯỚC TIỀN HÀNH

1. Bệnh phẩm

1.1. Loại mẫu

- Huyết thanh, Huyết tương (potassium EDTA, sodium citrate)
- Các chất chống đông lỏng có thể gây pha loãng dẫn đến làm nồng độ mẫu người bệnh thấp.

1.2 Điều kiện mẫu

- Không sử dụng các mẫu sau: bị bất hoạt do nhiệt, bị tán huyết.
- Để có kết quả xác thực: mẫu huyết thanh và huyết tương không nên có fibrin, hồng cầu hay các vật thể lạ khác. Nếu mẫu được ly tâm trước khi quá trình hình thành cục máu đông kết thúc hoàn toàn thì sự hiện diện của fibrin có thể gây ra sai số trong kết quả. Đối với những mẫu mới rã đông nên chuyển mẫu sang ống ly tâm và ly tâm ở ≥ 10.000 RCF (Relative Centrifugal Force) trong 10 phút trước khi xét nghiệm. Sau đó hút phần dịch trong sang cup đựng mẫu để chạy xét nghiệm.
- Để có kết quả tối ưu, cần kiểm tra bọt khí trong mẫu bằng mắt. Loại bỏ bọt khí trước khi xét nghiệm. Mỗi xét nghiệm dùng một que riêng để tránh nhiễm chéo.

1.3. Bảo quản

Mẫu có thể được bảo quản 14 ngày ở nhiệt độ 2-8°C trước khi xét nghiệm. Nếu xét nghiệm được thực hiện sau 14 ngày, tách huyết thanh hay huyết tương sang cup có nắp đậy và bảo quản đông lạnh ở $\leq -20^{\circ}\text{C}$.

2. Tiến hành kỹ thuật

- Lắc đảo ngược chai vi hạt 30 lần để phân tán các vi hạt có thể bị lắng trong quá trình vận chuyển. Nạp Bộ thuốc thử ARCHITECT HBsAg vào máy ARCHITECT.
- Kiểm tra để chắc rằng có đủ tất cả thuốc thử cần thiết cho xét nghiệm.
- Đảm bảo rằng các chai thuốc thử đã mở nắp đều có màng ngăn đậy lại.
- Tiến hành hiệu chuẩn nếu cần.

Chuẩn bị mẫu chuẩn và mẫu kiểm tra chất lượng

- Lắc trộn chai đựng mẫu chuẩn và mẫu kiểm tra chất lượng HBsAg ARCHITECT nhẹ nhàng trước khi sử dụng.
- Yêu cầu về lượng mẫu của mẫu chuẩn và mẫu kiểm tra chất lượng ARCHITECT HBsAg, giữ chai theo chiều thẳng đứng và nhỏ 10 giọt mẫu chuẩn (hai lần chạy lặp lại) hay 6 giọt của mỗi mẫu kiểm tra chất lượng (cho một lần chạy lặp lại) vào từng cúp đựng mẫu tương ứng.
- Khoảng hiệu chuẩn: 0 - 250 IU/mL. Khi đường cong chuẩn ARCHITECT HBsAg được chấp nhận và lưu lại, không cần thực hiện hiệu chuẩn cho tất cả các mẫu xét nghiệm sau đó, trừ khi:
 - + Sử dụng lô thuốc thử mới.
 - + Mẫu kiểm tra chất lượng cho kết quả nằm ngoài giới hạn.
- Nạp mẫu và nhấn nút RUN.

IV. NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ

Định lượng HBsAg trong huyết thanh hoặc huyết tương ngoài mục đích xác định tình trạng nhiễm HBsAg, nó còn đóng vai trò quan trọng trong việc theo dõi điều trị người bệnh bị viêm gan siêu vi B (kết hợp với kết quả PCR DNA định lượng)

- Mẫu với nồng độ có giá trị $< 0,05$ IU/mL được xem là không có phản ứng.
- Mẫu với nồng độ có giá trị $\geq 0,05$ IU/mL được xem là có phản ứng
- Nếu nồng độ HBsAg > 250 IU/mL thì cần phải pha loãng. Dùng dung dịch pha loãng riêng dành cho xét nghiệm định lượng HBsAg.

V. NHỮNG SAI SÓT VÀ XỬ TRÍ

- Nếu kết quả xét nghiệm HBsAg không phù hợp với các dấu hiệu lâm sàng thì cần làm thêm xét nghiệm để khẳng định kết quả.
- Vì mục đích chẩn đoán, sử dụng kết quả kết hợp với tiểu sử bệnh và các dấu ấn viêm gan khác để chẩn đoán tình trạng nhiễm cấp hay mãn tính.
- Mẫu lấy từ người bệnh dùng thuốc chống đông hay tan huyết khối có thể làm tăng thời gian hình thành cục máu đông. Nếu mẫu được ly tâm trước khi quá trình hình thành cục máu đông thì sự hiện diện của fibrin có thể gây ra sai số trong kết quả.
- Mẫu máu từ người bệnh có điều trị heparin có thể bị đông máu từng phần và sự xuất hiện của fibrin có thể dẫn đến sai số. Để tránh trường hợp này, nên lấy máu trước khi dùng liệu pháp heparin



VIỆN PASTEUR TP. HỒ CHÍ MINH
PHÒNG SINH HÓA- MIỄN DỊCH - HUYẾT HỌC
 167 Pasteur, Phường 8, Quận 3, TP. Hồ Chí Minh

QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH TÍNH HBsAg
TRONG MÁU BỆNH NHÂN
TRÊN MÁY COBAS 6000 e601

Mã hiệu : SHLS/QTXN/01(MD)

Bản số : 01

Người giữ : Vương Thị Thiên Phước

	Biên soạn	Xem xét	Phê duyệt
Họ tên	Vương Thị Thiên Phước	Nguyễn Ngọc Anh Tuấn	Cao Hữu Nghĩa
Ký tên			
Ngày	01.08.2013	30.08.2013	30.08.2013

THEO DÕI SỬA ĐỔI TÀI LIỆU

TT	Vị trí	Nội dung sửa đổi tài liệu	Ngày sửa đổi
1	- Mục 3 - Mục 4 - Mục 5 - Mục 6 - Mục 7 - Mục 8 - Mục 9 - Mục 10	- Thay trách nhiệm thành an toàn - Thay nguyên tắc thành tài liệu tham khảo - Thay dụng cụ thành thuật ngữ và giải thích - Thay kỹ thuật tiến hành thành trách nhiệm - Thêm nội dung - Thêm hướng dẫn, biểu mẫu áp dụng - Thêm hồ sơ - Thêm lưu trình	01/08/2013

1. MỤC ĐÍCH

Xét nghiệm định tính kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg) trong huyết thanh và huyết tương người.

2. PHẠM VI ÁP DỤNG

Quy trình này được áp dụng để xét nghiệm định tính HBsAg trong huyết thanh và huyết tương người tại phòng xét nghiệm Sinh hoá - Miễn dịch – Huyết học, Khoa Xét nghiệm Sinh học Lâm sàng, Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh.

3. AN TOÀN

— Tất cả các mẫu bệnh phẩm, huyết thanh kiểm tra (control), chất chuẩn (calset) đều phải được xử lý như chất gây nhiễm.

— Người thực hiện thao tác trên mẫu phải mang găng tay và mặc áo choàng phòng xét nghiệm

4. TÀI LIỆU THAM KHẢO

— Sách Hóa sinh lâm sàng, GS Đỗ Đình Hồ, nhà xuất bản Y học 2010.

— Tài liệu hướng dẫn sử dụng của hãng ROCHE.

5. THUẬT NGỮ VÀ GIẢI THÍCH

6. TRÁCH NHIỆM

— Xét nghiệm viên phòng xét nghiệm Sinh hoá - Miễn dịch - Huyết học, Khoa Xét nghiệm Sinh học Lâm sàng có nhiệm vụ thực hiện xét nghiệm này.

— Trưởng phòng xét nghiệm Sinh hoá - Miễn dịch - Huyết học, Khoa Xét nghiệm Sinh học Lâm sàng có nhiệm vụ cập nhật các thay đổi (nếu có) của quy trình này.

7. NỘI DUNG

7.1 NGUYÊN LÝ

HBsAg trong huyết thanh và huyết tương người được định tính theo nguyên lý bắt cặp và sử dụng kỹ thuật điện hoá phát quang (ECLIA). Thời gian xét nghiệm: 18 phút.

- Thời kỳ ủ đầu tiên: 50 μ L mẫu thử, hai kháng thể đơn dòng kháng HBsAg đánh dấu biotin, và hỗn hợp kháng thể đơn dòng kháng HBsAg và kháng thể đa dòng kháng HBsAg đánh dấu phức hợp ruthenium phản ứng với nhau tạo thành phức hợp bất cặp.
- Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.
- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ lên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.
- Các kết quả được xác định tự động nhờ phần mềm bằng cách so sánh tín hiệu điện hóa phát quang thu được từ sản phẩm phản ứng của mẫu với tín hiệu giá trị ngưỡng phản ứng thu được trước đó qua việc chuẩn xét nghiệm HBsAg.

7.2 BỆNH PHẨM, DỤNG CỤ, SINH PHẨM

— Bệnh phẩm:

- Huyết thanh.
- Huyết tương chống đông bằng Li-heparin, hoặc EDTA, citrate.

— Dụng cụ:

Máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e 601.

— Hoá chất:

- Thuốc thử làm xét nghiệm HBsAg của hãng ROCHE.
- Chất chuẩn (Calset) của hãng ROCHE.
- Huyết thanh kiểm tra (Control) của hãng ROCHE: PreciControl HBsAg 1 và PreciControl HBsAg 2.

7.3 KỸ THUẬT TIẾN HÀNH

❖ Tiến hành nội kiểm tra:

- Mẫu huyết thanh kiểm tra HBsAg được thực hiện 1 lần vào đầu ngày trên 2 mức (mức có giá trị Âm tính và mức có giá trị Dương tính) (theo SHLS/QTTXN/11 và SHLS/HD/04(MD)).
- Nếu kết quả kiểm tra chất lượng của xét nghiệm HBsAg trong mẫu kiểm tra nằm trong giới hạn cho phép thì mới tiến hành xét nghiệm HBsAg cho bệnh nhân.

❖ Tiến hành xét nghiệm:

- Ly tâm mẫu bệnh phẩm 4500 vòng/15 phút.
- Bệnh phẩm được phân tích trên máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e 601 theo hướng dẫn của máy.

❖ Tính toán kết quả:

Hệ thống máy ROCHE Cobas sẽ tự động tính ra nồng độ của từng mẫu thử được xét nghiệm trên máy Cobas e 601.

❖ Chuyển kết quả xét nghiệm qua mạng máy tính:

Kết quả xét nghiệm của mẫu thử sau khi được thực hiện xong trên máy Cobas sẽ được tự động chuyển vào phần mềm quản lý dữ liệu Labconn.

❖ Đánh giá kết quả xét nghiệm:

Kết quả xét nghiệm của mẫu thử sẽ được phụ trách phòng xét nghiệm hoặc xét nghiệm viên trực tiếp làm xét nghiệm đánh giá:

- Nếu kết quả được chấp nhận, người đánh giá kết quả sẽ đánh dấu chấp nhận kết quả.
- Nếu kết quả không hợp lý hoặc thiếu, người đánh giá kết quả sẽ yêu cầu làm lại xét nghiệm hoặc kiểm tra lại kết quả.

❖ In kết quả xét nghiệm:

Sau khi tất cả kết quả xét nghiệm của mẫu thử đã được đánh giá chấp nhận sẽ được phần mềm quản lý dữ liệu Labconn tự động chuyển sang chế độ in kết quả.

7.4 KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**❖ Kết quả:****— Giới hạn đo và khoảng đo:**

Giới hạn phát hiện: độ nhạy của ngưỡng phản ứng (ngưỡng phản ứng = 0.9):

- ≤ 0.04 U/mL (theo các tiêu chuẩn của Viện Paul-Ehrlich)
- ≤ 0.1 IU/mL (theo tiêu chuẩn 00/588 của WHO)

— Trị số bình thường:

- Những mẫu thử có giá trị cutoff < 0.90 : âm tính
- Những mẫu thử có giá trị cutoff ≥ 1.0 : dương tính.
- Những mẫu thử có giá trị cutoff ≥ 0.90 đến < 1.0 : Nghi ngờ và được tiến hành kiểm tra lại. Sau khi kiểm tra lại, nếu kết quả vẫn nghi ngờ thì trả kết quả nghi ngờ.

❖ Các chất gây nhiễu cho xét nghiệm:

- **Tình trạng Vàng da (Icterus):** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ bilirubin $< 684 \mu\text{mol/L}$ hoặc $< 40 \text{ mg/dL}$
- **Tình trạng Tan huyết (Hemolysis):** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ Hemoglobin $< 1.24 \text{ mmol/L}$ hoặc $< 2 \text{ g/dL}$.
- **Tình trạng Nhiều mỡ (Lipemia):** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ Triglycerid $< 22.8 \text{ mmol/l}$ hoặc $< 2000 \text{ mg/dL}$.
- **Biotin:** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ Biotin $< 164 \text{ nmol/L}$ hoặc 40 ng/mL . Khi bệnh nhân dùng liều Biotin điều trị với nồng độ cao (ví dụ $> 5 \text{ mg/ngày}$), không được lấy mẫu máu để xét nghiệm

cho đến khi cách ít nhất 8 giờ sau khi bệnh nhân dùng thuốc có Biotin liều cao lần cuối cùng.

- **Các yếu tố thấp khớp:** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ 6210 IU/mL.
- **Các loại thuốc:** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm khi bệnh nhân dùng 21 loại thuốc thông dụng.
- **IgM:** đến nồng độ 3678 mg/dL vẫn không làm giảm độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm.
- **IgA:** đến nồng độ 3250 mg/dL vẫn không làm giảm độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm.
- **IgG:** đến nồng độ 3817 mg/dL vẫn không làm giảm độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm.
- Với mục đích chẩn đoán, kết quả xét nghiệm phải phù hợp với tiền sử và các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân.

❖ **HBsAg / máu tăng trong:**

Bị nhiễm virus gây viêm gan B.

7.5 DỮ LIỆU ĐẶC HIỆU VỀ HIỆU NĂNG

Theo tài liệu hướng dẫn sử dụng sinh phẩm hóa chất của ROCHE, phương pháp xét nghiệm định tính HBsAg có các dữ liệu đặc hiệu về hiệu năng như sau:

❖ **Độ chính xác:**

- Độ lặp lại:
 - PC HBsAg 1: CV = 8.5%
 - PC HBsAg 2: CV = 2.1%
- Độ chính xác trung gian:
 - PC HBsAg 1: CV = 11.2%

○ PC HBsAg 2: CV = 3.49%

❖ **Độ đặc hiệu phân tích:** 100%

❖ **Độ nhạy lâm sàng:** 99.9%

❖ **Độ đặc hiệu lâm sàng:** 99.88%

8. HƯỚNG DẪN, BIỂU MẪU ÁP DỤNG

Hướng dẫn thực hiện, đánh giá và xử lý kết quả nội kiểm tra (IQC) Miễn dịch :
SHLS/HD/04(MD).

9. HỒ SƠ

10. LƯU TRÌNH



VIỆN PASTEUR TP. HỒ CHÍ MINH
PHÒNG SINH HÓA- MIỄN DỊCH – HUYẾT HỌC
167 Pasteur, Phường 8, Quận 3, TP. Hồ Chí Minh

**QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG Anti-HBs
TRONG MÁU BỆNH NHÂN
TRÊN MÁY COBAS 6000 e601**

Mã hiệu : SHLS/QTXN/02(MD)

Bản số : 01

Người giữ : Vương Thị Thiên Phước

	Biên soạn	Xem xét	Phê duyệt
Họ tên	Vương Thị Thiên Phước	Nguyễn Ngọc Anh Tuấn	Cao Hữu Nghĩa
Ký tên			
Ngày	01.08.2013	30.08.2013	30.08.2013

THEO DÕI SỬA ĐỔI TÀI LIỆU

TT	Vị trí	Nội dung sửa đổi tài liệu	Ngày sửa đổi
1	- Mục 3 - Mục 4 - Mục 5 - Mục 6 - Mục 7 - Mục 8 - Mục 9 - Mục 10	- Thay trách nhiệm thành an toàn - Thay nguyên tắc thành tài liệu tham khảo - Thay dụng cụ thành thuật ngữ và giải thích - Thay kỹ thuật tiến hành thành trách nhiệm - Thêm nội dung - Thêm hướng dẫn, biểu mẫu áp dụng - Thêm hồ sơ - Thêm lưu trình	01/08/2013

1. MỤC ĐÍCH

Xét nghiệm định lượng kháng thể kháng kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (Anti-HBs) trong huyết thanh và huyết tương người.

2. PHẠM VI ÁP DỤNG

Quy trình này được áp dụng để xét nghiệm định lượng Anti-HBs trong huyết thanh và huyết tương người tại phòng xét nghiệm Sinh hoá - Miễn dịch - Huyết học, Khoa Xét nghiệm Sinh học Lâm sàng, Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh.

3. AN TOÀN

— Tất cả các mẫu bệnh phẩm, huyết thanh kiểm tra (control), chất chuẩn (calset) đều phải được xử lý như chất gây nhiễm.

— Người thực hiện thao tác trên mẫu phải mang găng tay và mặc áo choàng phòng xét nghiệm

4. TÀI LIỆU THAM KHẢO

— Sách Hóa sinh lâm sàng, GS Đỗ Đình Hồ, nhà xuất bản Y học 2010.

— Tài liệu hướng dẫn sử dụng của hãng ROCHE.

5. THUẬT NGỮ VÀ GIẢI THÍCH

6. TRÁCH NHIỆM

— Xét nghiệm viên phòng xét nghiệm Sinh hoá - Miễn dịch - Huyết học, Khoa Xét nghiệm Sinh học Lâm sàng có nhiệm vụ thực hiện xét nghiệm này.

— Trưởng phòng xét nghiệm Sinh hoá - Miễn dịch - Huyết học, Khoa Xét nghiệm Sinh học Lâm sàng có nhiệm vụ cập nhật các thay đổi (nếu có) của quy trình này.

7. NỘI DUNG

7.1 NGUYÊN LÝ

Anti-HBs trong huyết thanh và huyết tương người được định lượng theo nguyên lý bắt cặp và sử dụng kỹ thuật điện hoá phát quang (ECLIA). Thời gian xét nghiệm: 18 phút.

- Thời kỳ ủ đầu tiên: 40 μ L mẫu thử, HBsAg đánh dấu biotin, và HBsAg đánh dấu phức hợp ruthenium phản ứng với nhau tạo thành phức hợp bất cặp.
- Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.
- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ lên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.
- Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử.

7.2 BỆNH PHẨM, DỤNG CỤ, SINH PHẨM

— Bệnh phẩm:

- Huyết thanh.
- Huyết tương chống đông bằng K₃-EDTA.

— Dụng cụ:

Máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e 601.

— Hoá chất:

- Thuốc thử làm xét nghiệm Anti-HBs của hãng ROCHE.
- Chất chuẩn (Calset) của hãng ROCHE.
- Huyết thanh kiểm tra (Control) của hãng ROCHE: PreciControl Anti-HBs 1 và PreciControl Anti-HBs 2.

7.3 KỸ THUẬT TIẾN HÀNH

❖ Tiến hành nội kiểm tra:

- Mẫu huyết thanh kiểm tra Anti-HBs được thực hiện 1 lần vào đầu ngày trên 2 mức (mức có giá trị Âm tính và mức có giá trị Dương tính) (theo SHLS/QTTXN/11 và SHLS/HD/04(MD)).
- Nếu kết quả kiểm tra chất lượng của xét nghiệm định lượng Anti-HBs trong mẫu kiểm tra nằm trong giới hạn cho phép thì mới tiến hành xét nghiệm định lượng Anti-HBs cho bệnh nhân.

❖ **Tiến hành xét nghiệm:**

- Ly tâm mẫu bệnh phẩm 4500 vòng/15 phút.
- Bệnh phẩm được phân tích trên máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e 601 theo hướng dẫn của máy.

❖ **Tính toán kết quả:**

Hệ thống máy ROCHE Cobas sẽ tự động tính ra nồng độ của từng mẫu thử được xét nghiệm trên máy Cobas e 601.

❖ **Chuyển kết quả xét nghiệm qua mạng máy tính:**

Kết quả xét nghiệm của mẫu thử sau khi được thực hiện xong trên máy Cobas sẽ được tự động chuyển vào phần mềm quản lý dữ liệu Labconn.

❖ **Đánh giá kết quả xét nghiệm:**

Kết quả xét nghiệm của mẫu thử sẽ được phụ trách phòng xét nghiệm hoặc xét nghiệm viên trực tiếp làm xét nghiệm đánh giá:

- Nếu kết quả được chấp nhận, người đánh giá kết quả sẽ đánh dấu chấp nhận kết quả.
- Nếu kết quả không hợp lý hoặc thiếu, người đánh giá kết quả sẽ yêu cầu làm lại xét nghiệm hoặc kiểm tra lại kết quả.

❖ In kết quả xét nghiệm:

Sau khi tất cả kết quả xét nghiệm của mẫu thử đã được đánh giá chấp nhận sẽ được phần mềm quản lý dữ liệu Labconn tự động chuyển sang chế độ in kết quả.

7.4 KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**❖ Kết quả:****— Giới hạn đo và khoảng đo:**

- **Khoảng đo được của xét nghiệm:** 2.00 – 1000 IU/L. Những mẫu có nồng độ Anti-HBs dưới giới hạn phát hiện thì kết quả trả < 2.00 IU/L. Những mẫu có nồng độ Anti-HBS trên khoảng đo thì kết quả trả > 1000 IU/L
- **Giới hạn phát hiện:** 2.00 IU/L.

— Trị số bình thường:

- Nồng độ Anti HBs trong mẫu thử < 10 IU/L : âm tính.
- Nồng độ Anti HBs trong mẫu thử \geq 10 IU/L : dương tính.

❖ Các chất gây nhiễu cho xét nghiệm:

- **Tình trạng Vàng da (Icterus):** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ bilirubin < 513 μ mol/L hay < 30 mg/dL
- **Tình trạng Tan huyết (Hemolysis):** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ Hemoglobin < 0.93mmol/L < 1.5 g/dL.
- **Tình trạng Nhiều mỡ (Lipemia):** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ Intralipid < 1500 mg/dL.
- **Biotin:** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ Biotin < 123 nmol/L hay < 30 ng/mL. Khi bệnh nhân dùng liều Biotin điều trị với nồng độ cao (ví dụ > 5 mg/ngày), không được lấy mẫu máu để xét nghiệm cho đến khi cách ít nhất 8 giờ sau khi bệnh nhân dùng thuốc có Biotin liều cao lần cuối cùng.

- **Các yếu tố thấp khớp:** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ 2100 IU/mL.
- **Các loại thuốc:** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm khi bệnh nhân dùng 17 loại thuốc thông dụng.
- **Streptavidin và Ruthenium:** Trong một vài trường hợp, hiệu giá quá cao của kháng thể đối với Streptavidin và Ruthenium có thể làm cản trở xét nghiệm. Do đó trong hộp thuốc đã có chất phụ gia nhằm hạn chế tác dụng cản trở này.
- Với mục đích chẩn đoán, kết quả xét nghiệm phải phù hợp với tiền sử và các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân.

❖ **Anti HBs / máu tăng trong:**

Có kháng thể kháng lại kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B do một trong hai trường hợp sau:

- Cơ thể bị nhiễm virus viêm gan B.
- Cơ thể được chích ngừa viêm gan B và tạo được kháng thể.

7.5 DỮ LIỆU ĐẶC HIỆU VỀ HIỆU NĂNG

Theo tài liệu hướng dẫn sử dụng sinh phẩm hóa chất của ROCHE, phương pháp xét nghiệm định lượng Anti-HBs có các dữ liệu đặc hiệu về hiệu năng như sau:

❖ **Độ chính xác:**

- Độ lặp lại:

PC AHBs 2: CV = 1.1%

- Độ chính xác trung gian:

PC AHBs 2: CV = 5.7%

- ❖ **Độ đặc hiệu phân tích:** không thấy có phản chéo với HAV, HCV, HEV, CMV, EBV, HIV, Rubella, Toxoplasma gondii, và Treponema pallidum.

- ❖ **Độ nhạy lâm sàng:** 99.0%

❖ Độ đặc hiệu lâm sàng: 100%

8. HƯỚNG DẪN, BIỂU MẪU ÁP DỤNG

Hướng dẫn thực hiện, đánh giá và xử lý kết quả nội kiểm tra (IQC) Miễn dịch :
SHLS/HD/04(MD).

9. HỒ SƠ

10. LƯU TRÌNH



VIỆN PASTEUR TP. HỒ CHÍ MINH
PHÒNG SINH HÓA- MIỄN DỊCH – HUYẾT HỌC
167 Pasteur, Phường 8, Quận 3, TP. Hồ Chí Minh

**QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH TÍNH Anti-HBc
TRONG MÁU BỆNH NHÂN
TRÊN MÁY COBAS 6000 e601**

Mã hiệu : SHLS/QTXX/04(MD)

Bản số : 01

Người giữ : Vương Thị Thiên Phước

	Biên soạn	Xem xét	Phê duyệt
Họ tên	Vương Thị Thiên Phước	Nguyễn Ngọc Anh Tuấn	Cao Hữu Nghĩa
Ký tên			
Ngày	01.08.2013	30.08.2013	30.08.2013

THEO DÕI SỬA ĐỔI TÀI LIỆU

TT	Vị trí	Nội dung sửa đổi tài liệu	Ngày sửa đổi
1	- Mục 3 - Mục 4 - Mục 5 - Mục 6 - Mục 7 - Mục 8 - Mục 9 - Mục 10	- Thay trách nhiệm thành an toàn - Thay nguyên tắc thành tài liệu tham khảo - Thay dụng cụ thành thuật ngữ và giải thích - Thay kỹ thuật tiến hành thành trách nhiệm - Thêm nội dung - Thêm hướng dẫn, biểu mẫu áp dụng - Thêm hồ sơ - Thêm lưu trình	01/08/2013

1. MỤC ĐÍCH

Xét nghiệm định tính kháng thể IgG và IgM kháng kháng nguyên lõi của virus viêm gan B (Anti-HBc) trong huyết thanh và huyết tương người.

2. PHẠM VI ÁP DỤNG

Quy trình này được áp dụng để xét nghiệm định tính Anti-HBc trong huyết thanh và huyết tương người tại phòng xét nghiệm Sinh hoá - Miễn dịch - Huyết học, Khoa Xét nghiệm Sinh học Lâm sàng, Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh.

3. AN TOÀN

— Tất cả các mẫu bệnh phẩm, huyết thanh kiểm tra (control), chất chuẩn (calset) đều phải được xử lý như chất gây nhiễm.

— Người thực hiện thao tác trên mẫu phải mang găng tay và mặc áo choàng phòng xét nghiệm

4. TÀI LIỆU THAM KHẢO

— Sách Hóa sinh lâm sàng, GS Đỗ Đình Hồ, nhà xuất bản Y học 2010.

— Tài liệu hướng dẫn sử dụng của hãng ROCHE.

5. THUẬT NGỮ VÀ GIẢI THÍCH

6. TRÁCH NHIỆM

— Xét nghiệm viên phòng xét nghiệm Sinh hoá - Miễn dịch - Huyết học, Khoa Xét nghiệm Sinh học Lâm sàng có nhiệm vụ thực hiện xét nghiệm này.

— Trưởng phòng xét nghiệm Sinh hoá - Miễn dịch - Huyết học, Khoa Xét nghiệm Sinh học Lâm sàng có nhiệm vụ cập nhật các thay đổi (nếu có) của quy trình này.

7. NỘI DUNG

7.1 NGUYÊN LÝ

Anti-HBc trong huyết thanh và huyết tương người được định tính theo nguyên lý cạnh tranh và sử dụng kỹ thuật điện hoá phát quang (ECLIA). Thời gian xét nghiệm: 27 phút.

— Thời kỳ ủ đầu tiên: Tiễn xử lý 40 μ L mẫu với chất khử.

- Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm HBcAg, một phức hợp tạo thành với kháng thể kháng HBc có trong mẫu.
- Thời kỳ ủ thứ ba: Sau khi thêm kháng thể đánh dấu biotin và kháng thể đánh dấu phức hợp ruthenium đặc hiệu với HBcAg, cùng với vi hạt phủ streptavidin, các vị trí chưa gắn kết trên kháng nguyên HBc bị chiếm giữ. Toàn bộ phức hợp trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.
- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ lên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.
- Các kết quả được xác định tự động nhờ phần mềm bằng cách so sánh tín hiệu điện hóa phát quang thu được từ sản phẩm phản ứng của mẫu với tín hiệu giá trị ngưỡng phản ứng thu được trước đó qua việc chuẩn xét nghiệm Anti-HBc.

7.2 BỆNH PHẨM, DỤNG CỤ, SINH PHẨM

— Bệnh phẩm:

- Huyết thanh.
- Huyết tương chống đông bằng Na-heparin, K₃-EDTA, và natri citrate.

— Dụng cụ:

Máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e 601.

— Hoá chất:

- Thuốc thử làm xét nghiệm Anti-HBc của hãng ROCHE.
- Chất chuẩn (Calset) của hãng ROCHE.
- Huyết thanh kiểm tra (Control) của hãng ROCHE: PreciControl Anti-HBc 1 và PreciControl Anti-HBc 2.

7.3 KỸ THUẬT TIẾN HÀNH

❖ Tiến hành nội kiểm tra:

- Mẫu huyết thanh kiểm tra Anti-HBc được thực hiện 1 lần vào đầu ngày trên 2 mức (mức có giá trị Âm tính và mức có giá trị Dương tính) (theo SHLS/QTTXN/11 và SHLS/HD/04(MD)).
- Nếu kết quả kiểm tra chất lượng của xét nghiệm Anti-HBc trong mẫu kiểm tra nằm trong giới hạn cho phép thì mới tiến hành xét nghiệm Anti-HBc cho bệnh nhân.

❖ Tiến hành xét nghiệm:

- Ly tâm mẫu bệnh phẩm 4500 vòng/15 phút.
- Bệnh phẩm được phân tích trên máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e 601 theo hướng dẫn của máy.

❖ Tính toán kết quả:

Hệ thống máy ROCHE Cobas sẽ tự động tính ra nồng độ của từng mẫu thử được xét nghiệm trên máy Cobas e 601.

❖ Chuyển kết quả xét nghiệm qua mạng máy tính:

Kết quả xét nghiệm của mẫu thử sau khi được thực hiện xong trên máy Cobas sẽ được tự động chuyển vào phần mềm quản lý dữ liệu Labconn.

❖ Đánh giá kết quả xét nghiệm:

Kết quả xét nghiệm của mẫu thử sẽ được phụ trách phòng xét nghiệm hoặc xét nghiệm viên trực tiếp làm xét nghiệm đánh giá:

- Nếu kết quả được chấp nhận, người đánh giá kết quả sẽ đánh dấu chấp nhận kết quả.
- Nếu kết quả không hợp lý hoặc thiếu, người đánh giá kết quả sẽ yêu cầu làm lại xét nghiệm hoặc kiểm tra lại kết quả.

❖ In kết quả xét nghiệm:

Sau khi tất cả kết quả xét nghiệm của mẫu thử đã được đánh giá chấp nhận sẽ được phần mềm quản lý dữ liệu Labconn tự động chuyển sang chế độ in kết quả.

7.4 KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**❖ Kết quả:****— Giới hạn đo và khoảng đo:**

Giới hạn phát hiện: ≤ 0.8 PEI U/mL

— Trị số bình thường:

- Những mẫu thử có giá trị cutoff > 1.0 : âm tính
- Những mẫu thử có giá trị cutoff ≤ 1.0 : dương tính.

❖ Các chất gây nhiễu cho xét nghiệm:

- **Tình trạng Vàng da (Icterus):** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ bilirubin $< 428 \mu\text{mol/L}$ hay $< 25 \text{ mg/dL}$
- **Tình trạng Tan huyết (Hemolysis):** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ Hemoglobin $< 1.0 \text{ mmol/L}$ hay $< 1.6 \text{ g/dL}$.
- **Tình trạng Nhiều mỡ (Lipemia):** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ Intralipid $< 1000 \text{ mg/dL}$.
- **Biotin:** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ Biotin $< 123 \text{ nmol/L}$ hay $< 30 \text{ ng/mL}$. Khi bệnh nhân dùng liều Biotin điều trị với nồng độ cao (ví dụ $> 5 \text{ mg/ngày}$), không được lấy mẫu máu để xét nghiệm cho đến khi cách ít nhất 8 giờ sau khi bệnh nhân dùng thuốc có Biotin liều cao lần cuối cùng.
- **Các yếu tố thấp khớp:** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm cho đến nồng độ 676 IU/mL .

- **Các loại thuốc:** Không thấy có tác dụng gây nhiễu lên xét nghiệm khi bệnh nhân dùng 19 loại thuốc thông dụng.
- **Streptavidin và Ruthenium:** Trong một vài trường hợp, hiệu giá quá cao của kháng thể đối với Streptavidin và Ruthenium có thể làm cản trở xét nghiệm. Do đó trong hộp thuốc đã có chất phụ gia nhằm hạn chế tác dụng cản trở này.
- Với mục đích chẩn đoán, kết quả xét nghiệm phải phù hợp với tiền sử và các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân.

❖ **Anti HBc / máu:**

- Anti HBc xuất hiện sớm nhất trong huyết thanh, trước sự xuất hiện của Anti HBe và Anti HBs. Tuy nhiên, sự xuất hiện của Anti HBc xảy ra sau sự xuất hiện của HBsAg và HBeAg.
- Kháng thể này tồn tại trong nhiều năm và thậm chí suốt cả đời.
- Nồng độ của kháng thể này tăng lên trong giai đoạn mãn tính của bệnh.

7.5 DỮ LIỆU ĐẶC HIỆU VỀ HIỆU NĂNG

Theo tài liệu hướng dẫn sử dụng sinh phẩm hóa chất của ROCHE, phương pháp xét nghiệm định tính Anti-HBc có các dữ liệu đặc hiệu về hiệu năng như sau:

❖ **Độ chính xác:**

- Độ lặp lại:
 - PC AHBc 1: CV = 1.2%
 - PC AHBc 2: CV = 1.9%
- Độ chính xác trung gian:
 - PC AHBc 1: CV = 4.7%
 - PC AHBc 2: CV = 6.8%

- ❖ **Độ đặc hiệu phân tích:** không thấy có phản chéo với HAV, HCV, CMV, EBV, HSV, Rubella, Toxoplasma gondii, và E. coli.

❖ Độ nhạy lâm sàng: 100%

8. HƯỚNG DẪN, BIỂU MẪU ÁP DỤNG

Hướng dẫn thực hiện, đánh giá và xử lý kết quả nội kiểm tra (IQC) Miễn dịch :
SHLS/HD/04(MD).

9. HỒ SƠ

10. LƯU TRÌNH

CHỨNG NHẬN CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC

Căn cứ vào Quyết định số 563/QĐ-PAS ngày 20 tháng 9 năm 2016 của Viện trưởng Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, trên cơ sở tờ trình ngày 19/11/2018 và báo cáo sửa chữa đề cương ngày 21/8/2019 của chủ nhiệm đề tài về việc báo cáo sửa chữa đề cương nghiên cứu.

Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh chấp thuận khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu: “ **Tình trạng nhiễm HBV và đáp ứng miễn dịch của một năm sau tiêm vắc xin viêm gan B ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có và không điều trị Tenofovir**”

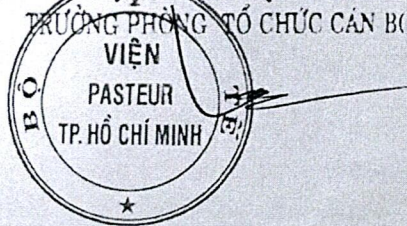
1. Nghiên cứu viên chính: Ths. Bs. Nguyễn Minh Ngọc
2. Cơ quan chủ trì: Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh
3. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Từ Dũ, Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới Thành phố Hồ Chí Minh và bệnh viện đa khoa Đồng Tháp

Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh xác nhận Hội đồng luôn tuân thủ các nguyên tắc thực hành lâm sàng tốt – ICH GCP và Quy chế quy định hiện hành trong qua trình xem xét và phê duyệt các đề tài thử nghiệm lâm sàng.

Ngày chấp thuận: Ngày 23 tháng 8 năm 2019

Mã số giấy chứng nhận: 12 /CN_HĐĐĐ⁷²

XÁC NHẬN CỦA VIỆN PASTEUR



Lê Đình Huân

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

PGS.TS. BS. Trương Thị Xuân Liên

PHỤ LỤC

DANH SÁCH THAI PHỤ ĐƯỢC THU TUYỂN

Đề tài: “Nghiên cứu tình trạng nhiễm HBV ở trẻ em sinh ra từ mẹ có HBV và các yếu tố liên quan đến khoảng trống miễn dịch ở các đối tượng này”

Địa điểm thu tuyển: **Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới**

Ngày thu tuyển	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Ghi chú
03/12/19	NĐM001	Đinh Thị Mỹ H.	1993	
04/12/19	NĐM002	Trần Phối Ph.	1980	
05/12/19	NĐM003	Nguyễn Thị Kim Ch.	1978	
05/12/19	NĐM004	Nguyễn Thị H.	1984	
06/12/19	NĐM005	Phan Thị Ph.	1993	
09/12/19	NĐM006	Trần Thị Tiểu M.	1993	
11/12/19	NĐM007	Nguyễn Thị Thanh T.	1995	
11/12/19	NĐM008	Bùi Minh Th.	1997	
12/12/19	NĐM009	Lê Thị Mỹ T.	1986	
13/12/19	NĐM010	Nguyễn Thị H.	2001	
13/12/19	NĐM011	Nguyễn Thị Phương H.	1982	
13/12/19	NĐM012	Nguyễn Thị Kim Ng.	1992	
16/12/19	NĐM013	Trần Thị Kiều Tr.	1998	
17/12/19	NĐM014	Phan Thị H.	1996	
17/12/19	NĐM015	Nguyễn Thị B.	1997	
18/12/19	NĐM016	Lư Phương Q.	1995	
18/12/19	NĐM017	Bùi Thị Anh Th.	1993	
18/12/19	NĐM018	Phan Thị Thùy Kh.	1994	
19/12/19	NĐM019	Hồ Thị Ánh D.	1987	
20/12/19	NĐM020	Phan Thị S.	1991	
20/12/19	NĐM021	Huỳnh Thị Thùy Tr.	1994	
20/12/19	NĐM022	Nguyễn Thị Tr.	1998	
23/12/19	NĐM023	Nguyễn Thị Ngọc Á.	1991	
23/12/19	NĐM024	Huỳnh Thị Thùy L.	1994	
24/12/19	NĐM025	Nguyễn Thị Th.	1985	
24/12/19	NĐM026	Lê Thị Ý Nh.	1994	
25/12/19	NĐM027	Ngô Thị C.	1992	
25/12/19	NĐM028	Nguyễn Kim H.	1985	
25/12/19	NĐM029	Nguyễn Thị Thu Th.	1978	
25/12/19	NĐM030	Lê Thị Gi.	1986	
25/12/19	NĐM031	Nguyễn Thị Mỹ Nh.	1988	
26/12/19	NĐM032	Từ Thị Thu Th.	1987	
26/12/19	NĐM033	Hoàng Thị T.	1994	
27/12/19	NĐM034	Phan Thị H.	1992	
27/12/19	NĐM035	Võ Xuân Đ.	1989	
30/12/19	NĐM036	Đặng Cẩm L.	1997	

Ngày thu tuyển	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Ghi chú
30/12/19	NĐM037	Hồ Thị Th.	1996	
30/12/19	NĐM038	Trần Kim T.	1995	
31/12/19	NĐM039	Thạch Thị L.	1988	
02/01/20	NĐM040	Đinh Thị L.	1987	
02/01/20	NĐM041	Nguyễn Thị Th.	1998	
02/01/20	NĐM042	Viên Thị D.	1979	
02/01/20	NĐM043	Trần Thị Hoài Th.	1996	
03/01/20	NĐM044	Hoàng Thị Th.	1995	
03/01/20	NĐM045	Trần Thuý D.	1987	
03/01/20	NĐM046	Nguyễn Thị Diễm M.	1991	
03/01/20	NĐM047	Nguyễn Thị Hải Y.	1991	
06/01/20	NĐM048	Nguyễn Thị Thuý A.	1997	
06/01/20	NĐM049	Nguyễn Thị Minh Th.	1993	
06/01/20	NĐM050	Nguyễn Thị Th.	1990	
07/01/20	NĐM051	Nguyễn Thị Trúc L.	1988	
07/01/20	NĐM052	Nguyễn Thị O.	1990	
07/01/20	NĐM053	Nguyễn Thị Thu V.	1981	
07/01/20	NĐM054	Lâm Thị Thu H.	1994	
09/01/20	NĐM055	Vũ Hoàng V.	1990	
09/01/20	NĐM056	Nguyễn Hương Th.	1997	
10/01/20	NĐM057	Phạm Thị B.	1988	
10/01/20	NĐM058	Nguyễn Thị Th.	1992	
10/01/20	NĐM059	Dương Thị T.	1978	
14/01/20	NĐM060	Nguyễn Thị Tr.	1989	
14/01/20	NĐM061	Lê Nguyễn Kim Th.	1985	
14/01/20	NĐM062	Kim Thị Nh.	1992	
15/01/20	NĐM063	Võ Thị Minh L.	1984	
16/01/20	NĐM064	Bùi Thị Thuý Tr.	1990	
16/01/20	NĐM065	Trần Thị Kim Th.	1994	
16/01/20	NĐM066	Nguyễn Thị Thuý D.	1994	
16/01/20	NĐM067	Nguyễn Thị Quỳnh N.	1994	
17/01/20	NĐM068	Lê Thị Lan Ph.	1988	
17/01/20	NĐM069	Võ Thị Ph.	1988	
30/01/20	NĐM070	Bùi Thị M.	1984	
30/01/20	NĐM071	Nguyễn Thị H.	1985	
31/01/20	NĐM072	Bùi Thị Th.	1988	
31/01/20	NĐM073	Nguyễn Thị Ngọc T.	1988	
03/02/20	NĐM074	Đặng Thị Phi Y.	1984	
03/02/20	NĐM075	Trần Thị Ngọc Ng.	1994	
04/02/20	NĐM076	Nguyễn Thị Kim L.	1991	
04/02/20	NĐM077	Huỳnh Thị Chung	1988	
04/02/20	NĐM078	Đỗ Thị Ngọc X.	1984	
05/02/20	NĐM079	Nguyễn Thị Hồng Y.	1992	

Ngày thu tuyển	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Ghi chú
05/02/20	NĐM080	Lương Thị Th.	1993	
06/02/20	NĐM081	Lê Quốc Sim Thập Ph.	1991	
06/02/20	NĐM082	Trần Thị Xuân L.	1982	
07/02/20	NĐM083	Phạm Thị Ngọc N.	2001	
07/02/20	NĐM084	Đỗ Thị L.	1995	
10/02/20	NĐM085	Đặng Thị Huyền K.	1990	
10/02/20	NĐM086	Nguyễn Thị Bích Tr.	1990	
10/02/20	NĐM087	Huỳnh Thị Anh Th.	1997	
10/02/20	NĐM088	Dương Thị B.	1996	
12/02/20	NĐM089	Nguyễn Thị H.	1999	
13/02/20	NĐM090	Nguyễn Thị Diễm Th.	1991	
14/02/20	NĐM091	Thái Thị H.	1982	
17/02/20	NĐM092	Võ Thị Huỳnh Nh.	1992	
17/02/20	NĐM093	Huỳnh Thị Tường V.	1989	
17/02/20	NĐM094	Trần Thị Thu H.	1988	
17/02/20	NĐM095	Phạm Hồng Nh.	1998	
17/02/20	NĐM096	Trần Thị Thủy T.	1995	
18/02/20	NĐM097	Nguyễn Thị Trà M.	1995	
18/02/20	NĐM098	Nguyễn Thị Huyền Th.	1986	
18/02/20	NĐM099	Lê Thị Ph.	1985	
18/02/20	NĐM100	Lâm Ngọc V.	1986	
18/02/20	NĐM101	Phan Thị H.	1989	
18/02/20	NĐM102	Lê Ngọc Y.	1991	
19/02/20	NĐM103	Nguyễn Thị Kh.	1981	
19/02/20	NĐM104	Thị Kim Ng.	1993	
20/02/20	NĐM105	Nguyễn Hoài Đông Ngh.	1994	
20/02/20	NĐM106	Nguyễn Kim A.	1995	
20/02/20	NĐM107	Trần Thị Tiểu N..	1998	
20/02/20	NĐM108	Lê Thị Tuyết Ng.	1989	
21/02/20	NĐM109	Nguyễn Thị Diễm H.	1994	
21/02/20	NĐM110	Sỳ Cẩm M.	1993	
21/02/20	NĐM111	Phùng Thị Kim Ng.	1992	
24/02/20	NĐM112	Đặng Thị Thu H.	1986	
24/02/20	NĐM113	Lộc Thị Kh.	1991	
25/02/20	NĐM114	Phạm Thị Tr.	1990	
25/02/20	NĐM115	Nguyễn Bích Tr.	1981	
26/02/20	NĐM116	Phùng Thị Phương L.	1994	
26/02/20	NĐM117	Nguyễn Ngọc Lam L.	1992	
27/02/20	NĐM118	Nguyễn Thị Mỹ H.	1995	
27/02/20	NĐM119	Lại Thị H.	1993	
27/02/20	NĐM120	Trần Thị Thiên Ng.	1997	
28/02/20	NĐM121	Lưu Nguyệt H.	1987	
28/02/20	NĐM122	Trần Bích Ng.	1992	

Ngày thu tuyển	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Ghi chú
28/02/20	NĐM123	Nguyễn Thị V.	1993	
02/03/20	NĐM124	Đỗ Thị T.	1990	
02/03/20	NĐM125	Nguyễn Thị Như Y.	1991	
02/03/20	NĐM126	Trần Thị Th.	1992	
02/03/20	NĐM127	Trần Thị Ly L.	1994	
02/03/20	NĐM128	Hoàng Thị H.	1995	
03/03/20	NĐM129	Nguyễn Thị Minh H.	1990	
03/03/20	NĐM130	Đinh Ngọc Thuỳ Tr.	1997	
04/03/20	NĐM131	Mai Thị H.	1990	
04/03/20	NĐM132	Lê Thu H.	1994	
05/03/20	NĐM133	Võ Thị Thanh T.	1984	
06/03/20	NĐM134	Trần Thị V.	1991	
06/03/20	NĐM135	Trịnh Thị V.	1985	
09/03/20	NĐM136	Lý Thị Kim Ng.	1995	
09/03/20	NĐM137	Đoàn Ngọc Mai A.	1998	
11/03/20	NĐM138	Nguyễn Thị Mai Tr.	1991	
12/03/20	NĐM139	Nguyễn Thị Hồng L.	1990	
12/03/20	NĐM140	Trần Thị Thảo U.	1996	
12/03/20	NĐM141	La Kim H.	1989	
12/03/20	NĐM142	Lư Thị Ngọc Th.	1996	
12/03/20	NĐM143	Phạm Thị Đ.	1994	
13/03/20	NĐM144	Lê Thị X.	1995	
13/03/20	NĐM145	Nguyễn Thị T.	1994	
16/03/20	NĐM146	Huỳnh Thị Q.	1977	
16/03/20	NĐM147	Võ Thị Ngọc Nh.	1996	
16/03/20	NĐM148	Ngô Thị Thuỳ D.	2000	
18/03/20	NĐM149	Nguyễn Thị Cẩm H.	1991	
20/03/20	NĐM150	Trần Thanh Th.	1995	
20/03/20	NĐM151	Tô Thị Tr.	1989	
20/03/20	NĐM152	Nguyễn Thị Bích X.	1989	
23/03/20	NĐM153	Huỳnh Thị Tuyết H.	1985	
23/03/20	NĐM154	Trần Thị Mỹ H.	1984	
24/03/20	NĐM155	Trần Thị N.	1998	
25/03/20	NĐM156	Trần Thị Bích H.	1993	
25/03/20	NĐM157	Nguyễn Thị Thu H.	1995	
26/03/20	NĐM158	Hà Thị Đoan T.	1999	
17/04/20	NĐM159	Nguyễn Thị T.	1994	
17/04/20	NĐM160	Phạm Thị Tường V.	2000	
17/04/20	NĐM161	Võ Thái Phương Q.	1993	
21/04/20	NĐM162	Nguyễn Thị Kim Ph.	1991	
24/04/20	NĐM163	Hồ Thị Thuý D.	1996	
24/04/20	NĐM164	Trần Thị D.	1993	
27/04/20	NĐM165	Đinh Thị Diễm Th.	1983	

Ngày thu tuyển	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Ghi chú
27/04/20	NĐM166	Nguyễn Thị Diễm M.	1990	
27/04/20	NĐM167	Phạm Thị Nh.	1985	
27/04/20	NĐM168	Hoàng Ngọc Minh Th.	1997	
28/04/20	NĐM169	Lương Thị Nh.	1998	
29/04/20	NĐM170	Phạm Thị Thuỳ L.	1992	
05/05/20	NĐM171	Nguyễn Ngọc H.	1997	
06/05/20	NĐM172	Lê Thị H.	1992	
07/05/20	NĐM173	Lê Thị Thuý Ng.	2000	
07/05/20	NĐM174	Đỗ Thị N.	1993	
07/05/20	NĐM175	Nguyễn Thị Thuý V.	1991	
07/05/20	NĐM176	Trần Thị Thanh Ph.	1984	
08/05/20	NĐM177	Tô Thị Ch.	1988	
08/05/20	NĐM178	Lâm Thị Tuyết H.	1988	
11/05/20	NĐM179	Nguyễn Thị Q.	1994	
13/05/20	NĐM180	Lữ Thị Trúc L.	1993	
14/05/20	NĐM181	Trương Ngọc Tr.	1994	
14/05/20	NĐM182	Nguyễn Thị Kim H.	1985	
18/05/20	NĐM183	Nguyễn Thị Phương T.	1985	
18/05/20	NĐM184	Nguyễn Phương D.	1995	
20/05/20	NĐM185	Nguyễn Thị Nhã Th.	2000	
20/05/20	NĐM186	Phạm Thị Nh.	1992	
20/05/20	NĐM187	Nguyễn Thị Thuỳ Tr.	1993	
20/05/20	NĐM188	Cái Thị Ngọc H.	1989	
20/05/20	NĐM189	Trịnh Thị Ái Nh.	1983	
20/05/20	NĐM190	Nguyễn Thị Thanh H.	1982	
21/05/20	NĐM191	Nguyễn Thị Phương T.	1990	
21/05/20	NĐM192	Đinh Thuý L.	1991	
26/05/20	NĐM193	Nguyễn Bé Th.	1991	
26/05/20	NĐM194	Huỳnh Thị Ngọc H.	1986	
26/05/20	NĐM195	Trần Thị Th.	1994	
28/05/20	NĐM196	Ngô Thị Q.	1991	
29/05/20	NĐM197	Đinh Thị Mỹ Á.	1991	
03/06/20	NĐM198	Võ Thị Ngọc L.	1992	
04/06/20	NĐM199	Trần Thị H.	1992	
04/06/20	NĐM200	Nguyễn Thị Kh.	1992	
05/06/20	NĐM201	Nguyễn Thị Diễm Tr.	1998	
05/06/20	NĐM202	Nguyễn Hồng Mỹ D.	1996	
05/06/20	NĐM203	Trịnh Thị Bích T.	1999	
05/06/20	NĐM204	Nguyễn Thị Y.	1990	
05/06/20	NĐM205	Nguyễn Thị Quỳ A.	1990	
05/06/20	NĐM206	Nguyễn Thị D.	1992	
05/06/20	NĐM207	Mâu Thị Đ.	1999	
05/06/20	NĐM208	Thái Thị Thuý H.	1986	

Ngày thu tuyển	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Ghi chú
05/06/20	NĐM209	Hoàng Trúc L.	2001	
05/06/20	NĐM210	Nguyễn Huỳnh Kim Ng.	1992	
08/06/20	NĐM211	Nguyễn Thị Thuý A.	1995	
08/06/20	NĐM212	Bùi Thiên L.	1982	
08/06/20	NĐM213	Nguyễn Thị Bích Th.	1988	
09/06/20	NĐM214	Võ Thị Hồng Th.	1985	
09/06/20	NĐM215	Nguyễn Thị Thanh Th.	1992	
10/06/20	NĐM216	Lê Thị Ngọc C.	1990	
12/06/20	NĐM217	Trần Thanh M.	1992	
12/06/20	NĐM218	Nguyễn Thị Phương Th.	1985	
15/06/20	NĐM219	Phạm Thị Kim Ph.	1978	
15/06/20	NĐM220	Lê Thị Tr.	1992	
16/06/20	NĐM221	Võ Thị Trúc L.	1999	
19/06/20	NĐM222	Bé Thị Th.	1998	
17/06/20	NĐM223	Nguyễn Thị Hải Y.	1993	
19/06/20	NĐM224	Nguyễn Thu H.	1991	
25/06/20	NĐM225	Nguyễn Thị Nh.	1987	
29/06/20	NĐM226	Hoàng Thị Lệ H.	1990	
29/06/20	NĐM227	Nguyễn Thị Phương Tư O.	1993	
30/06/20	NĐM228	Nguyễn Thị Kim L.	1992	
01/07/20	NĐM229	Trần Phương V.	1990	
02/07/20	NĐM230	Nguyễn Thị Ngọc L.	1996	
03/07/20	NĐM231	Trần Thị Hồng Ph.	1990	
03/07/20	NĐM232	Lê Thị Hồng Nh.	1984	
07/07/20	NĐM233	Tất Thiên Tr.	1996	
08/07/20	NĐM234	Nguyễn Thị Th.	1991	
08/07/20	NĐM235	Lê Kim H.	1991	
08/07/20	NĐM236	Trần Thị Khánh V.	1994	
08/07/20	NĐM237	Phạm Thị Ngọc Ph.	1993	
09/07/20	NĐM238	Trương Thị Kim A.	1989	
10/07/20	NĐM239	Đỗ Thị Ngọc D.	1990	
10/07/20	NĐM240	Nguyễn Thị Sương M.	1984	
10/07/20	NĐM241	Nguyễn Nguyên Ng.	1991	
14/07/20	NĐM242	Huỳnh Huệ Nh.	1995	
17/07/20	NĐM243	Nguyễn Thị Thu Th.	1996	
17/07/20	NĐM244	Bùi Q.	1999	
20/07/20	NĐM245	Đoàn Thị Ngọc D.	1995	
22/07/20	NĐM246	Nguyễn Chiêu L.	1994	
22/07/20	NĐM247	Kiều Thị H.	2000	
22/07/20	NĐM248	Lâm Thị Mỹ D.	1990	
22/07/20	NĐM249	Thái Thị Thanh H.	1997	
24/07/20	NĐM250	Phạm Thuý Ng.	1993	
24/07/20	NĐM251	Phan Xuân Ngh.	1991	

VI
 PAST
 HỒ CH
 ★

Ngày thu tuyển	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Ghi chú
28/07/20	NĐM252	Nguyễn Thị Kiều A.	1996	
28/07/20	NĐM253	Nguyễn Thị Hồng Th.	1993	
30/07/20	NĐM254	Đặng Thị Cẩm L.	1985	
31/07/20	NĐM255	Huỳnh Thị Kim Y.	1984	
03/08/20	NĐM256	Mạc Thị Kim T.	1995	
07/08/20	NĐM257	Hoàng Kim Ng.	2000	
12/08/20	NĐM258	Hồ Thị S.	1978	
17/08/20	NĐM259	Ngũ Bích T.	1988	
19/08/20	NĐM260	Trần Ngọc Th.	1989	
21/08/20	NĐM261	Nguyễn Thị Ngọc H.	1996	
21/08/20	NĐM262	Trần Thị L.	2000	
22/08/20	NĐM263	Bùi Thị Thuý K.	1988	
22/08/20	NĐM264	Võ Thị Ph.	1988	
28/08/20	NĐM265	Nguyễn Thị Ngọc H.	1988	
28/08/20	NĐM266	Vương Thị B.	1988	
28/08/20	NĐM267	Nguyễn Thị H.	1989	
29/08/20	NĐM268	Trương Huỳnh Hiếu Th.	1992	
29/08/20	NĐM269	Ngô Thị Kiên Ch.	1994	
29/08/20	NĐM270	Phạm Thị Anh Th.	1994	
29/08/20	NĐM271	Nguyễn Thị Kiều O.	1988	
04/09/20	NĐM272	Nguyễn Hoàng Minh Ng.	1990	
04/09/20	NĐM273	Phan Nguyễn Thu Ng.	1989	
04/09/20	NĐM274	Lý Ngọc X	1986	
04/09/20	NĐM275	Trần Thị Mỹ L.	1994	
08/09/20	NĐM276	Lê Thị Thu H.	1987	
09/09/20	NĐM277	Huỳnh Phạm Bảo Ng.	1999	
09/09/20	NĐM278	Lê Ngọc Tuyết A.	1989	
11/09/20	NĐM279	Trần Thị Ánh Ng.	1987	
11/09/20	NĐM280	Phạm Thị Phương A.	1992	
16/09/20	NĐM281	Nguyễn Thị Thu H.	1989	
16/09/20	NĐM282	Trần Thị Y.	1994	
16/09/20	NĐM283	Nguyễn Thị Yên H.	1985	
16/09/20	NĐM284	Nguyễn Thị Thu Tr.	2000	
16/09/20	NĐM285	Thái Mỹ H.	1987	
16/09/20	NĐM286	Mã Thu H.	1992	
16/09/20	NĐM287	Trương Thị Mỹ D.	1992	
18/09/20	NĐM288	Hồng Phượng N.	1990	
18/09/20	NĐM289	Đỗ Thị Thanh Th.	1985	
18/09/20	NĐM290	Nông Thị V.	1991	
18/09/20	NĐM291	Phạm Thị Thanh L.	1995	
18/09/20	NĐM292	Phạm Thị Minh Th.	1992	
18/09/20	NĐM293	Phan Thị L	1981	
18/09/20	NĐM294	Lý Thị Mỹ L.	1995	

Ngày thu tuyển	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Ghi chú
19/09/20	NĐM295	Nguyễn Ngọc Ú.	1983	
22/09/20	NĐM296	Trần Thị Th.	1998	
24/09/20	NĐM297	Bùi Thanh Th.	1987	
24/09/20	NĐM298	Lý Ngọc Th.	1988	
29/09/20	NĐM299	Hà Thị S.	1994	
30/09/20	NĐM300	Nguyễn Thị Ngọc Tr.	1985	
01/10/20	NĐM301	Nguyễn Ngọc Tr.	1983	
02/10/20	NĐM302	Phạm Nguyễn Anh T.	1993	
06/10/20	NĐM303	Nguyễn Ngọc H.	1996	
06/10/20	NĐM304	Thái Thị Mỹ D.	1993	
08/10/20	NĐM305	Mai Thị Thu L.	1988	
15/10/20	NĐM306	Nguyễn Thị Thanh Tr.	1997	
15/10/20	NĐM307	Phạm Thị Th.	1987	
15/10/20	NĐM308	Nguyễn Thị Nh.	2000	
15/10/20	NĐM309	Phùng Thị Hoàng A.	1988	
16/10/20	NĐM310	Phạm Trị Tr.	1994	
20/10/20	NĐM311	Nguyễn Thị Thuý V.	1989	
21/10/20	NĐM312	Huỳnh Thị Kim T.	1988	
21/10/20	NĐM313	Nguyễn Thị Lệ Th.	1988	
27/10/20	NĐM314	Lê Thành Hải Đ.	1995	
30/10/20	NĐM315	Mộc Mỹ Ng.	1991	
03/11/20	NĐM316	Nguyễn Thị Thuý Q.	1995	
04/11/20	NĐM317	Trần Liên Ng.	1996	
04/11/20	NĐM318	Trần Phương M.	1993	
09/11/20	NĐM319	Bùi Phạm Diệu A.	1989	
10/11/20	NĐM320	Nguyễn Thị Bích V.	1991	
11/11/20	NĐM321	Phạm Tuyết Nh.	1989	
11/11/20	NĐM322	Nguyễn Thị L.	1985	
19/11/20	NĐM323	Phạm Thị Ngọc T.	1993	
20/11/20	NĐM324	Nguyễn Thị Ngọc H.	1997	
20/11/20	NĐM325	Nguyễn Thị Ch.	1994	
23/11/20	NĐM326	Quách Yên Ng.	1995	
24/11/20	NĐM327	Nguyễn Thị Ph.	1990	
24/11/20	NĐM328	Võ Thị Ngọc T.	1981	
26/11/20	NĐM329	Đỗ Thị H.	1983	
26/11/20	NĐM330	Trần Thị Thanh D.	1996	

Xác nhận của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới
PHÓ GIÁM ĐỐC



Nguyễn Lê Như Tùng

PHỤ LỤC

DANH SÁCH THAI PHỤ ĐƯỢC THU TUYỂN

Đề tài: “Nghiên cứu tình trạng nhiễm HBV ở trẻ em sinh ra từ mẹ có HBV và các yếu tố liên quan đến khoảng trống miễn dịch ở các đối tượng này”

Địa điểm thu tuyển: **Bệnh viện Từ Dũ**

Ngày thu tuyển	Mã số	Họ và tên	Năm sinh	Ghi chú
26/12/19	TDM001	PHAN VÕ NGỌC O.	1994	
26/12/19	TDM002	PHÍ THỊ HOÀI TH.	1995	
27/12/19	TDM003	NGUYỄN THỊ H.	1994	
31/12/19	TDM004	LÊ THỊ KIỀU O.	1988	
31/12/19	TDM005	HUỖNH THỊ BÍCH CH.	1982	
2/01/20	TDM006	ĐẶNG THỊ MINH NG.	1983	
3/01/20	TDM007	ĐẶNG THỊ MỸ H.	1992	
3/01/20	TDM008	PHẠM HUỖNH THU H.	1986	
3/01/20	TDM009	LƯƠNG THỊ LONG GI.	1987	
3/01/20	TDM010	NGUYỄN THỊ H.	1992	
6/01/20	TDM011	LŨ THỊ NHƯ PH.	1991	
7/01/20	TDM012	NGUYỄN THỊ THANH H.	1983	
8/01/20	TDM013	TRẦN THỊ THẠCH TH.	1992	
9/01/20	TDM014	LŨ THỊ TRÚC L.	1988	
14/01/20	TDM015	TRẦN BẠCH NHƯ NG.	1997	
15/01/20	TDM016	HOÀNG THỊ TRÀ MY.	1991	
15/01/20	TDM017	NGUYỄN THỊ NGỌC A.	1991	
15/01/20	TDM018	NGUYỄN THỊ NGỌC H.	1980	
15/01/20	TDM019	DƯƠNG THỊ MINH H.	1990	
16/01/20	TDM020	LÊ THỊ THU TH.	1990	
20/01/20	TDM021	LÊ THỊ TR.	1982	
21/01/20	TDM022	HOÀNG THỊ H.	1993	
21/01/20	TDM023	NGÔ THỊ NG.	1991	
3/02/20	TDM024	NGUYỄN NGỌC H.	1988	
3/02/20	TDM025	TẶNG THỊ H.	1993	
6/02/20	TDM026	NGUYỄN THỊ TUYẾT NH.	1990	
6/02/20	TDM027	ĐINH THỊ KIM PH.	1991	
6/02/20	TDM028	CAO THỊ B.	1989	
6/02/20	TDM029	PHẠM THỊ MỸ D.	1996	
6/02/20	TDM030	PHAN THỊ M.	1991	
7/02/20	TDM031	NGUYỄN TƯỜNG V.	1994	
10/02/20	TDM032	VŨ TRANG NH.	1982	
10/02/20	TDM033	LÊ THỊ THỦY D.	1983	
10/02/20	TDM034	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG TR.	1987	

11/02/20	TDM035	NGUYỄN THỊ NGỌC V.	1986	
13/02/20	TDM036	CHU THỊ L.	1986	
19/02/20	TDM037	NGUYỄN THỊ THÚY L.	1980	
20/02/20	TDM038	NGUYỄN THỊ KIM H.	1983	
20/02/20	TDM039	NGUYỄN THỊ H.	1991	
20/02/20	TDM040	NGUYỄN MINH K.	1987	
21/02/20	TDM041	NGUYỄN THỊ THU H.	1986	
21/02/20	TDM042	NGUYỄN THỊ N.	1982	
21/02/20	TDM043	TRẦN HỒ THIÊN PH.	1992	
24/02/20	TDM044	ĐỖ THỊ D.	1994	
24/02/20	TDM045	DƯƠNG PHAN TRÂM A.	1998	
25/02/20	TDM046	ĐOÀN THỊ NGỌC A.	1989	
26/02/20	TDM047	DƯƠNG THUY MINH TR.	1995	
2/03/20	TDM048	NGUYỄN KIM NG.	1994	
3/03/20	TDM049	PHẠM THỊ THANH TH.	1993	
3/03/20	TDM050	LƯƠNG THỊ K.	1988	
3/03/20	TDM051	BÙI THỊ TỐ TR.	1994	
6/03/20	TDM052	LÊ THỊ THÙY TR.	1987	
11/03/20	TDM053	LÊ THỊ D.	1986	
11/03/20	TDM054	LÊ THỊ THANH H.	2000	
12/03/20	TDM055	ĐỐI THỊ D.	1988	
13/03/20	TDM056	PHẠM HẢI Y.	1991	
17/03/20	TDM057	NGUYỄN LÝ KIM Y.	2000	
18/03/20	TDM058	PHẠM LÊ TRANG Đ.	1991	
19/03/20	TDM059	CAO THỊ PHƯƠNG TH.	1989	
19/03/20	TDM060	LÊ THỊ THANH T.	1993	
19/03/20	TDM061	NGUYỄN THỊ NGỌC TR.	1997	
20/03/20	TDM062	HOÀNG TRẦN ÁI L.	1993	
20/03/20	TDM063	NGUYỄN THỊ BÍCH TH.	1987	
25/03/20	TDM064	ĐẶNG THỊ BÍCH H.	1989	
25/03/20	TDM065	TRẦN THỊ V.	1990	
27/03/20	TDM066	NGUYỄN THỊ TH.	1995	
31/03/20	TDM067	TRẦN BẢO L.	1981	
8/04/20	TDM068	PHẠM THỊ KIM O.	1991	
13/04/20	TDM069	LÊ THỊ TH.	1992	
13/04/20	TDM070	LÊ THỊ H.	1985	
13/04/20	TDM071	NGUYỄN THỊ THANH TH.	1988	
15/04/20	TDM072	NGUYỄN THỊ DIỄM H.	1993	
16/04/20	TDM073	NGUYỄN THỊ LỆ TH.	1988	
17/04/20	TDM074	NGUYỄN THỊ M.	1989	
20/04/20	TDM075	NGUYỄN THỊ THANH NG.	1991	
20/04/20	TDM076	NGUYỄN THỊ THANH H.	1995	
21/04/20	TDM077	TRƯƠNG THỊ NGỌC H.	1989	
23/04/20	TDM078	PHẠM THỊ TR.	1991	

23/04/20	TDM079	LÊ THỊ NG.	1986	
24/04/20	TDM080	TRẦN NGỌC TH.	1984	
4/05/20	TDM081	NGUYỄN THỊ D.	1988	
5/05/20	TDM082	UÔNG THỊ NGỌC TH.	1991	
6/05/20	TDM083	NGUYỄN THỊ B.	1980	
7/05/20	TDM084	NGUYỄN THỊ Y.	1986	
12/05/20	TDM085	LÊ THỊ H.	1982	
12/05/20	TDM086	PHẠM THỊ NGỌC NG.	1993	
12/05/20	TDM087	NGUYỄN THỊ TH.	1997	
12/05/20	TDM088	NGUYỄN THỊ KIM TH.	1989	
12/05/20	TDM089	NGUYỄN THỊ H.	1990	
14/05/20	TDM090	TRẦN THỊ THÚY H.	1991	
14/05/20	TDM091	LƯƠNG THỊ MỸ KH.	1996	
14/05/20	TDM092	NGUYỄN TRẦN TRÀ M.	1991	
14/05/20	TDM093	NGUYỄN THÚY T.	1992	
15/05/20	TDM094	HỒ NGUYỄN THÙY NH.	1993	
15/05/20	TDM095	HOÀNG THỊ T.	1992	
18/05/20	TDM096	ĐỖ THỊ H.	1999	
19/05/20	TDM097	HUỖNH THỊ NGỌC PH.	1987	
19/05/20	TDM098	VÕ THỊ MINH L.	1984	
20/05/20	TDM099	LÊ THỊ B.	1988	
20/05/20	TDM100	NGUYỄN LÊ PHƯƠNG TR.	1997	
22/05/20	TDM101	TRẦN THỊ TUYẾT NH.	1995	
22/05/20	TDM102	TRẦN THỊ THÙY Y.	2000	
26/05/20	TDM103	VÕ PHƯƠNG U.	1986	
26/05/20	TDM104	ĐẶNG THỊ THÙY D.	1991	
26/05/20	TDM105	VÕ DIỆU H.	1990	
28/05/20	TDM106	PHẠM THỊ KIM H.	1993	
29/05/20	TDM107	NGUYỄN THỊ NGH.	1984	
29/05/20	TDM108	TRẦN THỊ KIM CH.	1985	
1/06/20	TDM109	NGUYỄN THỊ K.	1990	
3/06/20	TDM110	NGUYỄN THỊ H.	1994	
4/06/20	TDM111	LÊ THỊ THÙY D.	1988	
4/06/20	TDM112	NGUYỄN THỊ TÚ NH.	2001	
4/06/20	TDM113	PHAN THỊ THU TH.	1984	
4/06/20	TDM114	MẠC THỊ PH.	1990	
5/06/20	TDM115	PHÙNG THỊ NG.	1990	
8/06/20	TDM116	VÕ THỊ MỸ H.	1983	
8/06/20	TDM117	TRẦN THỊ TH.	1981	
8/06/20	TDM118	LÊ THỊ T.	1989	
8/06/20	TDM119	TRẦN THỊ H.	1991	
9/06/20	TDM120	ĐOÀN THỊ THÙY NG.	1986	
9/06/20	TDM121	NGUYỄN THỊ A KH.	1999	
9/06/20	TDM122	NGHIÊM THỊ HUYỀN TR.	1985	

9/06/20	TDM123	BÙI THỊ MỸ D.	1990	
11/06/20	TDM124	NGUYỄN THỊ TH.	1985	
11/06/20	TDM125	VŨ THỊ H.	1992	
11/06/20	TDM126	TRẦN THỊ THU Á.	1984	
11/06/20	TDM127	PHAN THỊ B.	1990	
15/06/20	TDM128	NGUYỄN QUỲNH A.	1992	
15/06/20	TDM129	NGUYỄN THỊ THÚY H.	1989	
15/06/20	TDM130	VÕ THỊ THANH TR.	1983	
15/06/20	TDM131	TRẦN THỊ TR.	1995	
15/06/20	TDM132	HÔNG THỊ NG.	1987	
18/06/20	TDM133	PHAN THỊ H.	1985	
19/06/20	TDM134	TRẦN THỊ KIM O.	1987	
19/06/20	TDM135	BỒ THỊ BẢO CH.	1999	
19/06/20	TDM136	NGUYỄN ĐOÀN THU TR.	1989	
19/06/20	TDM137	LÊ THỊ MỸ NG.	1990	
22/06/20	TDM138	NGUYỄN THỊ NGỌC KH.	1993	
23/06/20	TDM139	ĐẶNG THỊ THANH TH.	1986	
23/06/20	TDM140	HUỲNH THỊ TUYẾT M.	1990	
23/06/20	TDM141	BÙI THỊ Y.	1993	
24/06/20	TDM142	TRỊNH THỊ PH.	1992	
25/06/20	TDM143	LÊ HOÀNG THẠCH TH.	1997	
25/06/20	TDM144	ĐẶNG THỊ THU TH.	1990	
25/06/20	TDM145	VŨ THỊ X.	1984	
29/06/20	TDM146	PHAN NGỌC MAI U.	1993	
29/06/20	TDM147	BÙI THỊ X.	1994	
30/06/20	TDM148	CAO THỊ TRÚC L.	1990	
30/06/20	TDM149	HUỲNH SÔNG TR.	1999	
1/07/20	TDM150	NGUYỄN THỊ THÙY D.	1991	
1/07/20	TDM151	NGUYỄN THỊ KIM S.	1988	
1/07/20	TDM152	NGUYỄN THỊ KIM TH.	1984	
1/07/20	TDM153	NGÔ TUYẾT NGH.	1992	
1/07/20	TDM154	NGUYỄN PHẠM KIM NG.	1987	
2/07/20	TDM155	KIỀU THỊ ANH NH.	1986	
3/07/20	TDM156	NGUYỄN THỊ T.	1983	
4/07/20	TDM157	HUỲNH THỊ KIM TH.	1991	
6/07/-20	TDM158	KHỨC THỊ NGỌC L.	1985	
6/07/20	TDM159	NGUYỄN THỊ KIM L.	1993	
6/07/20	TDM160	NGUYỄN NGỌC D.	1993	
7/07/20	TDM161	NGUYỄN THỊ KIM NG.	1987	
7/07/20	TDM162	NGUYỄN THỊ Đ.	1984	
7/07/20	TDM163	TẶNG THỊ XUÂN H.	1991	
8/07/20	TDM164	BÙI THỊ L.	1991	
8/07/20	TDM165	HOÀNG THỊ L.	1990	
8/07/20	TDM166	NGÔ THỊ KIM C.	1985	

8/07/20	TDM167	NGUYỄN THỊ NH.	1990	
9/07/20	TDM168	NGUYỄN THỊ THÙY D.	1988	
10/07/20	TDM169	HUỖNH TUYẾT A.	1991	
10/07/20	TDM170	NGUYỄN THỊ HÀ TH.	1993	
10/07/20	TDM172	VÕ THỊ HOÀI TR.	1990	
10/07/20	TDM171	NGUYỄN THỊ THANH S.	1992	
10/07/20	TDM173	TRẦN THỊ DIỄM Á.	1990	
13/07/20	TDM174	TRẦN THỊ MINH TH.	1996	
14/07/20	TDM175	PHẠM THỊ TH.	1989	
14/07/20	TDM176	ĐINH THỊ THU TR.	1990	
14/07/20	TDM177	HUỖNH THỊ TRÚC L.	1990	
15/07/20	TDM178	LƯU NGUYỄN MINH L.	1981	
15/07/20	TDM179	LÊ THỊ MỸ D.	1994	
17/07/20	TDM180	PHẠM THỊ H.	1987	
21/07/20	TDM181	PHẠM THỊ NH.	1985	
21/07/20	TDM182	TRẦN THỊ THANH TH.	1991	
21/07/20	TDM183	HUỖNH THỊ L.	1995	
21/07/20	TDM184	NGÔ THỤY THANH H.	1986	
21/07/20	TDM185	NGUYỄN THỊ BÍCH H.	1985	
21/07/20	TDM186	PHẠM THỊ D.	1996	
22/07/20	TDM187	NGUYỄN THỊ LỆ H.	1987	
27/07/20	TDM188	TÔ NGỌC S.	1993	
27/07/20	TDM189	NGUYỄN PHƯƠNG L.	1990	
27/07/20	TDM190	LƯU DIỆU PH.	1990	
27/07/20	TDM191	NGUYỄN THỊ LAN CH.	1983	
27/07/20	TDM192	CHÂU THỊ THU TH.	1994	
28/07/20	TDM193	VÕ THỊ THÙY L.	1997	
29/07/20	TDM194	NGÔ THANH NH.	1988	
29/07/20	TDM195	NGUYỄN THỊ HỒNG V.	1994	
30/07/20	TDM196	HÀ BÍCH V.	1997	
30/07/20	TDM197	TRƯƠNG HOÀNG MỸ L.	1992	
3/08/20	TDM198	NGUYỄN THỊ D.	1996	
6/08/20	TDM199	DƯƠNG THỤY Y.	1984	
7/08/20	TDM200	NGUYỄN THỊ H.	1985	
10/08/20	TDM201	NGUYỄN THỊ HOÀI L.	1993	
11/08/20	TDM202	UNG THỊ PHƯƠNG H.	1996	
12/08/20	TDM203	NGÔ NGUYỄN LONG CH.	1987	
13/08/20	TDM204	DƯƠNG THỊ TUYẾT NH.	1989	
14/08/20	TDM205	TRẦN THỊ B.	1984	
14/08/20	TDM206	PHẠM THỊ TH.	1985	
14/08/20	TDM207	LÊ THỊ THANH X.	1996	
15/08/20	TDM208	NGUYỄN THỊ T.	1990	
18/08/20	TDM209	HUỖNH THỊ NGỌC M.	1983	
19/08/20	TDM210	NGUYỄN THỊ H.	1983	

19/08/20	TDM211	ĐỖ BÍCH PH.	1991	
19/08/20	TDM212	NGUYỄN THỊ H.	1994	
19/08/20	TDM213	NGUYỄN THỊ XUÂN N.	1985	
20/08/20	TDM214	NGUYỄN THỊ DIỄM H.	1992	
21/08/20	TDM215	NGUYỄN THỊ XUÂN PH.	1985	
24/08/20	TDM216	NGUYỄN THỊ MỸ N.	1992	
24/08/20	TDM217	LÊ THỊ THU H.	1991	
26/08/20	TDM218	NGUYỄN THỊ CẨM CH.	1987	
26/08/20	TDM219	LÊ THỊ THU H.	1994	
27/08/20	TDM220	HUỖNH MAI THỊ TH.	2000	
27/08/20	TDM221	MAI THỊ BÍCH NH.	1982	
31/08/20	TDM222	DƯƠNG THỊ BÌNH M.	1997	
1/09/20	TDM223	ĐỖ THỊ THUY CH.	1995	
1/09/20	TDM224	ĐẶNG THỊ NGỌC H.	1997	
1/09/20	TDM225	TRẦN THỊ KIM A.	1987	
3/09/20	TDM226	HOÀNG THỊ MINH PH.	1984	
4/09/20	TDM227	TRẦN THỊ THANH TH.	1989	
4/09/20	TDM228	TRỊNH THỊ H.	1989	
7/09/20	TDM229	HUỖNH THỊ TR.	1983	
11/09/20	TDM230	ĐẶNG THỊ KIM TR.	1982	
11/09/20	TDM231	TRẦN THỊ NGỌC N.	1989	
11/09/20	TDM232	NGUYỄN THỊ THANH TH	1991	
11/09/20	TDM233	PHẠM THỊ BÍCH H.	1981	
14/09/20	TDM234	ĐOÀN THỊ H.	1993	
14/09/20	TDM235	ĐẶNG THỊ M.	1987	
15/09/20	TDM236	LƯƠNG BÍCH H.	1989	

18/10/2023

Xác nhận của Bệnh viện Từ Dũ



GIÁM ĐỐC

BS. CKII Trần Ngọc Hải

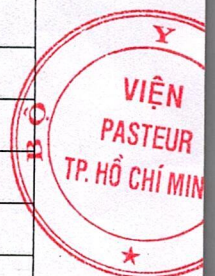
PHỤ LỤC

DANH SÁCH THAI PHỤ ĐƯỢC THU TUYỂN

Đề tài: “Nghiên cứu tình trạng nhiễm HBV ở trẻ em sinh ra từ mẹ có HBV và các yếu tố liên quan đến khoảng trống miễn dịch ở các đối tượng này”

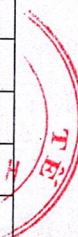
Địa điểm thu tuyển: **Bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp**

MÃ SỐ	NGÀY THU TUYỂN	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH	GHI CHÚ
ĐT_M_001	28/10/2019	NGUYỄN THỊ BẢO TR.	1991	
ĐT_M_002	28/10/2019	PHẠM THỊ BÍCH T.	1988	
ĐT_M_003	01/11/2019	TRƯƠNG THỊ DIỄM TR.	1983	
ĐT_M_004	01/11/2019	NGUYỄN THỊ NHƯ Y.	1992	
ĐT_M_005	05/11/2019	VÕ THỊ KIỀU O.	1999	
ĐT_M_006	13/11/2019	CHÂU THỊ KIM PH.	1993	
ĐT_M_007	13/11/2019	NGUYỄN THỊ L.	1989	
ĐT_M_008	13/11/2019	THÁI THỊ NGỌC TH.	1986	
ĐT_M_009	13/11/2019	HÀ THỊ TRÚC L.	1982	
ĐT_M_010	14/11/2019	NGUYỄN THỊ CẨM H.	1991	
ĐT_M_011	14/11/2019	TRƯƠNG THỊ THANH T.	1986	
ĐT_M_013	16/11/2019	TRỊNH THỊ MỘNG TR.	1995	
ĐT_M_012	18/11/2019	ĐỊNH THỊ TUYẾT NG.	1989	
ĐT_M_014	19/11/2019	NGUYỄN THỊ THANH H.	1991	
ĐT_M_015	19/11/2019	ĐOÀN THỊ THÚY A.	1990	
ĐT_M_016	20/11/2019	NGUYỄN THỊ BÉ TH.	1989	
ĐT_M_017	21/11/2019	TRẦN THỊ NGỌC D.	1991	
ĐT_M_018	24/11/2019	NGUYỄN THỊ NG.	1996	
ĐT_M_019	24/11/2019	CAO THỊ D.	1991	
ĐT_M_020	24/11/2019	LÊ THỊ NGỌC C.	2000	
ĐT_M_021	25/11/2019	TRẦN THỊ KIM PH.	1998	
ĐT_M_022	26/11/2019	NGUYỄN THỊ MỸ L.	1997	
ĐT_M_023	26/11/2019	TRƯƠNG THỊ TÓ QU.	1991	



ĐT_M_024	30/11/2019	LƯƠNG THỊ HỒNG TH.	1986	
ĐT_M_026	01/12/2019	TRƯƠNG NGỌC TH.	1992	
ĐT_M_027	02/12/2019	HỒ THỊ MINH TH.	1983	
ĐT_M_025	02/12/2019	PHAN PHẠM THỊ HỒNG NH.	1987	
ĐT_M_028	02/12/2019	HÀ THỊ H.	1988	
ĐT_M_029	03/12/2019	HUỖNH THỊ TRÚC L.	1992	
ĐT_M_030	10/12/2019	HUỖNH THỊ THANH TH.	1995	
ĐT_M_031	13/12/2019	TÔ THỊ KIỀU L.	1994	
ĐT_M_032	13/12/2019	ĐẶNG THỊ TRÚC L.	1995	
ĐT_M_033	14/12/2019	PHAN THỊ ÚT B.	1984	
ĐT_M_034	15/12/2019	VÕ THỊ NGỌC GI.	1992	
ĐT_M_035	18/12/2019	DƯƠNG THỊ THANH A.	1996	
ĐT_M_036	19/12/2019	LÊ THỊ H.	1983	
ĐT_M_037	22/12/2019	NGUYỄN HUỖNH THỊ KIM T.	1991	
ĐT_M_039	29/12/2019	NGUYỄN THỊ HỒNG TH.	1999	
ĐT_M_038	31/12/2019	NGUYỄN THỊ CẨM T.	1982	
ĐT_M_040	31/12/2019	NGUYỄN THỊ PH.	1988	
ĐT_M_041	03/01/2020	NGUYỄN HỒNG H.	1993	
ĐT_M_042	04/01/2020	LÊ THỊ BÉ S.	1990	
ĐT_M_043	07/01/2020	ĐẶNG THỊ TH.	1989	
ĐT_M_044	10/01/2020	HUỖNH THỊ KIM NH.	1983	
ĐT_M_045	13/01/2020	LÊ THỊ H.	1988	
ĐT_M_046	15/01/2020	NGÔ THỊ HỒNG NH.	1994	
ĐT_M_047	30/01/2020	NGUYỄN THỊ BÍCH L.	1988	
ĐT_M_048	31/01/2020	LÊ THỊ KIM Y.	1981	
ĐT_M_049	02/02/2020	NGUYỄN THỊ NGỌC L.	1988	
ĐT_M_050	03/02/2020	VÕ THỊ NHƯ L.	1983	
ĐT_M_051	04/02/2020	NGUYỄN THU TR.	1977	
ĐT_M_052	08/02/2020	NGUYỄN THỊ THÙY TR.	1992	
ĐT_M_053	11/02/2020	PHẠM THỊ L.	1988	
ĐT_M_054	14/02/2020	HỒ THỊ MỸ L.	1983	
ĐT_M_055	18/02/2020	NGUYỄN THỊ TƯƠI C.	1989	
ĐT_M_056	20/02/2020	LÊ THỊ NGỌC CH.	1997	
ĐT_M_057	20/02/2020	NGUYỄN THÙY PHƯƠNG U.	1993	
ĐT_M_058	03/03/2020	VÕ THỊ THANH LAM E.	1999	
ĐT_M_059	04/03/2020	VÕ YẾN NH.	1997	

ĐT_M_060	11/03/2020	PHẠM HOÀNG TH.	1994	
ĐT_M_061	13/03/2020	LÊ HOÀI H.	2001	
ĐT_M_062	18/03/2020	NGUYỄN THỊ KIM NG.	1993	
ĐT_M_063	23/03/2020	PHẠM THỊ CẨM T.	1995	
ĐT_M_064	04/04/2020	TRẦN THỊ THÚY NH.	1994	
ĐT_M_065	14/05/2020	NGUYỄN THỊ KIM T.	1989	
ĐT_M_066	19/05/2020	LÊ NGỌC BÍCH TR.	2001	
ĐT_M_067	19/05/2020	NGUYỄN THỊ NGỌC C.	1993	
ĐT_M_068	22/05/2020	NGUYỄN THỊ NGỌC H.	1981	
ĐT_M_070	30/05/2020	NGUYỄN THỊ CHÚC M.	1987	
ĐT_M_069	24/05/2020	VÕ THỊ BÍCH T.	2000	
ĐT_M_071	03/06/2020	TRẦN THỊ TH.	1992	
ĐT_M_072	17/06/2020	TRẦN THỊ NGỌC BI	1991	
ĐT_M_073	22/06/2020	ĐOÀN KIM PH.	1991	
ĐT_M_074	24/06/2020	VÕ THỊ HỒNG NH.	1991	
ĐT_M_075	25/06/2020	LÊ KIM S.	1996	
ĐT_M_076	25/06/2020	NGUYỄN THỊ DIỄM TR.	1997	
ĐT_M_077	27/06/2020	ĐINH THỊ BÉ NH.	2000	
ĐT_M_078	27/06/2020	ĐÀO THỊ NH.	2004	Dưới 18 tuổi
ĐT_M_079	29/06/2020	NGUYỄN THỊ H.	1986	
ĐT_M_080	29/06/2020	NGUYỄN THỊ L.	1989	
ĐT_M_081	01/07/2020	ĐẶNG THỊ H.	1995	
ĐT_M_082	02/07/2020	PHẠM BÍCH L.	1989	
ĐT_M_083	01/07/2020	NGUYỄN THỊ NGỌC D.	1991	
ĐT_M_084	03/07/2020	NGUYỄN THỊ BÍCH TR.	2002	
ĐT_M_085	02/07/2020	NGUYỄN THỊ NGỌC Á.	1996	
ĐT_M_086	04/07/2020	VÕ THỊ YẾN NH.	1993	
ĐT_M_087	06/07/2020	NGUYỄN THỊ GIA B.	1998	
ĐT_M_088	07/07/2020	TRẦN THỊ THÙY L.	1989	
ĐT_M_089	07/07/2020	TRƯƠNG KIỀU TR.	1995	
ĐT_M_090	09/07/2020	ĐẶNG DIỄM M.	2000	
ĐT_M_091	09/07/2020	NGUYỄN THỊ DIỄM H.	1992	
ĐT_M_092	09/07/2020	NGUYỄN THỊ MỸ H.	2003	Dưới 18 tuổi
ĐT_M_093	09/07/2020	NGUYỄN THỊ CẨM GI.	1989	
ĐT_M_094	11/07/2020	ĐÀO TÚ Q.	1998	
ĐT_M_095	11/07/2020	LÂM THỊ MỸ T.	1994	
ĐT_M_096	13/07/2020	NGUYỄN THỊ KIM CH.	1989	



ĐT_M_097	13/07/2020	PHAN THỊ THẢO NG.	1992	
ĐT_M_098	13/07/2020	VĂN THỊ KIỀU TR.	1985	
ĐT_M_099	10/08/2020	LÊ THỊ D.	1989	
ĐT_M_100	28/07/2020	LÊ THỊ MỘNG KH.	2000	
ĐT_M_101	08/11/2020	HUỖNH THỊ MỸ H.	2001	
ĐT_M_102	14/08/2020	TÀO KIẾN PHƯƠNG D.	1999	
ĐT_M_103	18/08/2020	NGUYỄN THỊ THANH TR.	1983	
ĐT_M_104	20/08/2020	PHAN THỊ GI.	1997	
ĐT_M_105	20/08/2020	LÊ MINH T.	1998	

Xác nhận của bệnh viện Đa Khoa Đồng Tháp

PHÓ GIÁM ĐỐC



BS.CKII Nguyễn Hoàng Việt