

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: 62720117

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH-2023

Công trình được hoàn thành tại: Viện Pasteur Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

HD1: PGS.TS.BS Trần Ngọc Hữu

HD2: TS.BS Nguyễn Vũ Thượng

Phản biện 1: PGS.TS.BS Tăng Kim Hồng

Phản biện 2: PGS.TS.BS Nguyễn Duy Phong

Phản biện 3: PGS.TS. Trương Thị Xuân Liên

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại Viện Pasteur Thành Phố Hồ Chí Minh vào lúc 14 giờ, ngày 12 tháng 12 năm 2023

Có thể tìm hiểu luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP.HCM
- Thư viện Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh.

MỞ ĐẦU

Nhiễm vi rút viêm gan B (HBV) mạn gây tử vong do biến chứng viêm gan mạn, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). 70% gánh nặng bệnh tật do viêm gan vi rút (VGVR) trên toàn cầu do 28 quốc gia trong đó có Việt Nam gánh chịu. 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 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. 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. Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về hiệu quả của ngăn ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con của TDF.

Nhằm xác định tình trạng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con và đáp ứng kháng thể sau khi đã áp dụng các biện pháp dự phòng theo khuyến cáo quốc gia, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu sau:

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 HBV DNA, liên quan giữa tình trạng HBeAg, mức qHBsAg với mức HBV-DNA của thai phụ.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 104 trang (không kể các trang bìa, mục lục, các danh mục, tài liệu tham khảo, phụ lục) bao gồm: Đặt vấn đề: 3 trang; Chương 1: 29 trang; Chương 2: 22 trang; Chương 3: 25 trang; Chương 4: 23 trang; Kết luận: 1 trang; Kiến nghị: 1 trang. Luận án có 24 bảng, 8 hình, 2 sơ đồ. Tài liệu tham khảo: 154 tài liệu (tiếng Việt: 33; tiếng Anh: 121).

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1 Tình hình nhiễm HBV

1.1.1 Tình hình nhiễm HBV trên thế giới và Việt Nam

Theo Tổ chức y tế thế giới (WHO), năm 2019, khoảng 296 triệu người nhiễm HBV mạn, mỗi năm có khoảng 1,5 triệu ca nhiễm mới, khoảng 820.000 ca tử vong do xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan. Gánh nặng bệnh do HBV cao nhất ở Tây Thái Bình Dương nơi có khoảng 116 triệu ca nhiễm mạn và châu Phi với khoảng 81 triệu ca. 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 ngừa HBV một cách rộng rãi.

Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ lưu hành cao của HBV (tỷ lệ nhiễm >8%), đường lây chủ yếu là từ mẹ truyền sang con. Kết quả mô hình ước tính gánh nặng bệnh tật do HBV và HCV được Bộ Y tế (BYT) và WHO thực hiện năm 2017, ước tính có khoảng 7,8 triệu người nhiễm HBV mạn. Tỷ 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 do tiêm phòng vắc xin ngừa HBV được triển khai trong CTTCMRQG.

1.1.2 Nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai

Trên thế giới: tỉ lệ phụ nữ mang thai có HBsAg tại Mỹ từ 2008-2012 khoảng 0,38%, Hồng Kông: 9,0–10,0%, tại Lào năm 2016 khoảng 5,8%, Trung Quốc là 6,64. Tại Việt Nam: từ 9,5-13%.

1.2. Lây truyền HBV

HBV lây truyền khi phơi nhiễm với màng niêm mạc hoặc da không còn nguyên vẹn với máu hoặc dịch cơ thể bị nhiễm trùng. 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.

1.2.1 Lây truyền HBV 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, xô lỗ, tiếp xúc máu và dịch tiết bị nhiễm bệnh, khi sử dụng lại bơm kim tiêm bị nhiễm vi rút.

1.2.2 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 trùng mạn tính. Nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai có nguy cơ nghiêm trọng đối với trẻ sơ sinh. Nếu không phòng ngừa sau phơi nhiễm, khoảng 40% trẻ sơ sinh có mẹ nhiễm HBV ở Hoa Kỳ sẽ bị nhiễm HBV mạn, khoảng một phần tư trong số đó cuối cùng sẽ chết vì bệnh gan mạn.

1.3. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV

1.3.1 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.

1.3.2 Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn

Nhiễm HBV mạn là sự thất bại trong việc loại bỏ HBsAg khỏi huyết thanh của một người nhiễm HBV trong hơn 6 tháng.

Nhiễm HBV mạn chia 4 giai đoạn: Giai đoạn VGVR B mạn, giai đoạn dung nạp miễn dịch, giai đoạn VGVR B mạn hoạt động, giai đoạn VGVR B mạn không hoạt động.

1.4 Các biến chứng của nhiễm HBV mạn

Người nhiễm HBV mạn phải đối diện với nguy cơ của những đợt viêm gan bùng phát, xơ gan, ung thư tế bào gan nguyên phát.

1.5 Hướng dẫn phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con

Nếu mẹ mang thai có HBsAg(+): Tiêm vắc xin ngừa HBV liều sau sinh cho trẻ và phối hợp với tiêm HBIG cho trẻ, sau đó tiêm đầy đủ các liều vắc xin ngừa HBV cho trẻ theo quy định của CTTCMRQG.

- Đối với các trường hợp thai phụ có tải lượng HBV DNA >200.000 IU/mL (>10⁶ copies/mL) hoặc HBsAg định lượng >10⁴ 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 HBV bùng phát.

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

-Thai phụ nhiễm HBV:

Nhóm 1: Nhóm có cơ hội điều trị dự phòng kháng vi rút: Thai phụ nhiễm HBV (đã có kết quả HBsAg(+), mang thai tuần thứ 25 thai kỳ (± 2 tuần).

Nhóm 2: Nhóm không còn cơ hội điều trị dự phòng kháng vi rút: Thai phụ nhiễm HBV (đã có kết quả HBsAg(+), đã vào chuyển dạ, có dấu sinh.

- Trẻ sinh ra từ các thai phụ này

2.3 Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu:

Tại Phòng khám gan, Khoa nhiễm, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới (BVBNĐ): thu tuyển nhóm 1.

Tại Khoa sanh, Bệnh viện Từ Dũ (BVTĐ) và Khoa sản của Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đồng Tháp (BVĐKĐT): thu tuyển nhóm 2.

Thời gian: Từ cuối tháng 10 năm 2019 đến cuối tháng 12 năm 2022.

2.4 Cỡ mẫu nghiên cứu

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

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

$$n_2 = rn_1$$

Trong đó: α : mức ý nghĩa của kiểm định là 5%; $1-\beta$: Độ mạnh (power) của nghiên cứu là 80%; n_1 : Số lượng thai phụ có dự phòng với TDF; n_2 : Số lượng thai phụ không dự phòng với TDF; r : Tỷ số giữa người không dự phòng và dự phòng (tham gia trong nghiên cứu): 1. p_1 : Tỷ lệ trẻ nhiễm HBV ở nhóm mẹ có dự phòng TDF: 1,54%. p_2 : Tỷ lệ trẻ nhiễm HBV ở nhóm mẹ không dự phòng TDF: 10,71%.

Cỡ mẫu là: $n_1=n_2= 107$.

Ngoài ra khi thu tuyển 2 nhóm thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL, sẽ thu tuyển được nhóm thai phụ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL (n_3).

2.4.2 Cỡ mẫu để xác định các tỉ lệ

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

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

p : tỉ lệ kết cục dự kiến (tham khảo từ các nghiên cứu trước)

e : sai số ước lượng

n : cỡ mẫu

Cỡ mẫu tính tỷ lệ thai phụ cần điều trị dự phòng TDF ($p=22,4\%$, $e=5\%$), $n=268$

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 TDF ($p=2,75\%$, $e=2,6\%$) $n= 152$.

Cỡ mẫu tính tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin VGB ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có điều trị TDF ($p=87,7\%$, $e=6\%$), $n=116$.

Cỡ mẫu tính tỷ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin VGB ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV không điều trị TDF ($p=84\%$, $e=6\%$), $n=114$.

2.5 Phương pháp chọn mẫu và thu thập thông tin

Tiến hành chọn mẫu thuận tiện đến khi đủ cỡ mẫu. Các thai phụ đã có kết quả HBsAg(+) được mời vào tham gia nghiên cứu. Phiếu chấp thuận tham

gia nghiên cứu, các đặc điểm dân số xã hội và HBeAg (nếu có) của thai phụ được thu thập. Các thai phụ sẽ được lấy 6ml máu, xử lý và bảo quản ở nhiệt độ -70°C đến -20°C . Các mẫu máu thu thập được sẽ được chuyển đến Viện Pasteur TPHCM 1 tuần/lần để làm xét nghiệm HBV DNA và qHBsAg.

Tại BVBNĐ, thu tuyển thai phụ có tuổi thai 25 ± 2 tuần. Nếu xét nghiệm HBV DNA của thai phụ có nồng độ HBV DNA $>10^6$ copies/ml, thai phụ sẽ được tư vấn điều trị dự phòng TDF 300 mg/ngày, thời gian điều trị kéo dài đến 4-12 tuần sau sinh (nhóm M-TDF(+)).

Thai phụ thu tuyển tại BVTĐ và BVĐKĐT đã vào chuyên dạ nên không được điều trị TDF, người có HBV DNA $>10^6$ copies/ml (gọi là M-TDF(-)).

Ở cả 3 bệnh viện nếu thai phụ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL không cần điều trị TDF gọi là nhóm M-NTDF.

Con của những thai phụ này sẽ được tiêm vắc xin viêm gan B sau sinh miễn phí theo CTTCMRQG và kháng thể kháng viêm gan B (HBIG) nếu cha mẹ có khả năng chi trả. Các trẻ sau đó được tiêm vắc xin viêm gan B theo CTTCMRQG lúc 2, 3, 4 tháng. Khi trẻ được 12 tháng sẽ được lấy máu xét nghiệm HBsAg và antiHBs để xác định tình trạng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.

2.6 Biến số nghiên cứu

Biến số đặc điểm của thai phụ: tuổi thai, trình độ học vấn, nghề nghiệp, lần sinh, kết quả xét nghiệm HBeAg, xét nghiệm HBV DNA, xét nghiệm qHBsAg, điều trị TDF.

Biến số đặc điểm của trẻ: kiểu sinh, bú mẹ, sinh non, tiêm vắc xin viêm gan B mũi 0, 1, 2, 3; tiêm HBIG, HBIG.VGB0.VGB1.VGB2.VGB3.

Biến số kết cục: lây truyền HBV từ mẹ sang con, đáp ứng miễn dịch, tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA, mối liên quan giữa HBeAg, qHBsAg với HBV DNA.

2.7 Xử lý và phân tích số liệu

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

Phân tích đặc tính của bà mẹ tham gia nghiên cứu và con của 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 phân phối không bình thường thì mô tả là trung vị và khoảng tứ phân vị.

Kiểm định sự khác biệt về đặc tính của các nhóm bằng kiểm định chi bình phương, Fisher's exact (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 Mann-Whitney U cho biến định lượng có phân phối không chuẩn; 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 được thực hiện bằng 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: $-1 < r < 0$: 2 xét nghiệm có tương quan nghịch, $r = 0$: 2 xét nghiệm không có mối tương quan; $0 < r < 1$: 2 xét nghiệm 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; $0,5 < r < 1$: tương quan mạnh).

Phân tích độ nhạy và độ đặc hiệu của HBeAg và qHBsAg so với tiêu chuẩn vàng HBV DNA $> 10^6$ copies/mL bằng sử dụng công thức tính độ nhạy và độ đặc hiệu.

2.8 Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu và được hội đồng đạo đức Viện Pasteur Tp.HCM cấp giấy chứng nhận số 26/GCN-PAS ngày 23 tháng 8 năm 2019.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm của dân số tham gia nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm của thai phụ tham gia nghiên cứu

661 thai phụ thỏa mãn tiêu chuẩn đưa vào phân tích. Nhóm M-TDF(+): 174 (26,3%), nhóm M-TDF(-): 75 (11,4%), và nhóm M-NTDF: 412 (62,3%).

Nhóm M-TDF(+): Tuổi trung bình: 27,8 tuổi. $\frac{3}{4}$ có trình độ THPT trở lên (75,3%), 18,4% người làm nội trợ, 51,7%: sinh con so. Nhóm M-TDF(-): Tuổi trung bình là 27,9 tuổi, $\frac{2}{3}$ có trình độ THPT trở lên (66,7%), số người làm nội trợ chiếm nhiều nhất (49,3%). Hơn $\frac{3}{4}$ (78,7%) sinh con rạ. Nhóm M-TDF(-) có trình độ học vấn thấp hơn và số người làm nội trợ nhiều hơn và có tỉ lệ sinh con rạ cao nhất.

Không có sự khác biệt về nhóm tuổi và trình độ học vấn nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa về nghề nghiệp và lần mang thai giữa 2 nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-) ($p < 0,001$).

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

Xét trên nhóm thai phụ thu tuyển tại BVBNĐ thu tuyển lúc thai 25 ± 2 tuần là thai phụ có khám thai và có cơ hội điều trị dự phòng trong thai kỳ, tỉ lệ những thai phụ cần điều trị là 53,7% (KTC 95%: 48,2% - 59,1%).

3.1.3 Tỉ lệ thai phụ nhiễm HBV không được điều trị dự phòng TDF

Xét trên nhóm thai phụ thu tuyển tại BVTD và BVĐKĐT là những thai phụ thu tuyển lúc chuyển dạ chuẩn bị sinh, nếu thai phụ có HBV DNA $> 10^6$ copies/mL là thai phụ đã không được điều trị dự phòng trong thai kỳ, tỉ lệ không được điều trị là 22,3% (KTC 95%: 18,1%-27,0%).

3.1.4 Đặc điểm của trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV

314 bà mẹ đưa trẻ tái khám trong đó có 2 bà mẹ sinh đôi nên tổng số trẻ là 316 trẻ, tỉ lệ trẻ trong các T-TDF(+), T-TDF(-), và T-NTDF tương ứng là 107 (33,9%), 56 (17,7%), và 153 (48,4%).

Nhóm T-TDF(+): 54,8% trẻ được sinh thường, 89,2% trẻ bú mẹ và 96,2% trẻ sinh đủ tháng. Nhóm T-TDF(-): 76,8% trẻ sinh thường, 96,4% trẻ bú mẹ, 94,6% trẻ sinh đủ tháng. Có sự khác biệt có ý nghĩa về kiểu sinh giữa 2 nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) ($p < 0,05$). Sự khác biệt về tình trạng bú mẹ và tỉ lệ sinh non giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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 (%)		
Vắc xin M0 (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	
Thời điểm M0 (n=312)	≤ 24h	105	99,1	53	98,2	150	98,0	308	99,4	1,000
	>24h	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	
Vắc xin M1 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	
Vắc xin M2 (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	
Vắc xin M3 (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	

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

Tỉ lệ trẻ được tiêm vắc xin VGB sơ sinh và tiêm trong 24 giờ sau sinh tương ứng 99,1% và 99,4%. Tỉ lệ trẻ được tiêm HBIG trong vòng 24 giờ đạt

98,0%. Tỷ lệ tiêm vắc xin ngừa HBV M₁, M₂, M₃ tương ứng là 99,4%, 99,1%, 98,4%. Khác biệt các tỉ lệ trên ở 2 nhóm trẻ T-TDF(-) và T-TDF(+) không có ý nghĩa thống kê.

3.2 Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV

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

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

Tỉ lệ nhiễm HBV ở nhóm T-TDF(+), T-TDF(-), T-NTDF tương ứng là 2,8% (KTC 95%: 0,9–8,5), 5,4% (KTC 95%: 1,7-15,8), 0,7% (KTC 95%: 0,1-4,6). Sự khác biệt tỉ lệ nhiễm HBV ở 2 nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.15 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)	1	0,419
	M-TDF(+)	104 (97,2)	3 (2,8)	0,5(0,1-2,6)	
Tuổi mẹ < 30		101 (97,1)	3 (2,9)	1	0,479

n=163	≥ 30	56 (94,9)	3 (5,1)	1,8(0,4-9,2)	
Học vấn mẹ	Dưới THPT	39 (95,1)	2 (4,9)	1	1,000
n=163	THPT trở lên	118 (96,7)	4 (3,3)	0,7(0,1-3,7)	
Nghề nghiệp mẹ n=163	Nội trợ	46 (93,9)	3 (6,1)	1	0,483
	Văn phòng	59(96,7)	2 (3,3)	0,5 (0,1-3,2)	
	Buôn bán	52 (98,1)	1 (1,9)	0,3 (0,1-2,9)	
Lần sinh n=163	Con rạ	87 (94,6)	5 (5,4)	1	0,209
	Con so	70 (98,6)	1(1,4)	0,2 (0,1-2,2)	
Kiểu sinh n=160	Sinh mổ/hỗ trợ	58 (96,7)	2 (3,3)	1	0,830
	Sinh thường	96 (96,0)	4 (4,0)	1,2 (0,2-6,8)	
Vắc xin M0 n=163	Không	2 (66,7)	1 (33,3)	1	0,036
	Có	155 (96,9)	5 (3,1)	0,1 (0,0-0,8)	

(*) Fisher exact

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

Tiêm vắc xin VGB mũi sơ sinh liên quan có ý nghĩa với lây truyền HBV từ mẹ sang con, trẻ được tiêm mũi vắc xin sơ sinh nguy cơ nhiễm HBV bằng 1/10 lần so với trẻ không được tiêm mũi vắc xin sơ sinh ($p = 0,012$).

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

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)

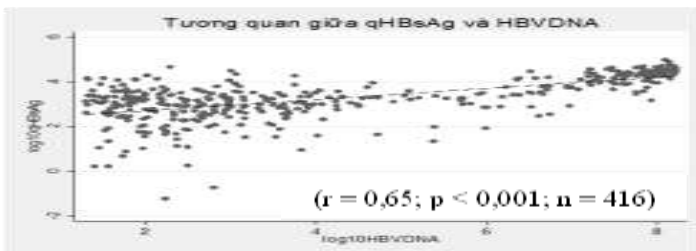
Đáp ứng miễn dịch	Số trẻ	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	KTC 95%	Giá trị p
Tất cả trẻ	310	280	90,3	86,5-93,2	
T-TDF(+)	103	94	91,3	83,9-95,4	0,776
T-TDF(-)	54	48	88,9	76,9 - 95,1	
T-NTDF	153	138	90,2	84,3-94,0	

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

Tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch chung là 90,3% (KTC 95%: 86,5-93,2). Tỉ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch ở nhóm T-TDF(+), T-TDF(-), và T-NTDF tương ứng là 91,3% (KTC 95%: 83,9-95,4), 88,9% (KTC 95%: 76,9-95,1), và 90,2% (KTC 95%: 84,3-94,0). Không có sự khác biệt tỉ lệ đáp ứng miễn dịch ở 2 nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) ($p > 0,05$).

3.5 Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA

3.5.1 Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA

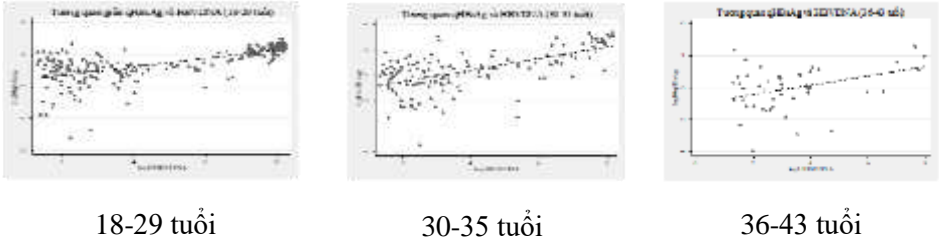


Hình 3.3 Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA (n=416)

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

3.5.2 Tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA theo nhóm tuổi

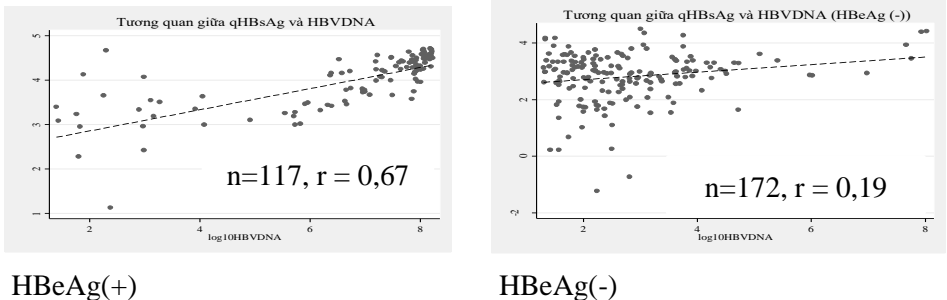
Có mối tương quan chặt chẽ ở nhóm 18-29 tuổi ($r = 0,67$, $p < 0,001$, $n = 224$) và nhóm 30-35 tuổi ($r = 0,63$, $p < 0,001$, $n = 143$), tương quan vừa phải ở nhóm 36-43 tuổi ($r = 0,39$; $p = 0,006$, $n = 49$)



Hình 3.4 Tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA theo nhóm tuổi

3.5.3 Tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA theo tình trạng HBeAg

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



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

3.6 Liên quan giữa HBeAg, mức qHBsAg và mức HBV DNA

HBV DNA $> 10^6$ copies/mL là tiêu chuẩn vàng để xem xét điều trị dự phòng TDF ở thai phụ. Nhằm đánh giá liên quan của HBeAg(+) và qHBsAg $> 10^4$ IU/mL với HBV DNA $> 10^6$ copies/mL, chúng tôi xem xét độ nhạy và độ

đặc hiệu của xét nghiệm HBeAg và qHBsAg với kết cục HBV DNA $>10^6$ copies/mL. Có 466 thai phụ có đủ 3 xét nghiệm được đưa vào phân tích.

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

		HBV DNA (copies/mL)		Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
		$>10^6$	$\leq 10^6$		
qHBsAg (IU/mL)	$>10^4$	143	13	79	95,4
	$\leq 10^4$	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 HBeAg tương ứng là 95% (172/181) và 89,8% (256/285); độ nhạy và độ đặc hiệu của qHBsAg tương ứng là 79% (143/181) và 95,4% (272/285);

Bảng 3.20 Các yếu tố liên quan đến mức HBV DNA của thai phụ (n=661)

Biến đánh giá		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	18-29	197	161	$<0,001$

(n=661)	30-43	215	88	
Học vấn	THPT trở xuống	104	68	0,557
(n=661)	THPT trở lên	308	181	
Nghề nghiệp	Nội trợ	107	69	0,460
(n=661)	Văn phòng	179	96	
(n=661)	Buôn bán	126	84	
Lần sinh	Con rạ	286	143	0,002
(n=661)	Con so	126	249	

*chi*²

Phân tích đơn biến bằng kiểm định chi bình phương: mức qHBsAg, tình trạng HBeAg, tuổi mẹ, lần sinh liên quan có ý nghĩa với mức HBV DNA ($p < 0,05$).

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

Biến đánh giá		aOR	KTC 95%	p
Mức qHBsAg (IU/mL)	$\leq 10^4$	1		< 0,001
	$> 10^4$	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	

Khi phân tích logistic đa biến: mức qHBsAg, tình trạng HBeAg liên quan có ý nghĩa với mức HBV DNA ($p < 0,001$). Phụ nữ mang thai 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%: 11,74-74,10, $p < 0,001$). 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%: 32,36-196,40 $p < 0,001$).

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm mẫu nghiên cứu

4.1.1 Đặc điểm thai phụ nhiễm HBV: 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 $27,6 \pm 4,2$ và $30 \pm 5,3$). 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 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. Về nghề nghiệp: Nhóm M-TDF(-) có tỉ lệ làm nội trợ cao hơn nhóm M-TDF(+). Đây cũng là nhóm có tỉ lệ sinh con rạ cao hơn nhóm M-TDF(+).

4.1.2 Tỉ lệ thai phụ cần điều trị dự phòng TDF

Tỉ lệ thai phụ cần điều trị là 53,7% (KTC 95%: 48,2-59,1). Con số này cao hơn nghiên cứu tại Burkina Faso (Tây Phi) là 19,1%, Thái Lan là 26%, và một nghiên cứu gộp của Trung Quốc là 30,9%. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thùy Linh công bố năm 2021 là 13,1%, nghiên cứu của Lâm Quang Tùng là 22,4%. Nguyên nhân vì BVBNĐ là một bệnh viện tuyến đầu chuyên điều trị bệnh gan nên các cơ sở tuyến dưới đã sàng lọc, lựa chọn các bệnh nhân có tải lượng vi rút cao cần điều trị chuyển đến BVBNĐ nên những người có tải lượng vi rút cao sẽ tập trung nhiều hơn, do đó tỉ lệ HBV DNA $> 10^6$ copies/mL cao.

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

Từ 2014, Việt Nam đã có hướng dẫn sử dụng kháng vi rút để phòng ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con khi thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL. Chúng tôi ghi nhận 22,3% thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL đã bỏ lỡ không điều trị dự phòng TDF. Hầu như chưa có nghiên cứu nào công bố tỷ lệ bỏ lỡ điều trị dự phòng TDF ở thai phụ. Đây là những thai phụ thu tuyển tại 2 bệnh viện lớn chưa phản ánh chính xác tỷ lệ không điều trị của thai phụ nhiễm HBV ở khu vực phía Nam, thực tế con số có thể sẽ cao hơn. Thông tin trên là dữ liệu tham khảo để đánh giá thực tế triển khai hướng dẫn phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con tại Việt Nam.

4.1.4 Tình trạng tiêm chủng vắc xin VGB và HBIG của trẻ

Đa số trẻ được tiêm vắc xin ngừa HBV trong 24 giờ sau sinh đạt tỷ lệ 98,7%; tỷ lệ tiêm HBIG rất cao lên đến 91,5% mặc dù HBIG không được miễn phí. Tỷ lệ trẻ tiêm các mũi vắc xin ngừa HBV M1, M2, M3 lúc 2, 3, 4 tương ứng là 99,1%, 99,1%, 97,8%. Kết quả này cao hơn mục tiêu của Bộ Y tế và WHO đề ra là $>90\%$ trẻ được tiêm chủng vắc xin viêm gan B.

4.2 Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV

Tỷ lệ lây từ mẹ sang con chung trong nghiên cứu là 2,2% . Tỷ lệ này thấp so với nghiên cứu tại Trung Quốc là 3,9% (tất cả trẻ đều được sinh ra từ mẹ có HBeAg (+), mẹ có nồng độ HBV DNA cao được dự phòng TDF, nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ là 3,7%. Kết quả cũng thấp hơn so với một số nghiên cứu trong nước của Nguyễn Thị Thùy Linh và cộng sự hoặc nghiên cứu của Phí Đức Long ghi nhận tỷ lệ lây tương ứng là 8,0% và 6,9. Khác nhau về tỷ lệ lây truyền do các biện pháp phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con được áp dụng trong nghiên cứu khác nhau. Những nghiên cứu có tỷ lệ truyền HBV từ mẹ sang con thấp vì nhóm bà mẹ có tải lượng vi rút cao đã được điều trị dự phòng kháng vi rút trong thai kỳ, trẻ được tiêm chủng vắc xin sớm và được nhận HBIG.

Tỉ lệ lây truyền HBV từ mẹ sang con ở nhóm trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL, được điều trị dự phòng TDF là 2,8% cao hơn không nhiều so với nghiên cứu tại Đài Loan và Thổ Nhĩ Kỳ là 1,54% và 3,7%. Đặc biệt, một số nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2015- 2016, tại Thái Lan năm 2018 không ghi nhận trẻ nhiễm HBV trong nhóm mẹ được dự phòng TDF. Nghiên cứu tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới năm 2018 là 1,3%.

Tiêm vắc xin và HBIG giúp giảm lây truyền mẹ-con, tuy vậy tỉ lệ lây trong một số nghiên cứu là 9%-20% khi mẹ có tải lượng vi rút cao và không điều trị kháng vi rút trong thai kỳ. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ lây nhiễm thấp hơn 5,4% có thể do hầu hết trẻ trong nghiên cứu đã được tiêm vắc xin và HBIG sớm và đủ liều các mũi vắc xin.

Tỉ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL trong nghiên cứu của chúng tôi là 0,7% thấp hơn nghiên cứu trước đó ở Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới là 1,9%. Những con số này chứng tỏ nếu mẹ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL thì khả năng lây HBV cho con thấp.

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

Không sự khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ nhiễm HBV ở nhóm T-TDF(+) và T-TDF(-) có thể do cỡ mẫu của nhóm T-TDF(-) chưa đủ lớn. Nhiều nghiên cứu trên thế giới với cỡ mẫu lớn cho thấy: TDF làm giảm nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con. Mặc dù tỉ lệ nhiễm HBV ở các nhóm khác biệt không có ý nghĩa nhưng tỉ lệ nhiễm của nhóm T-TDF(-) cao nhất trong 3 nhóm. Qua đó có thể thấy vai trò của TDF trong giảm lây truyền HBV ở nhóm mẹ có nồng độ HBVDNA $>10^6$ copies/mL.

Trẻ được tiêm vắc xin ngừa HBV lúc mới sinh nguy cơ lây nhiễm HBV chỉ bằng 1/10 lần trẻ không tiêm vắc xin lúc mới sinh (RR=0,1, KTC 95%: 0,0-0,6, p =0,012)

4.4 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 vào việc tuân thủ tiêm chủng và các biện pháp dự phòng lây truyền mẹ con được áp dụng như: tiêm ngừa vắc xin, tiêm HBIG, dự phòng kháng vi rút ở bà mẹ có nồng độ HBV DNA $>10^6$ copies/mL. Những bà mẹ có nồng độ vi rút cao có nguy cơ lây truyền sang con rất cao nếu không được dự phòng kháng vi rút trong thai kỳ dẫn đến tỉ lệ đáp ứng miễn dịch ở trẻ giảm.

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-NTDF, T-TDF(+), T-TDF(-) lần lượt là 90,2%, 88,9%, 91,3%. Khi phân tích đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin trên trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+) có điều trị kháng vi rút, tiêm HBIG và vắc xin ngừa HBV tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2015 cho kết quả: 87,7% trẻ có anti-HBs mức bảo vệ, nghiên cứu của chúng tôi có kết quả cao hơn là 91,3%. Khi chưa xét đến nồng độ vi rút của bà mẹ, một số nghiên cứu tại Việt Nam và nước ngoài cho thấy trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có đáp ứng kháng thể với vắc xin là 85%-96%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ chung trẻ có đáp ứng miễn dịch tương tự so với các nghiên cứu trước là 90,3%.

Đáp ứng kháng thể của nghiên cứu này 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 đáp ứng là 98,0-98,6%.

4.5 Tương quan giữa nồng độ HBsAg và HBV DNA

Tương tự một số nghiên cứu trên thế giới, nghiên cứu này cũng cho thấy tương quan thuận, chặt chẽ giữa qHBsAg và HBV DNA ở người có HBeAg(+) ($r=0,67$; $p < 0,001$); tương quan yếu, ở người có HBeAg(-) ($r=0,19$; $p < 0,01$). Kết quả cũng tương tự nghiên cứu của Bùi Thị Thu Dung năm 2022 cho thấy có mối tương quan đồng biến chặt chẽ giữa qHBsAg và HBV DNA ($r=0,76$, p

<0,001). Mỗi tương quan chặt chẽ ở thai phụ 18-35 tuổi, càng lớn tuổi mức độ tương quan giữa hai xét nghiệm càng giảm.

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

Khi so sánh 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, khả năng bỏ sót điều trị thấp hơn nhưng nguy cơ điều trị quá mức cao hơn khi sử dụng qHBsAg thay thế HBV DNA. Để phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con, giúp giảm tỉ lệ trẻ em mang mầm bệnh mạn tính thì việc điều trị quá mức có thể được chấp nhận hơn so với bỏ lỡ. Ngoài ra, HBeAg còn là một xét nghiệm đơn giản, phổ biến, rẻ tiền nên dễ được chấp nhận sử dụng hơn qHBsAg.

Một vài nghiên cứu trước đây 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(+), một số nghiên cứu cho thấy chỉ người có HBeAg(+) thì HBeAg mới tương quan với HBV DNA.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy HBeAg và qHBsAg đều có liên quan với mức HBV DNA. 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 (aOR=79,7, KTC 95%: 32,4–196,4, p <0,01). So với HBeAg, mối liên quan giữa qHBsAg và HBV DNA ở thai phụ thấp hơn. 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=29,5, KTC 95%: 11,7–74,1, p <0,01). Điều này cho thấy, trong cùng một dân số, khi thai phụ có HBeAg(+), họ có nguy cơ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL cao hơn người có qHBsAg $>10^4$ IU/mL.

4.6 Một số đóng góp của luận án

4.6.1 Tính khoa học và thực tiễn

Nghiên cứu cung cấp thông tin về tỉ lệ cần điều trị dự phòng TDF, tình trạng bỏ lỡ điều trị dự phòng TDF ở thai phụ. Nghiên cứu cho thấy vai trò của điều trị TDF và tiêm vắc xin viêm gan B sơ sinh có ý nghĩa quan trọng trong ngăn ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con; cung cấp các dữ liệu về tình trạng lây truyền HBV từ mẹ sang con ở các nhóm thai phụ khác nhau: thai phụ có điều trị dự phòng TDF, thai phụ không điều trị dự phòng TDF và thai phụ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL. Cung cấp dữ liệu về mối tương quan thuận giữa qHBsAg và HBV DNA trên thai phụ và chỉ ra tương quan giảm dần theo tuổi; liên quan giữa HBeAg và mức HBV DNA trên thai phụ nhiễm HBV tại Việt Nam.

4.6.2 Tính thực tiễn và ứng dụng

Các kết quả nghiên cứu có giá trị ứng dụng trong thực tế triển khai phòng ngừa lây truyền HBV từ mẹ sang con tại Việt Nam.

4.7 Hạn chế của đề tài

Có 3/9 mục tiêu của nghiên cứu thu tuyển chưa đủ số lượng như dự kiến ban đầu do thời điểm thu tuyển Bộ Y tế đã có khuyến cáo điều trị TDF ở thai phụ có tải lượng vi rút cao và dịch Covid-19 bùng phát mạnh mẽ. Điều này có thể dẫn đến sai lệch chọn lựa, với các mục tiêu này kết quả có giá trị tham khảo nhiều hơn.

Nghiên cứu tiến hành tại 3 bệnh viện lớn ở khu vực phía Nam nên các kết quả thu được có thể chưa phản ánh thực tế của toàn khu vực phía Nam.

Hai nhóm M-TDF(+) và M-TDF(-) có thời điểm xét nghiệm HBV DNA khác nhau, tuy nhiên việc này không ảnh hưởng nhiều đến kết quả cuối cùng vì: khả năng thay đổi mức HBV DNA lúc thai 25 \pm 2 tuần và thời điểm chuyển dạ rất thấp, khả năng mức HBV DNA không giảm khi dùng TDF cũng khá thấp do

hiện nay trên thế giới chưa ghi nhận kháng TDF. Khi thu tuyển nhóm có cơ hội điều trị chỉ giới hạn trong tuần thai từ 25 (± 2 tuần) cũng có thể bỏ sót một số trường hợp đi khám thai trễ hơn 27 tuần không được thu tuyển vào nghiên cứu có thể gây sai lệch chọn lựa

Nghiên cứu không thực hiện xét nghiệm HBeAg mà 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 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. 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

1. Tỷ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL cần điều trị dự phòng TDF là 53,7% (KTC 95%: 48,2-59,1). Tỷ lệ thai phụ có HBV DNA $>10^6$ copies/mL không được điều trị dự phòng TDF là 22,3% (KTC 95%: 18,1-27,0).

2. Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV có điều trị TDF: 2,8% (KTC 95%: 0,9 – 8,5); tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HBV không điều trị TDF: 5,4% (KTC 95%: 1,7-15,8). Tỷ lệ nhiễm HBV ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBV DNA $\leq 10^6$ copies/mL: 0,7% (KTC 95%: 0,1-4,6);

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

4. Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh ra từ mẹ có điều trị với TDF là 91,3% (KTC 95%: 83,9-95,4). Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch ở trẻ sinh ra từ mẹ không điều trị với TDF là 88,9% (KTC 95%: 76,9-95,1).

5.1 Có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa qHBsAg và tải lượng vi rút của thai phụ ($r = 0,65$; $p < 0,001$; $n = 416$). Mối tương quan giảm dần theo tuổi của

thai phụ. Mỗi tương quan thuận, chặt chẽ ở nhóm thai phụ có HBeAg(+) và mỗi tương quan yếu ở nhóm thai phụ có HBeAg(-).

5.2 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.

5.3 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 (aOR=29,4, KTC 95%: 11,7–74,1, $p<0,01$).

KIẾN NGHỊ

1. 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 làm giảm hơn nữa lây truyền HBV từ mẹ sang con.
2. Bộ Y tế cần nhắc bổ sung xét nghiệm HBeAg bên cạnh qHBsAg 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.
3. 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.

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), “Ti 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.