

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN PASTEUR THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



PHẠM TRẦN DIỆU HIỀN

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ
CỦA VIÊM GAN HOẠT ĐỘNG SAU SINH
Ở PHỤ NỮ MANG THAI NHIỄM HBV MẠN
TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN PASTEUR THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



PHẠM TRẦN DIỆU HIỀN

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ
CỦA VIÊM GAN HOẠT ĐỘNG SAU SINH
Ở PHỤ NỮ MANG THAI NHIỄM HBV MẠN
TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI**

NGÀNH: DỊCH TỄ HỌC

MÃ SỐ: 9720117

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. PGS.TS.BS. HOÀNG QUỐC CƯỜNG**
- 2. TS.BS. LÊ MẠNH HÙNG**

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2025

MỤC LỤC

MỤC LỤC.....	i
LỜI CẢM ƠN	i
LỜI CAM ĐOAN	ii
DANH MỤC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT	iii
DANH MỤC BẢNG.....	vi
DANH MỤC HÌNH	vii
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	viii
DANH MỤC SƠ ĐỒ	viii
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	4
1.1. Viêm gan B.....	4
1.1.1. Cấu trúc và chu trình sao chép của HBV	4
1.1.2. Dấu ấn huyết thanh của nhiễm HBV	5
1.2. Tình hình nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai	7
1.2.1. Tình hình nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai trên thế giới.....	7
1.2.2. Tình hình nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam.....	10
1.3. Lây truyền HBV	12
1.3.1. Lây truyền HBV qua máu và dịch tiết	12
1.3.2. Lây truyền HBV từ mẹ sang con.....	13
1.4. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn khi mang thai.....	14
1.4.1. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn.....	14
1.4.2. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ tuổi sinh đẻ.....	17
1.4.3. Sự thay đổi về miễn dịch ở phụ nữ trong thai kỳ	17
1.4.4. Viêm gan hoạt động, viêm gan bùng phát sau sinh	18
1.5. Các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn.....	20
1.6. Điều trị viêm gan vi rút B mạn ở phụ nữ mang thai và điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con	25

1.6.1. Điều trị viêm gan vi rút B mạn ở phụ nữ mang thai	26
1.6.2. Điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con	29
1.7. Tình hình nghiên cứu về viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn	31
1.7.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới.....	31
1.7.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam.....	34
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	35
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	35
2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	35
2.4. Cỡ mẫu	35
2.5. Tiêu chuẩn chọn mẫu	37
2.6. Biến số và định nghĩa các biến số trong nghiên cứu.....	38
2.7. Kỹ thuật đo lường	41
2.8. Quy trình tiến hành.....	43
2.9. Thu thập số liệu và phân tích số liệu.....	45
2.10. Đạo đức trong nghiên cứu.....	47
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ.....	49
3.1. Đặc điểm dịch tễ và dấu ấn vi rút của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ mang thai đến khám tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới	49
3.1.1. Đặc điểm dân số - xã hội của thai phụ tham gia nghiên cứu	49
3.1.2. Đặc điểm dịch tễ và tiền sử liên quan đến HBV ở thai phụ nhiễm HBV mạn.....	50
3.1.3. Đặc điểm dấu ấn HBV và transaminases ở thai phụ nhiễm HBV mạn vào thời điểm xem xét chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate	53
3.1.4. Đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate điều trị dự phòng lây truyền HBV mẹ-con và/hoặc điều trị viêm gan vi rút B mạn cho mẹ.....	55
3.1.5. Mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA ở thai phụ nhiễm HBV mạn ..	56
3.2. Tỷ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh	58

3.2.1. Tỷ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh theo các đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn	59
3.2.2. Tỷ lệ mới mắc tích lũy của viêm gan hoạt động sau sinh.....	61
3.2.3. Đặc điểm của các trường hợp viêm gan hoạt động sau sinh.....	65
3.3. Các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh	67
Chương 4. BÀN LUẬN	70
4.1. Đặc điểm dịch tễ và dấu ấn vi rút của phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.....	70
4.1.1. Đặc điểm dân số - xã hội của thai phụ tham gia nghiên cứu	70
4.1.2. Đặc điểm dịch tễ và tiền sử liên quan đến HBV của thai phụ nhiễm HBV mạn.....	72
4.1.3. Đặc điểm dấu ấn HBV và transaminases ở thai phụ nhiễm HBV mạn vào thời điểm xem xét chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	74
4.1.4. Đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate điều trị dự phòng lây truyền HBV mẹ-con và/hoặc điều trị viêm gan vi rút B mạn cho mẹ.....	77
4.1.5. Mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA ở thai phụ nhiễm HBV mạn .	77
4.2. Tỷ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn.....	78
4.2.1. Tỷ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh theo các đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn	78
4.2.2. Tỷ lệ mới mắc tích lũy của viêm gan hoạt động sau sinh.....	83
4.2.3. Đặc điểm của các trường hợp viêm gan hoạt động sau sinh.....	85
4.3. Các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn.....	86
4.3.1. HBeAg.....	89
4.3.2. HBV DNA.....	90
4.3.3. qHBsAg.....	91
4.4. Hạn chế của nghiên cứu	91

4.5. Điểm mới và đóng góp của nghiên cứu	92
KẾT LUẬN	93
KIẾN NGHỊ	95
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn các tập thể và cá nhân đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi xin đặc biệt tri ân PGS.TS.BS. Hoàng Quốc Cường và TS.BS. Lê Mạnh Hùng – hai Thầy đã tận tình hướng dẫn, khích lệ và đồng hành cùng tôi trong suốt hành trình học tập và thực hiện đề tài nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh, Trung tâm Đào tạo, Trung tâm Xét nghiệm, quý Thầy Cô Bộ môn Dịch tễ học và Nhóm nghiên cứu đề tài cấp Bộ về Viêm gan B đã hỗ trợ tôi trong quá trình học tập và thực hiện đề tài nghiên cứu.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến quý Thầy Cô Khoa Y tế công cộng – Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo, quý đồng nghiệp tại Đơn vị Khám chuyên khoa gan và Khoa Xét nghiệm của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình triển khai đề tài. Tôi cũng xin cảm ơn các thai phụ đã tin tưởng tham gia nghiên cứu.

Trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Ban chủ nhiệm Bộ môn Nhiễm và tập thể Giảng viên Bộ môn đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Cảm ơn những người bạn, anh chị em đồng nghiệp đã luôn hỗ trợ, chia sẻ và đồng hành cùng tôi trong quá trình học tập, thực hiện nghiên cứu, phân tích số liệu và hoàn thành luận án.

Và trên hết, tôi xin tri ân những người thân yêu trong gia đình – nguồn động viên lớn lao giúp tôi vững vàng vượt qua mọi thử thách.

Một lần nữa, tôi xin chân thành cảm ơn tất cả!

TP. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2025

Tác giả

Phạm Trần Diệu Hiền

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là PHẠM TRẦN DIỆU HIỀN, là nghiên cứu sinh chuyên ngành Dịch tễ học của Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh, khóa 2019. Tôi xin cam đoan:

- (1) Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS.BS. Hoàng Quốc Cường và TS.BS. Lê Mạnh Hùng;
- (2) Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ;
- (3) Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả của nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

Người hướng dẫn

TP. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2025

Tác giả thực hiện

PGS.TS.BS Hoàng Quốc Cường TS.BS. Lê Mạnh Hùng

Phạm Trần Diệu Hiền

DANH MỤC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

CÁC KÝ HIỆU

(+)	Dương tính
(-)	Âm tính
%	Phần trăm
↑	Tăng

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ALT	Alanine aminotransferase	
Anti-HBe /HBeAb	Antibody against Hepatitis B e antigen	Kháng thể kháng kháng nguyên e của vi rút viêm gan B
Anti-HBc /HBcAb	Antibody against Hepatitis B core Antigen	Kháng thể kháng kháng nguyên lõi của vi rút viêm gan B
Anti-HBs	Antibody against Hepatitis B surface antigen	Kháng thể kháng kháng nguyên bề mặt của vi rút viêm gan B
AST	Aspartate aminotransferase	
BVBNĐ		Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới
BYTVN		Bộ Y tế Việt Nam
ccc-DNA	covalently closed circular Deoxyribonucleic Acid	DNA vòng kín liên kết đồng hóa trị
DNA	Deoxyribonucleic Acid	
ETV	Entecavir	

HBcrAg	Hepatitis B core related Antigen	Phức hợp kháng nguyên có liên quan đến kháng nguyên lõi của vi rút viêm gan B
HBeAg	Hepatitis B e Antigen	Kháng nguyên e của vi rút viêm gan B
HBIG	Hepatitis B Immune Globulin	Globulin miễn dịch đặc hiệu viêm gan B
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen	Kháng nguyên bề mặt của vi rút viêm gan B
HBV	Hepatitis B virus	Vi rút viêm gan B
HCC	Hepatocellular carcinoma	Ung thư biểu mô tế bào gan
HCV	Hepatitis C virus	Vi rút viêm gan C
HIV	Human Immunodeficiency Virus	Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người
IR	Incidence Rate	Tỉ suất mới mắc
IRR	Incidence Rate Ratio	Tỉ số tỉ suất mới mắc
IU	International Unit	Đơn vị quốc tế
Không-TDF		Không có chỉ định TDF
KTPV		Khoảng tứ phân vị
L	liter	lít
LAM	Lamivudine	
mL	mililiter	mili lít
NAs	Nucleos(t)ide analogues	Thuốc tương tự nucleos(t)ide
OR	Odds Ratio	Tỉ số chênh
PTTH		Phổ thông trung học

qHBsAg	Quantitative hepatitis B surface antigen	Định lượng HBsAg
RR	Risk Ratio	Tỉ số nguy cơ
TAF	Tenofovir alafenamide	
TCYTTG		Tổ chức Y tế Thế giới
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	
TPHCM		Thành phố Hồ Chí Minh
ULN	Upper limit of normal	Giới hạn trên của giá trị bình thường
VGB	Viêm gan B	
VGHD	Viêm gan hoạt động	
VGBP	Viêm gan bùng phát	
VGVR	Viêm gan vi rút	
α FP	Alpha fetoproteine	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tỷ lệ HBsAg (+) ở phụ nữ mang thai tại một số quốc gia	9
Bảng 1.2. Hướng dẫn điều trị viêm gan vi rút B mạn ở phụ nữ mang thai trên thế giới và tại Việt Nam	27
Bảng 1.3. Một số hướng dẫn trên thế giới và Việt Nam về dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con bằng thuốc kháng vi rút	30
 Bảng 2.1. Biến số và định nghĩa các biến số trong nghiên cứu	38
 Bảng 3.1. Đặc điểm dân số - xã hội của thai phụ tham gia nghiên cứu (N=375)	49
Bảng 3.2. Đặc điểm dịch tễ của thai phụ nhiễm HBV mạn có và không có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate	51
Bảng 3.3. Đặc điểm tiền sử liên quan đến HBV ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn có và không có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate	52
Bảng 3.4. Đặc điểm dấu ấn vi rút và transaminases ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn vào thời điểm xem xét chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate	54
Bảng 3.5. Đặc điểm của thai phụ có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate điều trị dự phòng lây truyền HBV mẹ-con và/hoặc điều trị viêm gan vi rút B mạn cho mẹ	56
Bảng 3.6. Tỷ suất mới mắc viêm gan hoạt động sau sinh theo theo tuổi và đặc điểm thai sản (N = 240)	59
Bảng 3.7. Tỷ suất mới mắc viêm gan hoạt động sau sinh theo các đặc điểm liên quan đến HBV (N = 240)	60
Bảng 3.8. Đặc điểm của các trường hợp viêm gan hoạt động sau sinh (N=67)	65
Bảng 3.9. Mối liên quan giữa tuổi và đặc điểm thai sản với viêm gan hoạt động sau sinh (N = 240)	67
Bảng 3.10. Mối liên quan giữa các đặc điểm về HBV của thai phụ với viêm gan hoạt động sau sinh (N = 240)	68

Bảng 4.1. So sánh tỉ lệ xảy ra VGHD/VGBP trong giai đoạn đầu sau sinh giữa các nghiên cứu	82
---	----

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc của vi rút viêm gan B	4
Hình 1.2. Phân bố tình trạng nhiễm HBV mạn trên thế giới	7
Hình 1.3. Bản đồ mô tả tỉ lệ nhiễm HBV của 5 khu vực tại Việt Nam	11
Hình 1.4. Cơ chế lây truyền dọc của HBV	13
Hình 1.5. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn.....	15
Hình 1.6. Diễn tiến tiến tự nhiên và cách đánh giá bệnh viêm gan vi rút B mạn dựa trên HBV và dấu ấn bệnh gan	26

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm qHBsAg ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn.....	55
Biểu đồ 3.2. Mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn.....	57
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh, phân theo HBeAg khi mang thai	61
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh, phân theo HBV DNA khi mang thai.....	62
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh, phân theo qHBsAg khi mang thai.....	63
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh, phân theo ALT vào thời điểm thu tuyền khi mang thai.....	64
Biểu đồ 3.7. So sánh ALT lúc vào nghiên cứu với ALT sau sinh 3 tháng	66
Biểu đồ 3.8. Các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn	69

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Quy trình tiến hành nghiên cứu	44
Sơ đồ 2.2. Quy trình tiến hành nghiên cứu (tiếp theo).....	45
Sơ đồ 3.1. Sơ đồ mô tả số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu và tái khám sau sinh	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan vi rút B (VGVR B) là vấn đề sức khỏe toàn cầu. Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) ước tính năm 2022 có 254 triệu người trên thế giới nhiễm vi rút viêm gan B (Hepatitis B virus, HBV) mạn tính, với khoảng 1,2 triệu ca nhiễm mới hàng năm. Đây là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma, HCC), với khoảng 1,1 triệu trường hợp tử vong do các hậu quả này vào năm 2022.¹

Theo báo cáo của TCYTTG (2024), hầu hết các trường hợp nhiễm HBV mạn trên thế giới là do đường lây truyền từ mẹ sang con lúc sinh,² và khoảng 90% trẻ tiếp xúc HBV chu sinh không được dự phòng đều trở thành mạn tính. Lây truyền HBV từ mẹ sang con là hình thức lây nhiễm phổ biến ở các khu vực có tỉ lệ lưu hành cao, trong đó có Việt Nam.³

Phụ nữ nhiễm HBV mạn ở lứa tuổi sinh đẻ có nhiều khả năng đang hoặc sắp chuyển sang giai đoạn thải trừ miễn dịch. Do đó, diễn tiến viêm gan hoạt động (VGHD) có thể xảy ra bất kỳ thời điểm nào, trong thai kỳ hoặc trong thời gian hậu sản. Có sự thay đổi về miễn dịch ở người phụ nữ khi mang thai nhằm ngăn chặn sự đào thải của thai nhi và hiện tượng phục hồi miễn dịch sau sinh có thể đưa đến tình trạng VGHD, viêm gan bùng phát (VGBP).^{4,5} Ở phần lớn phụ nữ, alanine aminotransferase (ALT) giảm khi mang thai, nhưng sau khi sinh ghi nhận có sự gia tăng ALT đáng kể. Cụ thể, mức ALT tăng từ ba lần trở lên được quan sát thấy ở 45% phụ nữ trong vòng 6 tháng sau khi sinh con.⁶ Như vậy, ngoài nguy cơ lây HBV cho con, hoạt tính miễn dịch của cơ thể thay đổi trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến diễn tiến của nhiễm HBV, đưa đến VGHD, VGBP sau sinh.⁷ Tình trạng VGHD nếu không được phát hiện, theo dõi và điều trị thích hợp có thể gây ảnh hưởng nặng nề đến sức khỏe người mẹ, nhất là khi xảy ra VGBP.

Trên thế giới có một số nghiên cứu về tình trạng viêm gan sau sinh, tuy nhiên các kết quả báo cáo không đồng nhất với nhau.⁸⁻¹¹ Tại Việt Nam, các nghiên cứu về viêm gan B (VGB) ở thai phụ chủ yếu là nghiên cứu cắt ngang, mô tả tình trạng viêm gan xảy ra trong thời kỳ mang thai, khi thai phụ đến khám thai định kỳ tại bệnh viện,

hầu hết không có theo dõi người mẹ sau sinh.^{12,13} Chúng tôi chỉ tìm thấy một nghiên cứu (2015-2017) có theo dõi người mẹ nhiễm HBV mạn đến 2 tháng sau sinh, ghi nhận tình trạng VGBP, với ALT > 5 lần giới hạn trên bình thường (upper limit of normal, ULN), là 12,7 % (77/603).¹⁴ Trong nước hiện chưa có nghiên cứu theo dõi sản phụ trong thời gian dài hơn, khảo sát tỉ suất mới mắc và tìm các yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh ở người mẹ nhiễm HBV mạn. Chương trình quốc gia hiện nay chủ yếu tập trung vào việc dự phòng lây HBV cho con, chưa lưu ý đến việc theo dõi diễn tiến viêm gan sau khi sinh con của người mẹ nhiễm HBV mạn.¹⁵ Trước thực trạng này, nhằm mục đích làm sáng tỏ diễn tiến VGHD sau sinh ở người mẹ nhiễm HBV mạn trong thời kỳ hậu sản, giúp các bác sĩ có cơ sở xử trí trong thực hành lâm sàng, đặc biệt là đóng góp thông tin vào việc xây dựng hướng dẫn cho chương trình quốc gia, cải thiện việc theo dõi và chăm sóc sức khỏe cho người mẹ, chúng tôi đã đặt ra các câu hỏi như sau:

- Tỉ suất mới mắc của VGHD trong 12 tháng sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn là bao nhiêu?
- Những yếu tố nào có liên quan đến VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn?

Để trả lời các câu hỏi trên, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu: “Đặc điểm dịch tễ và yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới” với các mục tiêu nghiên cứu như sau:

➤ **Mục tiêu tổng quát:**

Khảo sát đặc điểm dịch tễ và yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2019 đến 2022.

➤ **Mục tiêu cụ thể:**

1. Mô tả đặc điểm dịch tễ và dấu ấn vi rút của phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn đến khám tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2019 đến 2022.
2. Xác định tỉ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2019 đến 2022.

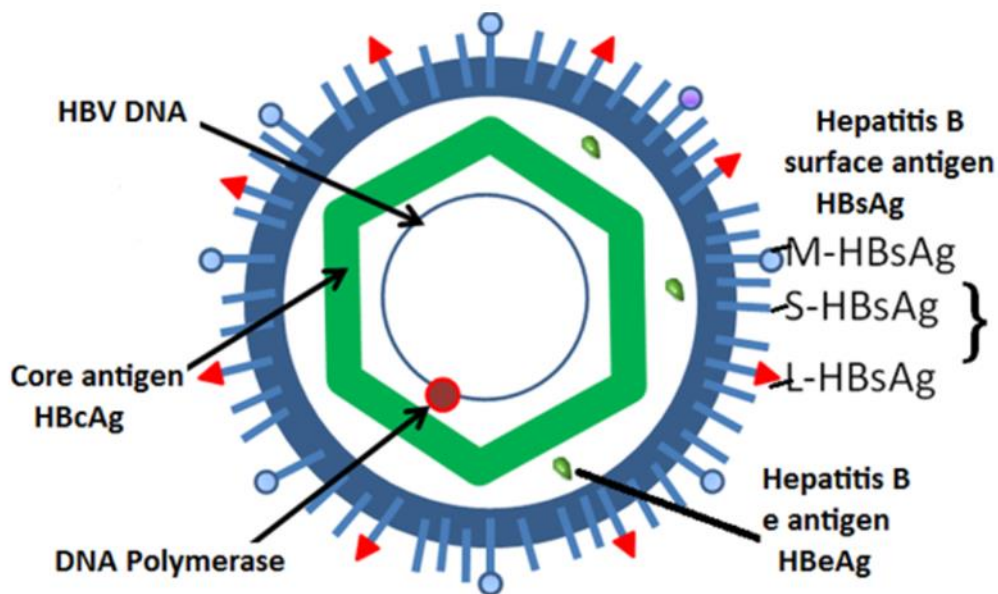
3. Xác định các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2019 đến 2022.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Vi rút viêm gan B

1.1.1. Cấu trúc và chu trình sao chép của HBV

Vi rút viêm gan B thuộc họ *Hepadnaviridae*. Cấu trúc vi rút gồm vỏ bọc bên ngoài và nhân bên trong. Vỏ bọc bên ngoài được cấu tạo bởi protein bề mặt được gọi là kháng nguyên bề mặt của vi rút (HBsAg). Lõi bên trong có chứa kháng nguyên lõi của vi rút (HBcAg), kháng nguyên e của vi rút (HBeAg), một phân tử Deoxyribonucleic Acid (DNA) có một phần sợi kép và DNA polymerase phụ thuộc DNA, được sử dụng trong quá trình nhân lên của vi rút (Hình 1.1).



Hình 1.1. Cấu trúc của vi rút viêm gan B

Nguồn: Traveler's Infections 2020¹⁶

Trong huyết thanh của bệnh nhân nhiễm HBV có sự hiện diện ba kiểu cấu trúc:

- Hạt tử Dane hay virion hoàn chỉnh có đường kính 42nm.
- Các cấu trúc hình cầu đường kính 22 nm.
- Các cấu trúc hình ống cũng có đường kính 22 nm nhưng chiều dài thay đổi, có thể do các cấu trúc hình cầu chồng chất lên nhau tạo thành.

Hai cấu trúc hình cầu và hình ống chính là phần kháng nguyên bề mặt của vi rút được sản xuất dư thừa tại bào tương của tế bào gan, cho nên cũng mang các đặc tính như HBsAg.¹⁷

Vi rút viêm gan B có một vòng đời phức tạp. Sau khi xâm nhập vào trong tế bào gan, nhờ cơ chế nhập bào, vi rút phóng thích phần vỏ bọc, chỉ còn phần lõi có chứa phân tử DNA để đi vào trong nhân tế bào. Lúc đầu, cấu trúc DNA có chuỗi trong ngắn hơn chuỗi ngoài. Nhờ men DNA polymerase sẽ bổ sung cho chiều dài của chuỗi để tạo nên một DNA vòng khép kín với hai chuỗi dài bằng nhau và bị xoắn cuộn lại nhờ các liên kết đồng hóa trị, được gọi là DNA vòng kín liên kết đồng hóa trị (covalently closed circular DNA, ccc-DNA). Sự hiện diện của ccc-DNA trong tế bào gan bị nhiễm giữ vai trò quan trọng trong việc duy trì tình trạng mạn tính của nhiễm HBV.^{17,18}

Trong nhân tế bào, ccc-DNA được dùng làm khuôn mẫu cho sự nhân lên của HBV. Vi rút mới được đóng gói và rời khỏi tế bào gan, với ccc-DNA của vi rút ổn định vẫn còn trong nhân tế bào, nơi nó có thể tích hợp vào DNA của tế bào gan, cũng như tiếp tục tạo ra HBV mới.^{17,18}

1.1.2. Dấu ấn huyết thanh của nhiễm HBV

Các kháng nguyên quan trọng có thể phát hiện trong huyết thanh của người nhiễm HBV là HBsAg (Hepatitis B surface Antigen) và HBeAg (Hepatitis B e Antigen). HBsAg là kháng nguyên bề mặt của HBV. Xét nghiệm HBsAg (+) trong huyết thanh cho biết người này đang nhiễm HBV, đang mang mầm bệnh và có khả năng lây nhiễm cho người khác. HBsAg (+) kéo dài trên 6 tháng là chứng cứ xác định tình trạng nhiễm HBV mạn tính.¹⁹

HBeAg còn gọi là kháng nguyên “e” của HBV. HBeAg xuất hiện sớm sau HBsAg và có thể biến mất sớm trong nhiễm HBV cấp ở người lớn. HBeAg có thể phát hiện trong huyết thanh người nhiễm cấp và mạn tính. HBeAg (+) có ý nghĩa vi rút đang tăng sinh và có tính lây nhiễm cao. Sự hiện diện của HBeAg phản ánh mức độ sao chép cao của vi-rút HBV, thường HBV DNA có thể cao đến mức 10^7 - 10^9 IU/mL. Sự biến mất của HBeAg cùng với tải lượng HBV DNA thấp dưới 2000 IU/mL

cho biết mức độ sao chép vi rút thấp. Tuy nhiên, HBeAg có thể âm tính do đột biến precore hoặc core promoter làm ngưng hoặc giảm sản xuất HBeAg. Trong những trường hợp đó, xét nghiệm HBeAg âm tính nhưng HBV DNA vẫn cao. Ở người có HBeAg (-) và HBV DNA trên mức 2000 IU/mL gợi ý sự xuất hiện đột biến precore/core promoter trên gen của HBV.¹⁹⁻²¹

HBcAg (Hepatitis B core Antigen) là kháng nguyên lõi của HBV, chỉ tồn tại trong gan mà không có trong huyết thanh. Do đó không có xét nghiệm HBcAg trong huyết thanh.¹⁹

Ngoài ra, một phức hợp kháng nguyên có liên quan đến kháng nguyên lõi của HBV, Hepatitis B core-related Antigen (HBcrAg), (chứa ba protein được mã hóa bởi vùng precore/core promoter. HBcrAg gồm có HBeAg, HBcAg (chủ yếu là hạt tử dane) và một protein precore 22 kDa (p22cr). HBcrAg tương quan với HBV DNA trong huyết thanh và ccc-DNA trong tế bào gan. Trong các trường hợp HBV DNA đã giảm thấp dưới ngưỡng phát hiện và mất HBsAg, HBcrAg có thể vẫn còn được phát hiện.¹⁹

Tương ứng với các kháng nguyên HBsAg, HBeAg và HBcAg, trong huyết thanh bệnh nhân nhiễm HBV có thể phát hiện các loại kháng thể như sau: Anti-HBs, Anti-HBe và Anti-HBc (IgM và IgG). Anti-HBs là kháng thể tương ứng với kháng nguyên HBsAg, được cơ thể tạo ra nhờ chủng ngừa hoặc sau khi nhiễm HBV hồi phục. Cặp kháng nguyên - kháng thể này thường sẽ không cùng tồn tại trong huyết thanh. Tuy nhiên, có một số trường hợp xảy ra đột biến gen S cho nên có hiện tượng xét nghiệm HBsAg và Anti-HBs cùng dương tính.¹⁹

Anti-HBe là kháng thể tương ứng với kháng nguyên HBeAg, được cơ thể sản xuất ra khi có đáp ứng chuyển đổi huyết thanh HBe tự nhiên hoặc chuyển đổi huyết thanh do đáp ứng với điều trị.¹⁹

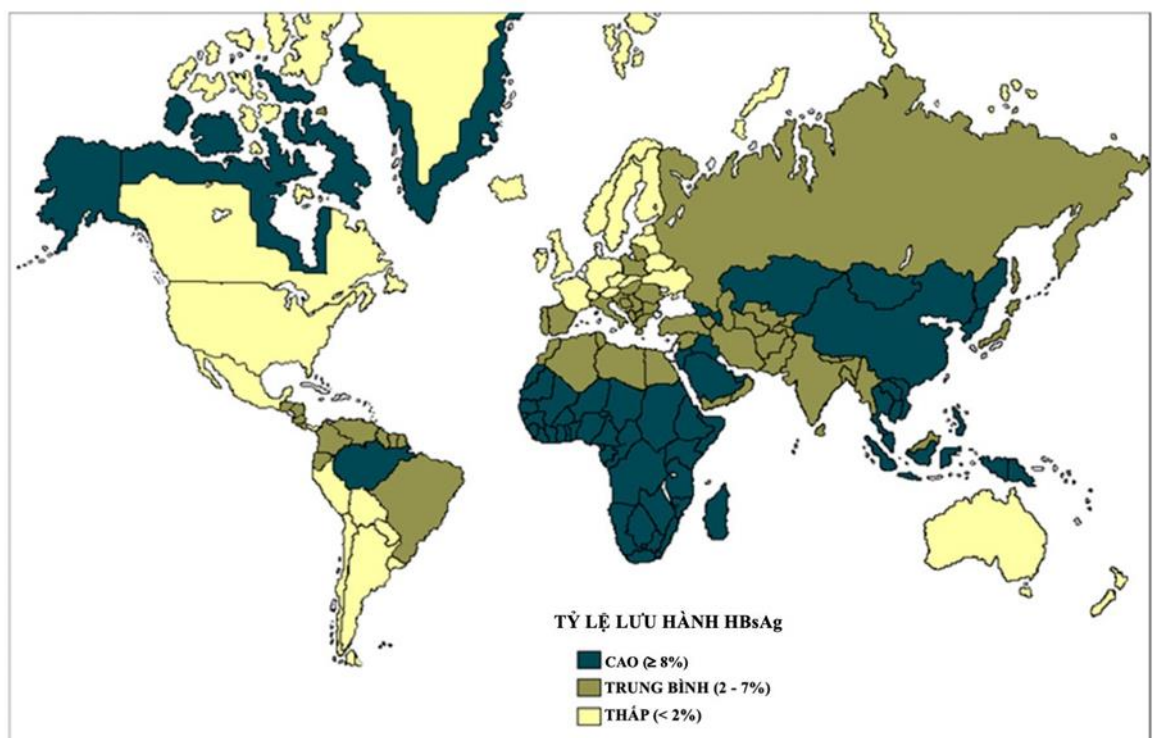
Anti-HBc gồm có IgM anti-HBc và IgG anti-HBc. Anti-HBc là kháng thể tương ứng với kháng nguyên lõi HBcAg, là dấu ấn huyết thanh chỉ xuất hiện khi có nhiễm HBV, không liên quan đến chủng ngừa. IgM anti-HBc được tạo ra trong nhiễm HBV cấp nhưng cũng có thể xuất hiện trong khoảng 10-20% các trường hợp đột bùng

phát VGVR B mạn với nồng độ thấp. Trong thực hành lâm sàng, chẩn đoán nhiễm HBV cấp tính khi có xét nghiệm IgM anti-HBc (+). Tuy nhiên, trong một số trường hợp, tùy vào tiền căn, dịch tễ và diễn tiến bệnh, chẩn đoán phân biệt với đợt bùng phát VGVR B mạn cần được bác sĩ lâm sàng xem xét đến. IgG anti-HBc xuất hiện khi đã từng nhiễm hoặc đang nhiễm HBV.¹⁹

1.2. Tình hình nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai

1.2.1. Tình hình nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai trên thế giới

Tỉ lệ lưu hành chung của HBV trên toàn cầu là 3,9% dân số.²² Tuy nhiên, có sự khác nhau về kiểu lây truyền HBV cũng như tỉ lệ lưu hành nhiễm HBV mạn trong dân số ở các khu vực khác nhau trên thế giới và được chia thành ba vùng lưu hành: cao, trung bình, thấp (Hình 1.2).²²⁻²⁵



Hình 1.2. Phân bố tình trạng nhiễm HBV mạn trên thế giới

Nguồn: Microorganisms 2023²²

Vùng lưu hành cao: có tỉ lệ HBsAg (+) $\geq 8\%$, gồm khu vực Đông Nam Á, Trung Quốc, châu Phi. Đường lây nhiễm chính tại khu vực này là lây theo chiều dọc

(từ mẹ sang con) và lây truyền ngang (lây từ các thành viên trong gia đình bị nhiễm bệnh).²⁶⁻²⁸ Trẻ có thể bị nhiễm HBV rất sớm từ mẹ lúc mới sinh và có nguy cơ rất cao diễn tiến thành nhiễm HBV mạn tính.

Vùng lưu hành trung bình: có tỉ lệ HBsAg (+) từ 2 - 7%, ở các quốc gia ở miền nam châu Âu (Ý, Tây Ban Nha, Bồ Đào Nha, Hy Lạp) và Đông Âu, Nga, Nam Mỹ. Lây qua đường tình dục là chủ yếu.

Vùng lưu hành thấp: có tỉ lệ HBsAg (+) < 2% như ở Bắc Mỹ, Tây Âu, Úc. Lây truyền ngang ở các đối tượng nguy cơ cao: nghiện ma túy, gái mại dâm, nhân viên y tế, bệnh nhân bị bệnh lý huyết học, bệnh nhân ghép cơ quan.

Ở các nước châu Á và châu Phi, lây truyền theo chiều dọc là đường lây phổ biến vì một tỉ lệ đáng kể phụ nữ có khả năng lây nhiễm cao ở độ tuổi sinh sản, liên quan đến HBeAg dương tính và tải lượng vi rút.²⁹ Tỉ lệ nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai khác nhau tùy theo khu vực lưu hành HBV và thường tương đồng với tỉ lệ nhiễm HBV của dân số chung trong cùng khu vực. Tỉ lệ nhiễm ở phụ nữ mang thai giảm xuống ở những nước thực hiện chương trình tiêm chủng tốt.³⁰

Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ ở Trung Quốc có tỉ lệ nhiễm HBV là 2 - 8%. Tỉ lệ này chỉ có 0,4% ở Mỹ.³⁰⁻³² Phụ nữ mang thai ở châu Phi có tỉ lệ nhiễm HBV trong thời gian gần đây vẫn còn cao, từ 8% đến 11%, trong khi ở Mỹ và châu Âu thì thấp (Bảng 3.1).³⁰ Phụ nữ mang thai ở Trung Quốc, Thái Lan và Lào có tỉ lệ nhiễm HBV lần lượt là 7,6%, 6,2% và 5,4%.^{31,33}

Tại Hàn Quốc, vào những năm 1980, tỉ lệ nhiễm HBV trong dân số chung ở nước này khoảng 8-10%. Tuy nhiên, từ những năm 1990, nhờ vào sự triển khai của chương trình vắc xin quốc gia, tỉ lệ nhiễm HBV ở nhóm tuổi trẻ giảm đáng kể, chỉ còn 2,2% vào năm 1998, 1,9 % vào năm 2001 và chỉ còn 0,3% vào năm 2016. Tỉ lệ thai phụ mang HBsAg cũng đã giảm đáng kể, từ 13,4% vào những năm 1984-1985 giảm xuống chỉ còn 5,9% vào năm 2016. Ngay cả ở Trung Quốc, tỉ lệ nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai trước đây cao nhưng đến nay được ghi nhận giảm đáng kể. Tỉ lệ này cũng thấp ở châu Âu và Mỹ.³⁴⁻³⁶

Bảng 1.1. Tỷ lệ HBsAg (+) ở phụ nữ mang thai tại một số quốc gia

Nguồn ³⁰	Quốc gia	Thời gian nghiên cứu	Số ca	HBsAg (+) (%)
Kirbak và cs, 2017	Cộng hòa Nam Sudan	2013 - 2014	280	11
Fouelifack và cs, 2018	Cameroon	2016	360	9,4
Bittaye và cs, 2019	Gambia	2015	426	9,2
Tanga và cs, 2019	Tây Nam Ethiopia	2017	253	7,9
Kishk và cs, 2020	Ai Cập	2018 - 2019	600	5
Fessehaye và cs, 2018	Eritrea	2016	5009	3,2
Sheng và cs, 2018	Trung Quốc	2016	14314	3,1
Cetin và cs, 2018	Thổ Nhĩ Kỳ	2016	475	2,1
Mishra và cs, 2017	Ấn Độ	2016	3567	1,09
Biondi và cs, 2020	Canada	2012 - 2016	651745	0,63
Lembo và cs, 2017	Ý	2010 - 2015	7558	0,5
Ruiz-Extremera và cs, 2020	Tây Ban Nha	2015	21870	0,42
Harris và cs, 2018	Hoa Kỳ	2011 - 2014	870888	0,14

Lưu vực sông Amazon cũng là vùng lưu hành cao nhiễm HBV.³⁷⁻³⁹ Nguyên nhân của việc lưu hành HBV cao vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng có thể là do nhiều yếu tố: mang thai sớm hơn (liên quan đến khả năng tải lượng vi rút ở người mẹ cao), sống trong môi trường đông đúc, cho trẻ nhỏ ăn thức ăn mẹ đã nhai trước đó, những hành vi tiếp xúc giữa máu với máu (bao gồm sữa đổi cơ thể hoặc rách da theo nghi lễ), không được tiêm phòng kịp thời và không có các chương trình phòng ngừa và chăm sóc sức khỏe ban đầu hiệu quả.⁴⁰ Một nghiên cứu cắt ngang đã được thực hiện ở 6 trong số 42 quần thể dân bản địa định cư ở Amazon thuộc Peru, cho thấy tỷ lệ HBsAg (+) ở phụ nữ mang thai là 2,11% (11/522) và tỷ lệ anti-HBc

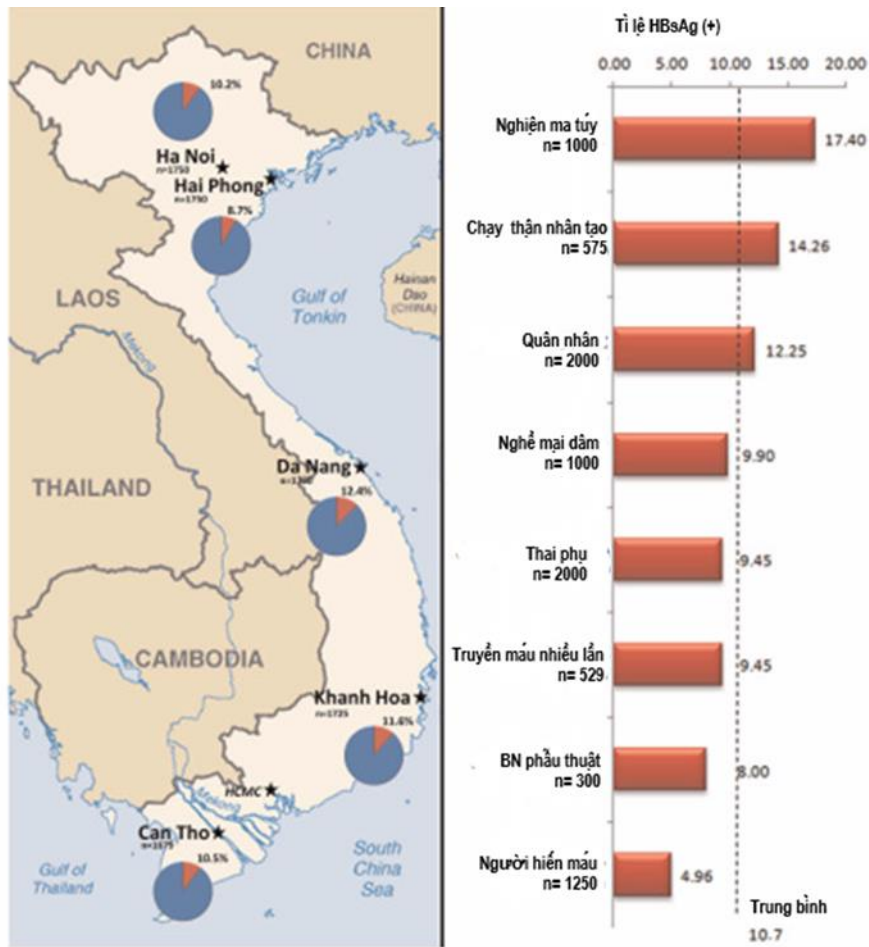
(+) là 42,06% (522/1241), cho thấy một số lượng đáng kể dân số đã tiếp xúc với vi rút.³⁸ Mặt khác, nghiên cứu cho thấy anti-HBc (+) ở phụ nữ mang thai có liên quan đến tuổi mang thai, quan hệ tình dục lần đầu khi < 16 tuổi, bạn tình lưỡng tính và không sử dụng bao cao su.

Ở những vùng lưu hành trung bình, hầu hết các trường hợp nhiễm HBV lây qua quan hệ tình dục và tiêm chích không an toàn. Tỷ lệ lưu hành HBV ở phụ nữ mang thai được báo cáo ở Iran là 1,18 - 4,3% và 0,2 - 3,8% ở một số quốc gia Nam Mỹ (Peru, Venezuela, Brazil, Argentina và Colombia). Các số liệu này phù hợp với tần suất thấp của sự lây truyền theo chiều dọc trong khu vực này.^{41,42}

Ở vùng có tỷ lệ lưu hành HBV thấp như Đông Âu và Bắc Mỹ, nhóm dân số bị nhiễm bệnh nhiều nhất là những người tiêm chích ma túy. Nhóm dân số khác cũng có nguy cơ lây HBV cao là tù nhân, nam quan hệ tình dục đồng giới, gái mại dâm và người vô gia cư.⁴³ Các nghiên cứu được thực hiện ở phụ nữ mang thai đã báo cáo tỷ lệ lưu hành HBsAg từ 0,3 - 2,4% ở Hoa Kỳ,^{44,45} từ 0,76 - 0,85 ở Úc⁴⁶ và từ 1,4 - 1,5% ở Nhật Bản.⁴⁷ Do đó, lây truyền dọc trong các khu vực này dường như không đáng kể.

1.2.2. Tình hình nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam

Việt Nam là quốc gia thuộc vùng lưu hành cao của nhiễm HBV (> 8%). Van T.T.N và cộng sự ước tính có khoảng 8,4 triệu người nhiễm HBV mạn vào năm 2005. Cũng trong nghiên cứu này, tỷ lệ nhiễm HBV mạn tính được ước tính khoảng 8,8% ở phụ nữ và 12,3% ở nam giới.⁴⁸ Một tổng hợp dữ liệu trong khoảng 15 năm về dịch tễ VGVR được báo cáo vào năm 2012 ghi nhận tỷ lệ nhiễm HBV trong dân số Việt Nam thay đổi từ 5,7% đến 24,7%.⁴⁹ Một nghiên cứu khác xét nghiệm các mẫu huyết thanh thu thập từ 5 trung tâm của Việt Nam (Hà Nội, Hải Phòng, Đà Nẵng, Khánh Hòa và Cần Thơ) cũng được báo cáo vào năm 2012 cho thấy tỷ lệ HBsAg dương tính trong cộng đồng Việt Nam là 10,7%, ở phụ nữ mang thai là 9,45%, phù hợp với vùng lưu hành cao của nhiễm HBV (Hình 1.3).⁵⁰



Hình 1.3. Bản đồ mô tả tỉ lệ nhiễm HBV của 5 khu vực tại Việt Nam

Nguồn: Plos ONE 2012⁵⁰

Theo kết quả điều tra ước tính trong nhóm người trưởng thành tại Việt Nam 2018-2019 (Cục Y tế dự phòng), tỉ lệ hiện nhiễm vi rút viêm gan B (anti-HBc total dương tính và HBsAg dương tính) tại Việt Nam năm 2018 là 9,4%. Tỉ lệ này tại khu vực nông thôn và thành thị lần lượt là 9,4% và 8,8%.⁵¹

Khi nghiên cứu trên đối tượng là phụ nữ tuổi sinh đẻ, Lê Đình Vĩnh Phúc năm 2015 đã khảo sát 601 phụ nữ tuổi từ 20 đến 35 khi đến Trung tâm Y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh (TPHCM) để tầm soát VGB, ghi nhận tỉ lệ HBsAg dương tính là 12,6%, trong đó HBeAg dương tính là 30,3%.⁵²

Về tình hình nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai, số liệu được báo cáo từ các nghiên cứu tại Việt Nam hầu hết dao động trong khoảng từ 10-11%. Tỉ lệ này tương đương với tỉ lệ nhiễm HBV trong cộng đồng Việt Nam, thuộc vùng lưu hành cao của

nhiễm HBV. Một nghiên cứu cắt ngang tại thành phố Long Xuyên, tỉnh An Giang vào năm 2007 ghi nhận 9,93% thai phụ có xét nghiệm HBsAg dương tính.⁵³ Nghiên cứu năm 2014 của Đào Thị Mỹ Phượng xác định tỉ lệ thai phụ nhiễm HBV tại tỉnh Bình Dương là 10,5%.⁵⁴ Nghiên cứu cắt ngang trên 500 thai phụ năm 2018 của Trần Thị Hữu An xác định tỉ lệ phụ nữ mang thai nhiễm HBV tại Bình Thuận là 10,8%.⁵⁵ Mới đây, Lê Trần Bảo Ngọc đã tiến hành nghiên cứu trên 900 thai phụ đến khám thai tại một phòng khám chuyên khoa tư nhân của thành phố Hồ Chí Minh, phòng khám Sản - Nhi Diamond, từ tháng 7 đến tháng 12 năm 2020, ghi nhận tỉ lệ nhiễm HBV là 11,8 %, trong đó có 66,1% HBeAg dương tính.⁵⁶

1.3. Lây truyền HBV

1.3.1. Lây truyền HBV qua máu và dịch tiết

Lây truyền qua máu và dịch tiết là lây qua kim tiêm, xăm mình hoặc do tiếp xúc với máu, dịch tiết có chứa HBV qua vùng niêm mạc hoặc da không lành lặn. Các loại dịch tiết có chứa vi rút và có nguy cơ lây nhiễm như: nước bọt, tinh dịch và dịch âm đạo. Lây truyền qua kim tiêm hoặc vật sắc nhọn có thể xảy ra khi tiêm chích ma túy, và ngay cả trong quá trình chăm sóc y tế. Lây nhiễm cũng xảy ra trong quan hệ tình dục, đặc biệt ở những người có nhiều bạn tình hoặc quan hệ đồng giới.¹

Mặc dù HBsAg phát hiện trong máu, nước bọt, tinh dịch, dịch âm đạo và hầu hết các dịch cơ thể nhưng chỉ khi phơi nhiễm với máu, tinh dịch, dịch âm đạo và nước bọt thì mới có nguy cơ bị nhiễm. Tất cả những người có HBsAg (+) đều có thể gây lây nhiễm, nhưng người có HBeAg (+) có nguy cơ lây nhiễm cao vì tải lượng vi rút cao.¹

Ở người trưởng thành, hai nguồn lây HBV chính là tiếp xúc tình dục và phơi nhiễm qua da không lành lặn vào máu. Người sống chung với người nhiễm HBV mạn có nguy cơ cao bị lây nhiễm do sử dụng chung bàn chải đánh răng, dao cạo râu, tiếp xúc với chất tiết do thương tổn da, tiếp xúc với các bề mặt có HBsAg.¹

1.3.2. Lây truyền HBV từ mẹ sang con



Hình 1.4. Cơ chế lây truyền dọc của HBV

Nguồn: Microorganisms 2023²²

Lây truyền HBV từ mẹ sang con trong khi mang thai, chu sinh và/hoặc khi cho con bú được gọi là lây truyền theo chiều dọc. Đối với HBV, sự lây truyền theo chiều dọc được định nghĩa là xét nghiệm dương tính với HBsAg hoặc HBV DNA ở trẻ sau sinh lúc 6 - 12 tháng tuổi. Chẩn đoán nhiễm HBV được xác nhận sau khi sinh 6 tháng, nếu các dấu ấn huyết thanh học và sinh học phân tử vẫn dương tính khi trẻ 1 tuổi, cho thấy trẻ bị nhiễm HBV mạn tính. Có ba con đường lây truyền HBV theo chiều dọc: (1) qua nhau thai hoặc trong tử cung, (2) chu sinh hay trong khi sinh, (3) chăm sóc sau sinh và/hoặc qua sữa mẹ (Hình 1.4). Các yếu tố nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con đã được xác định là: HBeAg (+), tải lượng vi rút của mẹ cao trên 200.000 IU/mL, đồng nhiễm HIV.^{3,22,57,58}

Lây truyền HBV từ mẹ sang con là đường lây chủ yếu ở những vùng lưu hành cao của nhiễm HBV. Trẻ cũng có thể bị lây nhiễm HBV do tiếp xúc với máu hay dịch tiết sau khi được sinh ra (lây truyền ngang), đặc biệt là trong 5 năm đầu đời. Có đến 90 - 95% trường hợp nhiễm HBV lúc mới sinh hoặc vào thời thơ ấu sẽ diễn tiến thành thành mạn tính. Đây là nền tảng quan trọng để ưu tiên chủng ngừa vaccin cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, đặc biệt là dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.^{1,26}

1.4. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn khi mang thai

1.4.1. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn

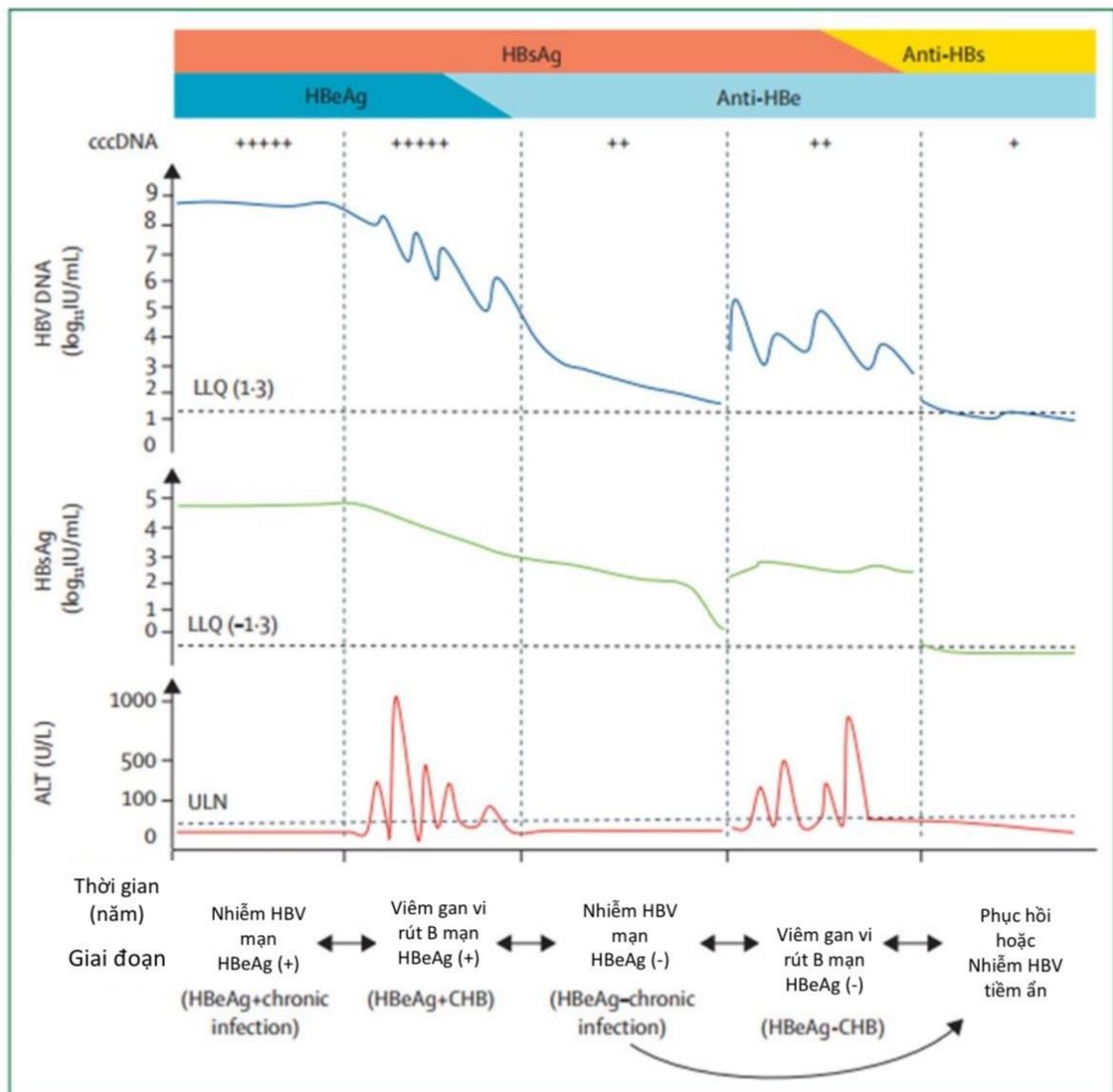
Mặc dù thế giới đã đạt được những thành tựu sau khi vắc xin VGB được đưa vào sử dụng ở nhiều quốc gia, lây truyền HBV theo chiều dọc vẫn còn là đường lây quan trọng. Mỗi năm trên thế giới có 4 - 5 triệu trẻ em bị lây nhiễm từ mẹ nhiễm HBV mạn.⁵⁹ Ở các vùng lưu hành, hơn 50% bệnh nhân nhiễm HBV mạn là do bị nhiễm khi mới sinh hoặc khi còn là trẻ nhỏ.⁶⁰ Vấn đề lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con rất quan trọng vì trẻ sẽ bị nhiễm HBV mạn tính với tỉ lệ khoảng 90% nếu nhiễm ở sơ sinh. Tỉ lệ này giảm còn khoảng 30-50% nếu trẻ bị nhiễm khi dưới 5 tuổi. Trong khi đó, nhiễm ở tuổi trưởng thành chỉ có <5% trở thành mạn tính.^{19,61}

Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn tính 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.⁶²

Có 5 giai đoạn trong quá trình diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn (Hình 1.5):^{61,62}

Giai đoạn đầu tiên được gọi là giai đoạn dung nạp miễn dịch hay còn gọi là nhiễm HBV với HBeAg dương, thường kéo dài từ sơ sinh đến tuổi trưởng thành. Trong giai đoạn này, cơ thể người bệnh chưa có đáp ứng viêm chống lại HBV. Vì vậy, HBeAg dương tính, tải lượng HBV DNA rất cao, có thể $> 10^8 - 10^9$ IU/mL nhưng transaminase hoàn toàn bình thường và chỉ có những thay đổi rất ít ở mô gan. Một số tác giả cho rằng đây là giai đoạn cơ thể huấn luyện miễn dịch để thải trừ HBV vì có những lúc AST, ALT tăng nhẹ. Giai đoạn này kéo dài nhiều năm không gây tổn thương gan nhưng người bệnh là nguồn lây lan HBV rất mạnh.

Sau đó, cơ thể dần dần có phản ứng để thải trừ HBV. Giai đoạn hai này được gọi là giai đoạn thải trừ miễn dịch, thường khi bệnh nhân vào khoảng 20 - 30 tuổi. Thời gian của giai đoạn này thường ngắn hơn, HBeAg còn dương tính nhưng AST và ALT tăng từng đợt hoặc kéo dài do phản ứng viêm, HBV DNA cũng cao nhưng thấp hơn khi ở giai đoạn dung nạp miễn dịch, tổn thương viêm gan tiến triển trên mô học.



Hình 1.5. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn

Nguồn : *The Lancet* 2023⁶¹

Nếu thải trừ thành công, HBeAg trở thành âm tính, xuất hiện anti-HBe gọi là đạt được sự chuyển đổi huyết thanh HBe (seroconversion). Lúc này, AST, ALT trở về bình thường sau 3 - 6 tháng và ổn định kéo dài, tải lượng HBV DNA rất thấp (< 2000 IU/mL) hoặc không phát hiện được trong huyết thanh, phản ứng viêm trên mô học cũng là tối thiểu. Tiếp theo đó, người bệnh bước vào giai đoạn ba là giai đoạn kiểm soát miễn dịch hay còn gọi là giai đoạn mang vi rút không hoạt tính. Đây là giai đoạn ổn định, nhiễm HBV mạn HBeAg âm, không cần đặc trị. Nếu thải trừ thất bại,

phản ứng viêm kéo dài trên 6 tháng, HBV DNA vẫn cao, HBeAg dương tính (có thể được xem là VGVR B mạn dòng hoang dại) cần được đặc trị bằng thuốc kháng HBV.

Giai đoạn nhiễm HBV mạn HBeAg âm có thể kéo dài suốt đời cho đến khi cơ thể thải trừ hoàn toàn HBV, HBsAg trở thành âm tính và có thể tạo ra Anti-HBs. Tuy nhiên, khả năng thải trừ hoàn toàn này rất thấp. Sau nhiều năm, bệnh nhân nhiễm HBV không hoạt tính có thể bước sang giai đoạn bốn là giai đoạn viêm gan tái hoạt hay còn gọi là giai đoạn trốn thoát miễn dịch. Sự sao chép của vi rút gia tăng trở lại, HBeAg dương tính trở lại (chuyển đảo huyết thanh HBe, seroreversion) hoặc HBeAg vẫn âm tính nhưng tải lượng HBV DNA tăng cao trở lại (có thể > 2000 IU/mL) do sự phát triển của dòng vi rút đột biến precore hoặc base core promoter. AST và ALT thường tăng, tổn thương viêm gan tiến triển trên mô học. Gan diễn tiến xơ hóa dần và có nguy cơ tiến triển ung thư gan. Đây là các trường hợp VGVR B mạn HBeAg âm tính và cũng cần được đặc trị. Bệnh nhân thường ở khoảng tuổi trung niên trở lên nhưng cũng có thể còn khá trẻ.

Ngoài các giai đoạn được trình bày ở trên, nhiễm HBV mạn có thể chuyển sang giai đoạn thứ năm là giai đoạn HBsAg âm tính hay giai đoạn nhiễm HBV tiềm ẩn (Occult HBV Infection, OBI), được đặc trưng bởi sự biến mất của HBsAg mặc dù vi rút vẫn còn tồn tại trong tế bào gan. Bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng và transaminases hoàn toàn bình thường. Tuy nhiên, tái hoạt vi rút có thể xảy ra và gây tiến triển viêm gan, đặc biệt là đợt bùng phát VGVR B mạn. Nguy cơ tái hoạt rất cao khi bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do dùng thuốc corticoid hay hóa trị liệu ung thư.

Trong số người mang mầm bệnh mạn tính, tỉ lệ diễn tiến đến xơ gan khoảng 1-12%/năm, xuất hiện ung thư gan 1,5%/năm trên nền xơ gan và biến chứng trực tiếp sang ung thư gan 0,5%/năm. Theo TCYTTG, người trưởng thành bị nhiễm HBV từ thời thơ ấu và diễn tiến mạn tính sẽ có nguy cơ 25% tử vong vì ung thư gan hoặc xơ gan liên quan đến HBV.¹

1.4.2. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ tuổi sinh đẻ

Phụ nữ nhiễm HBV mạn trong lứa tuổi sinh đẻ hay khi đang mang thai có thể còn đang trong giai đoạn 1 (dung nạp miễn dịch), nhưng cũng có thể đã và đang chuyển sang giai đoạn 2 (thải trừ miễn dịch). Thai phụ ở một trong hai giai đoạn này đều có vi rút đang tăng sinh nên có đều nguy cơ cao lây HBV cho bé lúc sinh. Lứa tuổi chuyển sang giai đoạn thải trừ miễn dịch tùy thuộc vào kiểu gen của HBV và thay đổi theo vùng địa lý. Ở Đài Loan, 90% chuyển đổi huyết thanh HBeAg xảy ra ở bệnh nhân dưới 40 tuổi, với chuyển đổi huyết thanh kiểu gen B xảy ra sớm hơn kiểu gen C. Ở Châu Âu, khoảng 30% bệnh nhân vẫn còn HBeAg dương tính sau 40 tuổi.⁶³ Điều này rất quan trọng vì càng mang thai sớm thì khả năng người phụ nữ ở giai đoạn đầu của nhiễm HBV mạn càng cao, với sự nhân lên của vi rút cao và do đó, nguy cơ lây nhiễm HBV theo chiều dọc càng cao.

Nếu thai phụ đang ở trong giai đoạn kiểm soát miễn dịch, HBeAg âm tính, không có biểu hiện viêm gan, ALT bình thường, tải lượng HBV DNA không cao nên nguy cơ lây cho con thấp hơn. Thai phụ ở trong giai đoạn 4 hay giai đoạn trốn thoát miễn dịch thì nguy cơ lây HBV cho con có thể không cao, tùy vào mức cao của HBV DNA, nhưng diễn biến bệnh viêm gan của thai phụ là không ổn định với biểu hiện tăng ALT, tăng sinh HBV DNA với tải lượng >2000 IU/mL mặc dù HBeAg âm tính. Thai phụ trong giai đoạn này có thể không có chỉ định điều trị thuốc kháng vi rút để dự phòng lây HBV mẹ - con nhưng có chỉ định điều trị đặc hiệu VGVR B mạn cho chính bà mẹ.

Giai đoạn 5 (nhiễm HBV tiềm ẩn) được đặc trưng bởi sự biến mất của HBsAg, mặc dù vi rút vẫn tiếp tục nhân lên trong gan. Có khả năng xuất hiện VGB tái hoạt động, đặc biệt là do ức chế miễn dịch, ví dụ như ức chế miễn dịch sinh lý trong thai kỳ. Một vài trường hợp tái hoạt động VGB mạn trong thai kỳ đã được báo cáo. Nguy cơ lây truyền dọc trong các tình huống như vậy là thấp.^{6,64}

1.4.3. Sự thay đổi về miễn dịch ở phụ nữ trong thai kỳ

Trong thời kỳ mang thai, cơ thể người phụ nữ có sự thay đổi về miễn dịch để ngăn chặn sự đào thải thai nhi. Đó là hiện tượng gia tăng tế bào T điều hòa (regulatory

T hay Treg) và sự điều hòa riêng biệt của các cytokine T_h1 , T_h2 và T_h17 . Sau sinh, sự thay đổi về miễn dịch này giảm nhanh và có sự gia tăng của các chemokine tiền viêm. Điều này có thể giúp giải thích một phần cho hiện tượng tăng nhẹ ALT sau sinh. Ở phụ nữ mang thai, nồng độ cortisol đạt đỉnh vào cuối thai kỳ và lúc sinh. Tình trạng giảm đột ngột nồng độ corticoid sau sinh gây ra tác động tương tự như tình trạng ngưng điều trị corticoid và có thể đưa đến sự tái hoạt của HBV. Những hiểu biết về đáp ứng miễn dịch trong thời kỳ mang thai và sau sinh ở phụ nữ nhiễm HBV mạn nhìn chung vẫn còn hạn chế. Các nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt về các chức năng của tế bào miễn dịch trong thời kỳ mang thai với thời kỳ hậu sản, cũng như có sự khác biệt giữa các bà mẹ HBeAg dương tính so với các bà mẹ có HBeAg âm tính. Thai kỳ có tác động lên hệ miễn dịch của người phụ nữ, hiện vẫn chưa rõ là nguy cơ VGBP qua trung gian miễn dịch có cao hơn hay thấp hơn trong thời gian sau sinh hay không, so với trước khi mang thai và trong khi mang thai.⁶⁵

1.4.4. Viêm gan hoạt động, viêm gan bùng phát sau sinh

Phụ nữ nhiễm HBV mạn ở lứa tuổi sinh đẻ có nhiều khả năng đang hoặc sắp chuyển sang giai đoạn thải trừ miễn dịch với chuyển đổi huyết thanh HBeAg/anti-HBe hoặc xuất hiện các đột biến Precore/Basal Core Promoter. Do đó, diễn tiến VGHD có thể xảy ra bất kỳ thời điểm nào, trong thai kỳ hoặc trong thời gian hậu sản. Bên cạnh đó, hệ thống miễn dịch của bà mẹ thay đổi khi mang thai nhằm ngăn chặn sự đào thải của thai nhi và có hiện tượng phục hồi miễn dịch sau khi sinh. Sự tương tác giữa hệ thống miễn dịch và HBV có thể đưa đến tình trạng VGHD và VGBP trong thời gian mang thai cũng như trong thời kỳ hậu sản.⁵ Ở phần lớn phụ nữ, ALT giảm khi mang thai, nhưng sau khi sinh ghi nhận có sự gia tăng ALT đáng kể. Cụ thể, mức ALT tăng từ ba lần trở lên được quan sát thấy ở 45% phụ nữ trong vòng 6 tháng sau khi sinh con.⁶

Hiện nay chưa có sự thống nhất về định nghĩa VGBP, tuy nhiên, hầu hết các nhà nghiên cứu và bác sĩ lâm sàng đều đồng thuận chẩn đoán bùng phát viêm gan là phải bao gồm sự gia tăng nồng độ ALT.^{66,67}

Theo APASL 2015, chẩn đoán VGBP khi ALT > 5 ULN và > 2 lần giá trị ALT nền (mức ALT trước đó của bệnh nhân).⁶⁸ AASLD 2018 thì định nghĩa VGBP khi ALT $\geq$ 3 lần giá trị nền và > 100 U/L.⁷ Theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam (BYTVN) 2019, mức ALT tăng trong đợt bùng phát VGVR B mạn là > 5 ULN hoặc ALT > 3 lần mức tăng ban đầu.⁶⁹ Trong thực hành lâm sàng, bệnh nhân nhiễm HBV mạn nếu có ALT > 2 ULN được chẩn đoán theo dõi tình trạng VGHD, nếu có ALT > 5 ULN thì cần theo dõi VGBP. Bác sĩ lâm sàng sẽ kết hợp thêm kết quả xét nghiệm HBV DNA cao để có thể chẩn đoán xác định là VGVR B mạn hoạt động (nếu ALT > 2 ULN) hay đợt bùng phát VGVR B mạn (ALT > 5 ULN). **Viêm gan hoạt động** và **Viêm gan bùng phát** được định nghĩa theo mức tăng ALT như sau để áp dụng trong nghiên cứu:

- Viêm gan hoạt động khi ALT > 2 ULN.
- Viêm gan bùng phát khi ALT > 5 ULN.

Tỉ lệ xuất hiện VGHD, VGBP trong thời kỳ hậu sản cao hơn đáng kể so với trong thời kỳ mang thai ở cả hai nhóm phụ nữ mang thai nhiễm HBV có và không có dùng thuốc kháng vi rút. Đợt bùng phát viêm gan sau sinh đạt đỉnh điểm vào tuần thứ 6, và 96% sẽ xảy ra trong vòng 24 tuần sau khi sinh. Ngoài ra, có sự gia tăng nguy cơ VGBP trên thai phụ sau sinh sau khi ngừng điều trị dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con với TDF (45% ở nhóm ngưng TDF so với 30% không dùng TDF trước đó).^{70,71}

Ở những bệnh nhân không bị xơ hóa gan tiến triển hoặc đồng nhiễm vi rút viêm gan delta (HDV), hầu hết các trường hợp bùng phát bệnh gan đều không có triệu chứng hoặc có các triệu chứng nhẹ và tự giới hạn;⁸ chỉ một số ít trường hợp tiến triển đến vàng da hoặc suy gan mất bù. Tuy nhiên, sự tái hoạt động hoặc bùng phát vi rút không được nhận biết có thể dẫn đến tử vong mẹ.⁷² Việc theo dõi mức ALT được đề xuất trong 6 tháng đầu sau khi sinh hoặc 6 tháng sau khi ngừng dùng thuốc kháng vi rút mà trước đó được chỉ định để phòng ngừa lây truyền HBV dọc từ mẹ sang con nhằm giúp phát hiện VGHD, VGBP, nhất là trong các trường hợp không có biểu hiện lâm sàng.⁷

Đặc biệt cần lưu ý, nhiều biến chứng sản khoa có thể có các biểu hiện lâm sàng giống đợt bùng phát viêm gan, ví dụ như hội chứng ồm nghén nặng (Hyperemesis Gravidarum - HG), tiền sản giật, hội chứng thiếu máu tán huyết, tăng men gan và giảm tiểu cầu ở thai phụ (Hemolysis Elevated Liver enzyme and Low Platelet - HELLP), cũng như gan nhiễm mỡ cấp tính khi mang thai (Acute fatty liver of pregnancy – AFLP). Những biến chứng liên quan đến thai kỳ, cũng như các rối loạn gan khác như nhiễm vi rút viêm gan E (HEV), tổn thương gan do thuốc ... cũng nên được đưa vào chẩn đoán phân biệt.⁷³

1.5. Các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

Những phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn có nguy cơ xảy ra viêm gan hoạt động sau sinh có thể được chia thành ba nhóm quần thể:¹¹

- (1) Bệnh nhân mắc VGVR B mạn hoạt động đang điều trị bằng thuốc kháng vi rút trong thời kỳ mang thai và tiếp tục điều trị sau khi sinh
- (2) Bệnh nhân đang trong giai đoạn dung nạp miễn dịch được điều trị bằng liệu pháp kháng vi rút trước khi sinh để ngăn ngừa lây truyền dọc và do đó ngừng điều trị ngay sau khi sinh
- (3) Bệnh nhân không được điều trị bằng thuốc kháng vi rút, cả trong thời kỳ mang thai và sau sinh

Trong đó, đợt bùng phát ALT khi điều trị đã được báo cáo trong nhiều thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III. Ngoài ra, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) gần đây về phòng ngừa lây truyền từ mẹ sang con (MTCT) sử dụng TDF đã báo cáo về mô hình và mức độ nghiêm trọng của các đợt bùng phát ALT sau sinh ở những bà mẹ dung nạp miễn dịch được điều trị trong giai đoạn trước sinh nhưng ngưng TDF sau sinh.⁷¹

Các nghiên cứu báo cáo về yếu tố nguy cơ VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn trước năm 2014 đều nhỏ và mang tính hồi cứu. Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên 38 phụ nữ mang thai cho thấy tỷ lệ cao các đợt bùng phát trầm trọng sau sinh của bệnh gan (45%) nhưng không có yếu tố rõ ràng để dự đoán điều

này.⁶ Các nghiên cứu tiền cứu quy mô lớn được thực hiện sau đó đã theo dõi phụ nữ trong thời kì mang thai và sau sinh về những thay đổi trong HBV DNA và tình trạng viêm gan, từ đó thiết lập được các yếu tố nguy cơ diễn tiến VGHD sau sinh ở phụ nữ có thai nhiễm HBV mạn có thể có ý nghĩa như: tuổi, số lần mang thai, đại tháo đường thai kỳ, HBeAg và HBV DNA sẽ được trình bày dưới đây.

1.5.1. Tuổi của mẹ

Một vài nghiên cứu cho thấy độ tuổi của mẹ khi mang thai có mối liên quan với VGHD sau sinh. Cụ thể, một nghiên cứu vào năm 2014 tại Úc sau khi phân tích đơn biến cho thấy tuổi có mối liên quan với VGHD sau sinh (RR= 0,87 (KTC 95%: 0,79 - 0,96); p= 0,007). Tuy nhiên sau khi phân tích đa biến, mối liên quan này không còn nữa (RR= 0,92 (KTC 95%: 0,83 - 1,03); p= 0,135).⁶⁴ Một vài nghiên cứu khác tại Mỹ, Trung Quốc cũng cho thấy kết quả âm tính khi xét mối liên quan giữa tuổi và VGHD sau sinh.^{9,74} Tuy nhiên, một nghiên cứu công bố năm 2017 tại Pennsylvania đã báo cáo tuổi mẹ lớn hơn liên quan đến số chênh VGBP sau sinh thấp hơn và thai phụ có tuổi cao hơn 1 năm thì số chênh bị VGBP thấp còn 0,9 lần (thấp hơn 1%) (OR = 0,9; KTC 95%: 0,85 - 0,97).⁸

Như vậy, kết quả các nghiên cứu không đồng nhất về việc liệu rằng có mối liên quan giữa tuổi và VGHD sau sinh. Đây là một yếu tố đáng lưu tâm trong chăm sóc sức khỏe thai phụ sau sinh. Nếu có thể xác định được mối liên quan giữa tuổi và VGHD sau sinh thì sẽ đóng góp thông tin ý nghĩa cho các bác sĩ lâm sàng khi theo dõi cho sản phụ.

1.5.2. Số lần sinh con

Qua nghiên cứu tại Úc năm 2014, kết quả cho thấy số lần sinh con có liên quan tới VGHD sau sinh. Cụ thể, VGHD sau sinh có khuynh hướng giảm đi 45% khi tăng 1 lần sinh con nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê, tỉ số tỉ suất mới mắc hiệu chỉnh là 0,55 (KTC 95%= 0,00-0,90; p = 0,021).⁶⁴ Nghiên cứu của Chang tại Mỹ công bố năm 2016 thì lại không tìm thấy mối liên quan giữa số lần sinh con và VGHD sau sinh.⁷⁴ Tương tự với nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2017, các nhà nghiên cứu cũng không tìm thấy mối liên quan giữa VGBP với số lần sinh con.⁹

Tương tự yếu tố tuổi, mối liên quan giữa số lần sinh con với VGHD sau sinh được báo cáo kết quả khác nhau qua các nghiên cứu. Nếu có thể xác định số lần sinh con là yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh thì sẽ có ý nghĩa quan trọng cho các bác sĩ lâm sàng khi theo dõi sau sinh cho những người mẹ nhiễm HBV mạn.

1.5.3. Đái tháo đường thai kỳ

Đái tháo đường thai kỳ được định nghĩa là tình trạng không dung nạp glucose khởi phát hoặc được nhận biết lần đầu trong thai kỳ. Lu Li và cộng sự năm 2020 ghi nhận đái tháo đường thai kỳ là một yếu tố liên quan (cùng với yếu tố HBeAg dương tính) của viêm gan sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV, với OR = 0,319 (KTC 95%: 0,138 - 0,741) khi so sánh nhóm phụ nữ không tăng ALT sau sinh với nhóm có tăng ALT sau sinh.⁷⁵ Tuy nhiên, chưa ghi nhận thêm nghiên cứu khác báo cáo về đái tháo đường có phải là yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh hay không.

1.5.4. HBeAg

Qua nhiều nghiên cứu trên phụ nữ mang thai nhiễm HBV, HBeAg được tìm thấy là có ý nghĩa quan trọng với VGHD sau sinh. Sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg là dấu mốc quan trọng trong diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn tính. Một nghiên cứu tiến cứu trên 40 phụ nữ mang thai đã báo cáo tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBe cao hơn mong đợi (12%) trong giai đoạn đầu sau sinh.⁷⁶

Khoảng 25% phụ nữ HBsAg (+) có thể tiến triển các đợt bùng phát ALT sau sinh, phổ biến hơn ở những phụ nữ có HBeAg (+).^{66,75} Một nghiên cứu tại Úc năm 2014 cho thấy HBeAg (+) có liên quan đến VGHD sau sinh qua phân tích đơn biến nhưng không còn đủ ý nghĩa thống kê qua phân tích đa biến, tỉ số tỉ suất mới mắc hiệu chỉnh là 2,56 (KTC 95%=1,00-6,58; p=0,051).⁶⁴ Trong một nghiên cứu tại Bắc Mỹ năm 2018, HBeAg (+) được xem là tăng nguy cơ gây VGHD sau sinh ngay cả khi đang được điều trị với thuốc kháng vi rút.¹⁰ Năm 2018, một nghiên cứu tại Pennsylvania cho thấy những thai phụ có HBeAg (+) thì nguy cơ mắc VGBP cao gấp 2,55 lần so với những thai phụ có HBeAg âm tính (KTC 95%: 1,04 - 6,20).⁸ Tuy nhiên, theo chiều hướng ngược lại, một vài nghiên cứu khác như tại Mỹ năm 2016,⁷⁴ Trung Quốc năm 2017 lại không tìm thấy mối liên quan.⁹

HBeAg là một dấu ấn vi rút quan trọng trong chẩn đoán và điều trị viêm gan B. HBeAg dương tính thường liên quan đến tải lượng HBV DNA cao hơn, do đó có thể làm tăng nguy cơ bùng phát viêm gan B sau đó. Mặc dù có một vài nghiên cứu chưa tìm thấy HBeAg có liên quan đến VGHD, VGBP sau sinh, hầu hết các nghiên cứu báo cáo HBeAg được xem là yếu tố nguy cơ của tình trạng viêm gan sau sinh này.

1.5.5. Tải lượng HBV DNA

Một vài nghiên cứu cho thấy rằng tải lượng HBV DNA không có mối liên quan với VGHD sau sinh.^{64,74} Tuy nhiên, có nhiều nghiên cứu báo cáo tải lượng HBV DNA khi mang thai có liên quan với VGHD ở người mẹ sau sinh. Cụ thể, trong nghiên cứu của Jingfeng Liu 2018 tại Trung Quốc, tải lượng HBV DNA trong thai kỳ được ghi nhận là yếu tố nguy cơ của VGHD ở sản phụ sau sinh. Tải lượng HBV DNA lúc sinh cũng là yếu tố liên quan VGHD sau sinh khi phân tích đơn biến nhưng lại không có mối liên quan khi phân tích đa biến. Đây là nghiên cứu kéo dài 5 năm trên 1097 phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn ở Trung Quốc đã được thực hiện nhằm xác định các yếu tố độc lập giúp tiên đoán VGHD ngay sau sinh. Sau khi tiến hành phân tích đơn biến là tuổi, số lần sinh, phương thức sinh, điều trị thuốc kháng vi-rút, ALT nền (tam cá nguyệt thứ nhất), tải lượng HBV DNA nền, HBsAg nền, HBeAg nền, ALT khi sinh, tải lượng HBV DNA khi sinh, HBsAg khi sinh và HBeAg khi sinh, kết quả cho thấy HBV DNA nền (vào tam cá nguyệt thứ nhất) ($p = 0,005$) và HBV DNA lúc sinh ($p = 0,033$) đều có tác động tích cực liên quan đến sự xuất hiện/mức độ nặng của VGHD sau sinh. Tiếp tục đưa vào mô hình phân tích đa biến, nghiên cứu xác định rằng chỉ có tải lượng HBV DNA nền là yếu tố độc lập duy nhất giúp dự đoán khả năng xuất hiện VGHD trong giai đoạn đầu sau sinh ($p = 0,045$; KTC 95% = 1,012-3,049). Theo đó, ở mức tải lượng vi rút là 8, 7, 6, 5, 4, 3 và 2 log₁₀ IU/mL, tỉ lệ dự đoán lần lượt là 30,6% (25,18 - 36,03), 28,3% (22,84 - 37,76), 16,67% (8,82 - 24,52), 16,13% (2,42 - 29,84), 27,28% (8,87 - 25,7) và 11,6% (7,92 - 15,29).⁹

Trong một nghiên cứu tiền cứu ở phụ nữ mang thai có HBeAg âm tính vào tuần thứ 28 - 32 của thai kỳ, được theo dõi chặt chẽ tới sau khi sinh tại Hy Lạp, cho

thấy tỷ lệ xuất hiện VGHD sau sinh là 29,6% (8/27) và tất cả đều xảy ra trong vòng 3 tháng đầu sau sinh. Nghiên cứu cũng ghi nhận không có trường hợp phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tính nào có HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện trong giai đoạn trước khi sinh tái hoạt viêm gan sau sinh. Mặt khác, phần lớn trường hợp tái hoạt HBV (5/8 phụ nữ, 62,5%) có tải lượng HBV DNA trước sinh trên 10.000 IU/mL và 3 trường hợp còn lại cũng tái hoạt vì rút có tải lượng HBV DNA huyết thanh là 8620, 2550 và 1850 IU/mL. Trong phân tích đa biến, sau khi điều chỉnh số lượng tế bào lympho và bạch cầu trung tính, tải lượng HBV DNA huyết thanh trước sinh trên 10.000 IU/mL được chứng minh là yếu tố độc lập dự đoán tái hoạt HBV sau sinh (OR = 57,02, p = 0,033).⁷⁷

Wei Yi và cs đã tiến hành một nghiên cứu tại Bắc Kinh, Trung Quốc (2008-2015), với nhóm thai phụ có nhiễm HBV mạn là 3367 người. Kết quả cho thấy tải lượng HBV DNA lúc sinh $\geq 5 \log_{10}$ IU/mL là yếu tố dự báo của tình trạng VGHP sau sinh.¹¹

Nhìn chung, kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy HBV DNA trong thai kỳ có liên quan đến VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn. Tải lượng HBV DNA cao được xem là yếu tố nguy cơ của tình trạng VGHD sau sinh này.

1.5.6. Các yếu tố khác

Đề cập đến tác dụng của liệu pháp kháng HBV dự phòng đối với VGHD sau sinh, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng những phụ nữ dùng liệu pháp kháng HBV trong thai kỳ ở tam cá nguyệt thứ ba có tỷ lệ VGHD sau sinh cao hơn đáng kể so với những phụ nữ không dùng liệu pháp kháng HBV dự phòng.^{71,78} Nghiên cứu khác cho thấy liệu pháp kháng HBV không thể làm giảm tỷ lệ VGHD sau sinh.⁷⁹ Một nghiên cứu tiến cứu trên 614 thai phụ nhiễm HBV đã báo cáo nguy cơ VGHD sau sinh ở nhóm điều trị kháng HBV dự phòng thấp hơn đáng kể so với nhóm không điều trị kháng HBV ở phụ nữ mang thai có tải lượng vi rút cao, đặc biệt ở những phụ nữ VGHP với ALT > 5 ULN (> 200 U/L). Điều này cũng gián tiếp phản ánh rằng một phần nguyên nhân VGHD sau sinh có liên quan đến HBV. Vì vậy, các nhà nghiên cứu suy đoán rằng những phụ nữ sau sinh này có thể được hưởng lợi từ liệu pháp

kháng HBV sau sinh nhưng cần được kiểm tra trong thời gian theo dõi lâu hơn.⁸⁰ Không có dữ liệu rõ ràng về thời gian dùng điều trị dự phòng kháng HBV để giảm tỷ lệ bùng phát vi rút sau sinh.^{66,81} Nghiên cứu 3367 thai phụ nhiễm HBV mạn tại Trung Quốc được trình bày ở trên cũng cho thấy nồng độ ALT lúc sinh là yếu tố độc lập dự đoán cho cả VGHD sau sinh ($p < 0,001$) và VGBP sau sinh ($p = 0,002$).¹¹

Tóm lại, các yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn vẫn chưa thống nhất qua các nghiên cứu, nhưng các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nguy cơ này tăng lên khi người mẹ có HBeAg (+) và/hoặc có tải lượng HBV DNA cao.

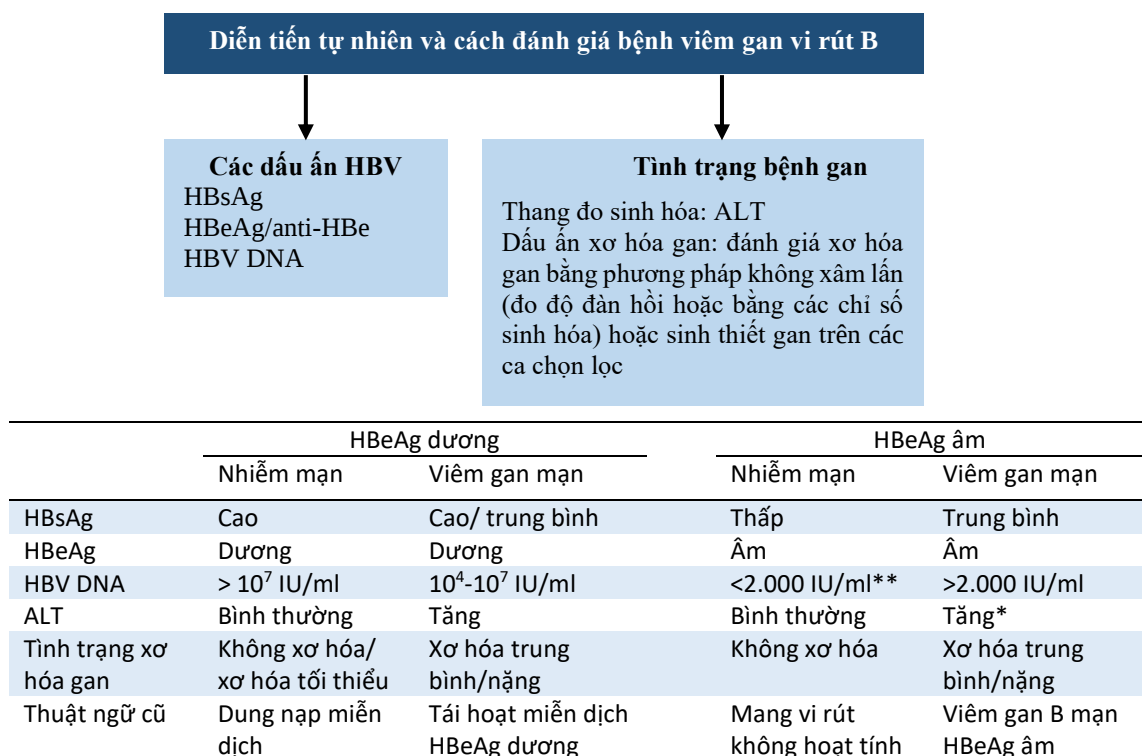
1.6. Điều trị viêm gan vi rút B mạn ở phụ nữ mang thai và điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con

Các thuốc kháng vi rút nucleos(t)ide analogues (NAs) được đánh giá an toàn đối với phụ nữ có thai bao gồm LAM, Telbivudine và TDF. LAM có hàng rào kháng thuốc thấp, tác dụng làm giảm tải lượng HBV DNA chậm hơn so với TDF. Mặt khác, chưa có dữ liệu đầy đủ chứng minh độ an toàn của LAM khi cho con bú sữa mẹ.⁸² TDF được ưu tiên chọn lựa do có hàng rào kháng thuốc cao, hiệu quả và an toàn, có thể sử dụng cho bà mẹ cho con bú.^{83,84}

Tenofovir alafenamide (TAF) là loại thuốc mới, đã được nghiên cứu trên phụ nữ mang thai, cho thấy hiệu quả và an toàn tương đương với TDF.⁸⁵ TAF có ưu điểm so với TDF là không ảnh hưởng đến thận và xương.⁸⁶ Bên cạnh đó, TAF còn tỏ ra ưu việt hơn TDF về khía cạnh cho con bú do không phát hiện nồng độ TAF trong sữa mẹ.^{87,88} TAF có triển vọng sẽ được đưa vào hướng dẫn chọn lựa điều trị cho thai phụ trong tương lai. Trong thời gian chờ cập nhật các hướng dẫn điều trị mới, TDF vẫn là thuốc hàng đầu ưu tiên chọn lựa sử dụng cho phụ nữ mang thai. TDF được bài tiết rất ít qua sữa mẹ và độ sinh khả dụng thấp ở trẻ sơ sinh. Sữa mẹ mang đến rất nhiều lợi ích cho cả đứa trẻ và bà mẹ. Kết quả các nghiên cứu cho thấy nếu đã thực hiện liệu pháp miễn dịch dự phòng đầy đủ thì bú mẹ không góp phần vào việc lây truyền HBV từ mẹ sang con. Do đó, không có chống chỉ định cho con bú trong khi mẹ uống TDF.^{82,89-91}

1.6.1. Điều trị viêm gan vi rút B mạn ở phụ nữ mang thai

Chỉ định điều trị VGVR B mạn ở phụ nữ mang thai cũng tương tự như ở người lớn bị VGVR B mạn (Bảng 1.2). Các tiêu chuẩn được xem xét cho điều trị là tình trạng viêm hoại tử gan (mức độ tăng của ALT), độ xơ hóa gan, tải lượng vi rút, HBeAg, tiền sử gia đình HCC/xơ gan và các biểu hiện ngoài gan (Hình 1.6). Cần thận trọng đánh giá trước khi quyết định điều trị cho phụ nữ mang thai. Nên xem xét lựa chọn thuốc kháng vi rút có hoạt tính mạnh, hàng rào kháng thuốc cao và ít độc tính. Các hướng dẫn trên thế giới và tại Việt Nam đều khuyến cáo TDF là ưu tiên chọn lựa cho phụ nữ mang thai. Nội dung về điều trị chủ yếu nói về điều trị VGVR B mạn cho phụ nữ có kế hoạch mang thai hoặc đang mang thai, chưa trình bày chi tiết về cách xử trí VGHD, VGBP sau sinh. Các hướng dẫn có đề cập việc theo dõi cho sản phụ trong thời gian hậu sản để phát hiện VGBP.^{3,7,68,69,92}



*: Kéo dài hay từng đợt

** : Tải lượng HBV DNA có thể khoảng 2.000 – 20.000 IU/mL ở một số bệnh nhân không có biểu hiện viêm gan mạn

Hình 1.6. Diễn tiến tiến tự nhiên và cách đánh giá bệnh viêm gan vi rút B mạn dựa trên HBV và dấu ấn bệnh gan

Nguồn: EASL 2017⁹²

Bảng 1.2. Hướng dẫn điều trị viêm gan vi rút B mạn ở phụ nữ mang thai trên thế giới và tại Việt Nam

Tổ chức /Hiệp hội	Chỉ định điều trị	Lựa chọn thuốc kháng vi rút
Tổ chức Y tế thế giới 2020³	Xơ gan: điều trị. Chưa xơ gan: điều trị khi thỏa 2 tiêu chuẩn: 1. ALT bất thường kéo dài 2. HBV DNA >20.000 IU/mL	Dùng TDF
Hiệp hội gan mật Hoa Kỳ AASLD 2018*⁷	Điều trị khi thỏa 2 tiêu chuẩn: 1. ALT >2 ULN (50 U/L) hoặc có xơ hóa gan tiến triển 2. HBV DNA >20.000 IU/mL (HBeAg dương) hoặc HBV DNA >20.000 IU/mL (HBeAg âm)	Chưa dùng NAs: dùng TDF. Đang dùng LAM/ Telbivudine: tiếp tục LAM/ Telbivudine nếu HBV DNA âm, đổi sang TDF nếu HBV DNA dương. Đang dùng các NA khác: đổi sang TDF.
Hiệp hội gan mật Châu Âu EASL 2017*⁹²	Điều trị khi thỏa một trong các trường hợp: 1. HBV DNA > 2.000 IU/mL, ALT > 40 U/L và/hoặc viêm hoại tử gan hay xơ hóa gan mức độ trung bình (bất kể HBeAg) 2. Xơ gan còn bù hay mất bù (HBV DNA dương, bất kể ALT) 3. HBV DNA > 20.000 IU/mL và ALT >2 ULN (80 U/L) (bất kể độ xơ hóa gan) 4. HBeAg dương, ALT bình thường kéo dài, HBV DNA cao: có thể điều trị.	Chưa dùng NAs: dùng TDF. Đang dùng Entecavir hay NAs khác: đổi sang TDF.

	5. Tiền căn gia đình có HCC/xơ gan, có các biểu hiện ngoài gan (bất kể HBeAg)	
Hiệp hội gan mật Châu Á - Thái Bình Dương APASL 2015 ⁶⁸	Xơ gan: điều trị. • Mất bù: điều trị khi HBV DNA có phát hiện • Còn bù: ALT bình thường & HBV DNA >2000 IU/mL hoặc ALT tăng & HBV DNA có phát hiện Không xơ gan: điều trị khi thỏa 2 tiêu chuẩn: 1. ALT bất thường kéo dài 2. HBV DNA >20.000 IU/mL	
Phác đồ BYTVN 2019* ⁶⁹	Xơ gan (mất bù hay còn bù) và HBV DNA trên ngưỡng (bất kể ALT và HBeAg): điều trị. Không xơ gan, điều trị khi thỏa 2 tiêu chuẩn: 1. ALT >2 ULN và/hoặc xơ hóa gan $\geq F2$ 2. HBV DNA ≥ 20.000 UI/mL (HBeAg dương) hoặc HBV DNA ≥ 2000 UI/mL (HBeAg âm) Xem xét điều trị khi có một trong các tiêu chuẩn: 1. > 30 tuổi, ALT bất thường kéo dài và HBV DNA >20.000 IU/mL (bất kể HBeAg) 2. Tiền sử gia đình HCC/xơ gan 3. Có các biểu hiện ngoài gan 4. Tái phát sau ngưng điều trị thuốc kháng HBV	Chưa dùng NAs: dùng TDF. Đang điều trị TDF: tiếp tục TDF. Đang điều trị với NAs khác: đổi sang TDF.

*: Chỉ định điều trị chung cho người lớn (AASLD 2018, EASL 2017, BYTVN 2019)

1.6.2. Điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con

Liệu pháp miễn dịch dự phòng với liều đầu vắc xin VGB và liều HBIG (Hepatitis B Immune Globulin) tiêm cho bé sơ sinh được sinh ra từ mẹ nhiễm HBV là một nội dung quan trọng trong các hướng dẫn của TCYTTG và của các hiệp hội gan mật trên thế giới. Vắc xin VGB và HBIG phải được tiêm sớm cho bé trong vòng 24 giờ sau sinh, càng sớm càng tốt. Và tiếp tục tiêm nhắc vắc xin VGB cho bé trong 3 lần sau đó.^{3,7,29,92}

Theo Hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) 2018 và Hội Gan mật Châu Á - Thái Bình Dương (APASL) 2022, thuốc kháng vi rút đường uống NAs nhằm dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con cần được chỉ định cho thai phụ nếu xét nghiệm HBV DNA >200.000 IU/mL. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) là một NAs được lựa chọn hàng đầu do hoạt lực mạnh, hàng rào kháng thuốc cao và ít độc lực. TDF có thể kết thúc ngay sau sinh hoặc kéo dài đến 12 tuần. AASLD 2018 thì khuyến cáo thời điểm khởi động TDF là từ 28 đến 32 tuần của thai kỳ. APASL 2022 thì hướng dẫn bắt đầu TDF khi tuổi thai từ 24 đến 28 tuần, đặc biệt nhấn mạnh nếu thai phụ đến khám khi tuổi thai đã sát 28 tuần thì phải cho thai phụ khởi động ngay TDF.^{7,29} Theo Hội Gan mật Châu Âu (EASL) 2017, TDF cũng được lựa chọn đầu tay trong điều trị dự phòng khi HBV DNA > 200.000 IU/mL hoặc HBsAg định lượng > 10⁴ IU/mL ở thời điểm từ tuần 24 đến tuần 28 của thai kỳ và tiếp tục cho đến khi sinh xong 12 tuần.⁹²

TCYTTG năm 2020 cũng đã ban hành hướng dẫn sử dụng thuốc kháng vi rút trong phòng ngừa lây nhiễm HBV từ mẹ sang con bên cạnh liệu pháp miễn dịch dự phòng. TDF cần được chỉ định cho các thai phụ có tải lượng HBV DNA >200.000 IU/mL khi tuổi thai 28 tuần và tiếp tục ít nhất đến khi sinh.³

Như vậy, các hướng dẫn của TCYTTG và các hiệp hội gan mật trên thế giới đều thống nhất cùng một ngưỡng HBV DNA là 200.000 IU/mL (hay 10⁶ copies/mL). Riêng EASL thì có thêm hướng dẫn dùng qHBsAg (định lượng HBsAg) >10⁴ IU/mL nếu không có HBV DNA. TCYTTG và APASL 2022 có đề xuất dựa vào kết quả HBeAg dương tính để chỉ định cho thai phụ uống TDF dự phòng lây truyền mẹ-con,

nếu không có sẵn xét nghiệm HBV DNA. Thời điểm bắt đầu TDF của các hướng dẫn đều vào khoảng đầu tam cá nguyệt thứ ba, riêng AASLD thì có thể trễ hơn, khi tuổi thai 32 tuần. Thời điểm ngưng thuốc là sau khi sinh 12 tuần hoặc sớm hơn, có thể khi mới sinh xong (Bảng 1.3).^{3,7,29,92}

Bảng 1.3. Một số hướng dẫn trên thế giới và Việt Nam về dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con bằng thuốc kháng vi rút

Hướng dẫn	Chỉ định	Tuổi thai khởi trị NAs	Thời điểm ngưng NAs
WHO 2020³	HBV DNA > 200.000 IU/mL	Khi tuổi thai 28 tuần	Ít nhất đến khi sinh
APASL 2022²⁹	HBV DNA > 200.000 IU/mL	Tuổi thai 24 - 28 tuần	Ngay sau sinh hoặc kéo dài đến 12 tuần sau sinh
EASL 2017⁹²	HBV DNA > 200.000 IU/mL qHBsAg > 10 ⁴ IU/mL	Tuổi thai 24 - 28 tuần	Đến 12 tuần sau sinh
AASLD 2018⁷	HBV DNA > 200.000 IU/mL	Tuổi thai 28 - 32 tuần	Ngay sau sinh hoặc kéo dài đến 12 tuần sau sinh
BYTVN 2019⁶⁹	HBV DNA > 200.000 IU/mL qHBsAg > 10 ⁴ IU/mL	Tuổi thai 24 - 28 tuần	4 - 12 tuần sau sinh

BYTVN hướng dẫn chỉ định TDF cho phụ nữ mang thai từ tuần 24 đến 28 của thai kỳ với mức HBV DNA tương tự như các khuyến cáo thế giới (>200.000 IU/mL hoặc >10⁶ copies/mL). Đặc biệt, hướng dẫn của BYTVN 2019 đã cập nhật thêm chỉ định TDF cho thai phụ khi HBsAg định lượng > 10⁴ IU/mL trong dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con, tương tự hướng dẫn của EASL. Việc cho phép áp dụng kết quả HBsAg định lượng để xét chỉ định TDF là một thuận lợi cho các cơ sở y tế khi không có sẵn xét nghiệm HBV DNA định lượng, hoặc khi tuổi thai đã sát 28 tuần mà kết

quả HBV DNA được trả chậm. Thời điểm bắt đầu uống TDF có thể muộn nhưng nên bắt đầu ít nhất 4 tuần trước sinh và liên tục đến 4-12 tuần sau sinh. Sau khi ngừng thuốc, cần theo dõi bà mẹ về lâm sàng, AST, ALT mỗi 4-12 tuần, tải lượng HBV DNA trong vòng 24 tuần sau sinh để phát hiện VGBP. Việc tiêm sớm HBIG cùng với vắc xin VGB cho bé sơ sinh (liều đầu trong vòng 24 giờ và tiêm nhắc 3 mũi sau đó theo chương trình tiêm chủng mở rộng) cũng được nhấn mạnh trong hướng dẫn này. Việc nuôi con bằng sữa mẹ cũng được nêu rõ là không có chống chỉ định.^{69,93}

1.7. Tình hình nghiên cứu về viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

1.7.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

Trên thế giới có những nghiên cứu về tình trạng VGHD, VGBP sau sinh ở những người mẹ nhiễm HBV mạn. Tuy nhiên, tỉ lệ VGHD, VGBP qua các nghiên cứu là không giống nhau.

Năm 2016, một nghiên cứu đa trung tâm được tiến hành nhằm hồi cứu số liệu trên 101 phụ nữ có thai nhiễm HBV mạn từ năm 1997 đến năm 2015 tại Mỹ. Những kết quả được phân tích bao gồm sự khởi phát, mức độ nghiêm trọng và sự thuyên giảm của bùng phát về HBV và ALT xảy ra trước khi điều trị thuốc kháng vi rút. Những phụ nữ bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi rút trong khi mang thai sẽ không được đưa vào phân tích về kết cục VGHD sau sinh. Các kết quả cho thấy rằng bùng phát vi rút được quan sát thấy ở 9% (8/90) phụ nữ trong thời kỳ mang thai và 4% (2/48) phụ nữ trong thời kỳ hậu sản. Bùng phát ALT (99 - 2522 U/L) được quan sát thấy ở 6% (7/112) phụ nữ khi mang thai và 10% (5/51) phụ nữ trong vòng 3 tháng đầu sau sinh.⁷⁴

Một nghiên cứu khác, tiến cứu đa trung tâm, được thực hiện từ năm 2010 đến năm 2015 tại Trung Quốc. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm mô tả những thay đổi tự nhiên của tình trạng viêm gan và những mối liên quan ảnh hưởng trên những phụ nữ có HBsAg dương tính ít nhất 6 tháng trong giai đoạn mang thai và thời kỳ hậu sản. Mỗi bệnh nhân được theo dõi đến 52 tuần sau sinh. Các thông số vi rút học và sinh hóa được đánh giá trong suốt quá trình theo dõi. Tổng cộng có 1097 bà mẹ đã hoàn

thành toàn bộ quá trình theo dõi bao gồm 451 người dùng telbivudine, 178 người dùng tenofovir và 468 người không điều trị bằng thuốc kháng vi rút. Trong số các bà mẹ, 11,94% có VGBP (flare in ALT) trong tam cá nguyệt đầu và tỉ lệ này giảm xuống 2,1% vào thời điểm sinh. Tuy nhiên, có tới 19,78% bà mẹ bị VGBP được quan sát thấy ở giai đoạn đầu sau sinh.⁹

Có thể thấy sự chênh lệch khá lớn giữa tỉ lệ bà mẹ bị VGBP ở giai đoạn sau sinh giữa hai nghiên cứu đã được nêu ra (10% và 19,78%).^{9,74} Sự khác nhau này có thể lý giải vì sự khác biệt trong cách định nghĩa VGBP giữa các nghiên cứu. Cụ thể trong nghiên cứu tại Mỹ năm 2016, mức ALT gấp từ 5 lần ULN trở lên hoặc gấp 3 lần trở lên so với mức cơ bản trước đó của bệnh nhân được xem là VGBP.⁷⁴ Trong khi đó, nghiên cứu báo cáo năm 2017 tại Trung Quốc lại chọn ngưỡng VGBP là mức ALT gấp từ 2 lần ULN trở lên.⁹

Một nghiên cứu hồi cứu số liệu khác được tiến hành tại Trung Quốc trong giai đoạn 2008 đến năm 2015 với cùng ngưỡng quy ước về VGBP là ALT 5 gấp lần ULN. Kết quả cho thấy, trong số 3367 thai phụ nhiễm HBV mạn tính được theo dõi 16 tuần trong thời kì hậu sản, có 3,5% thai phụ có bùng phát ALT (flare) và 1,72% thai phụ có đợt bùng phát viêm gan trầm trọng (exacerbation).¹¹ So với nghiên cứu tại Mỹ,⁷⁴ tỉ lệ này chỉ bằng một phần ba. Sự khác biệt này có thể giải thích bởi sự khác nhau về hệ thống chăm sóc y tế của mỗi quốc gia và sự khác nhau về độ tuổi, số lần mang thai, số lần sinh con của thai phụ tham gia nghiên cứu. Cụ thể, trong nghiên cứu được tiến hành tại Mỹ, thai phụ tham gia nghiên cứu có độ tuổi trung bình lớn hơn 30 tuổi, số lần mang thai và số lần sinh con có số trung vị lần lượt là 1 và 0.⁷⁴ Trong khi đó, trong nghiên cứu tại Trung Quốc, thai phụ có độ tuổi trung bình là 29,15; số lần mang thai và số lần sinh con có số trung bình lần lượt là 1,96 và 1,19.¹¹

Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu công bố kết quả vào năm 2019 tại Bắc Mỹ được thực hiện trong giai đoạn 2011-2016 với mục tiêu đánh giá những thay đổi về các dấu hiệu sinh hóa và dấu ấn huyết thanh vi rút của phụ nữ nhiễm HBV mạn trong thời gian mang thai và sau sinh. Với quy ước VGBP là khi giá trị ALT gấp từ 5 lần ULN trở lên, kết quả cho thấy trong số những thai phụ ban đầu không điều trị bằng

thuốc kháng vi rút, có 4,3% (4/92) sản phụ có bùng phát ALT trong giai đoạn sau sinh. Tỷ lệ này đối với những bà mẹ đang được điều trị bằng thuốc kháng vi rút là 5,6% (2/36). Đối với những bà mẹ bị gián đoạn khi điều trị thuốc kháng vi rút, con số bùng phát ALT là tới 17,2% (5/29).¹⁰ Có thể thấy rằng nếu so sánh dữ liệu về những thai phụ chưa được điều trị bằng thuốc kháng vi rút giữa nghiên cứu này và nghiên cứu tại Mỹ năm 2016, tỷ lệ bùng phát ALT của các bà mẹ trong thời kỳ hậu sản là không tương đồng, cụ thể là 4,3%,¹⁰ 10%⁷⁴ mặc dù cùng khu vực Bắc Mỹ.

Một nghiên cứu khác được xuất bản cùng năm 2019 với số liệu hồi cứu từ năm 2006 đến 2015 tại Đông Nam Pennsylvania thuộc nước Mỹ. Kết quả cho thấy qua 6 tháng theo dõi sau sinh, có 16% bà mẹ có bùng phát ALT sau sinh.⁸ Kết quả này có sự tương đồng với tỷ lệ 19,78% trong nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2017.⁹ Sự tương đồng này đến từ cách quy ước về mức độ ALT của VGBP. Trong nghiên cứu tại Đông Nam Pennsylvania, nhóm nghiên cứu đã chọn mốc VGBP là ALT gấp từ 2 lần ULN trở lên.⁸ Một số yếu tố khác có thể tạo ra sự chênh lệch về giá trị tỷ lệ giữa hai nghiên cứu có thể kể đến như sắc tộc và độ tuổi khác nhau giữa hai nghiên cứu.^{8,9} Ngoài ra, nghiên cứu tại Đông Nam Pennsylvania còn cho thấy có 5% thai phụ có mức độ ALT gấp 5 lần trở lên trong thời kỳ hậu sản.⁸ Con số này được xem là khác biệt so với những nghiên cứu trước như 10%,⁷⁴ 3,5%¹¹ và 4,3%.¹⁰

Một nghiên cứu hồi cứu tiến hành tại Bắc Kinh, Trung Quốc, từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2017, theo dõi 317 bà mẹ sau sinh, ghi nhận 9,8% và 2,5% trường hợp có ALT tăng ≥ 2 lần ULN vào thời điểm sau sinh một tháng và 3 tháng. Phân tích hồi qui đa biến, tác giả kết luận HBeAg (+) và đại tháo đường thai kỳ là những yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh.⁷⁵

Qua kết quả các nghiên cứu được trình bày trên đây, có thể thấy tỷ lệ VGBP có sự khác biệt nhau giữa các nghiên cứu tùy thuộc vào cách quy ước ngưỡng ALT trong VGBP (ALT từ 2 lần hoặc từ 5 lần trở lên so với ULN). Tuy nhiên, ngay cả trong cùng một mức quy ước về ngưỡng ALT, tỷ lệ bùng phát viêm gan cũng thay đổi và rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Điều này có thể thấy rõ trong các kết quả nghiên

cứ áp dụng mức tăng ALT từ 5 lần ULN. Trong khi đó ở cách dùng mức tăng ALT từ 2 lần trở lên, cũng có thể thấy có sự khác biệt, tuy nhiên mức độ dao động là thấp.^{8,9}

1.7.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về viêm gan B ở thai phụ chủ yếu là nghiên cứu cắt ngang, mô tả tình trạng viêm gan xảy ra trong thời kỳ mang thai, khi thai phụ đến khám thai định kỳ tại bệnh viện, không có theo dõi sau sinh. Nghiên cứu tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định năm 2013 cho thấy trong những thai phụ đến khám thai có xét nghiệm HBsAg (+), tỉ lệ có ALT tăng ≥ 2 lần ULN là 48,7% (với ULN của ALT áp dụng cho nữ giới trong thời gian nghiên cứu là 19 U/L).¹² Một nghiên cứu tại Bệnh viện Quân Y 103 báo cáo vào năm 2021, trong nhóm phụ nữ mang thai có HBsAg (+), có 25,8% thai phụ ALT tăng 2 – 5 lần ULN và 10,1% thai phụ tăng ALT tăng > 5 lần ULN (với ngưỡng ALT bình thường áp dụng trong nghiên cứu là ≤ 22 U/L).¹³ Liên quan đến VGBP sau sinh, có một nghiên cứu hồi cứu thực hiện tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới (BVBND) từ năm 2015 đến 2017. Nhóm thai phụ trong nghiên cứu này được dùng TDF dự phòng lây HBV mẹ - con từ đầu tam cá nguyệt thứ ba đến khi sinh xong một tháng thì ngừng thuốc. Vào thời điểm tái khám sau sinh 2 tháng, nghiên cứu ghi nhận hiện tượng bùng phát viêm gan (ALT > 5 lần ULN, ngưỡng ULN của ALT áp dụng trong NC là 40 U/L) ở nhóm có điều trị và không điều trị TDF lần lượt là 15,9% (70/439) và 4,3% (7/164).¹⁴ Hiện nay, ngưỡng ULN của ALT ở nữ được áp dụng theo hướng dẫn của BYTVN 2019 là 25 U/L.⁶⁹ Chưa có nghiên cứu nào khác tại Việt Nam được tiến hành để theo dõi diễn tiến VGHD sau sinh (ALT > 2 lần ULN) trong thời gian dài hơn ở các bà mẹ nhiễm HBV mạn. Như vậy, hiện vẫn còn khoảng trống về dữ liệu về VGVR B mạn của thai phụ cần được nghiên cứu nhằm góp phần cải thiện vấn đề chăm sóc sức khỏe sau sinh cho các thai phụ nhiễm HBV mạn.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đoàn hệ hồi cứu và tiến cứu

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- **Dân số đích:** Phụ nữ mang thai có nhiễm HBV mạn
- **Dân số nghiên cứu:** Phụ nữ mang thai có nhiễm HBV mạn đến khám và theo dõi tại BVBNĐ trong thời gian nghiên cứu.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Đơn vị khám chuyên khoa gan, BVBNĐ, từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022.

Hồi cứu: từ tháng 11/2019 đến tháng 8/2022

Tiến cứu: từ tháng 9/2022 đến tháng 11/2022

2.4. Cỡ mẫu

Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm dịch tễ và dấu ấn vi-rút của toàn bộ các ca đủ tiêu chuẩn thu tuyển trong thời gian nghiên cứu.

Mục tiêu 2: Sử dụng công thức tính cỡ mẫu để ước lượng tỉ suất mới mắc với độ chính xác tương đối (S.K.Lwanga 1991, trang 17): ⁹⁴

$$n \geq \left(\frac{Z_{1-\alpha/2}}{\varepsilon} \right)^2$$

Trong đó:

α : sai lầm loại 1 với giá trị là 0,05

ε : độ chính xác tương đối của tỉ suất mới mắc với giá trị là 0,15

n: cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu xác định tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

Cỡ mẫu cần thiết cho mục tiêu 2 là **171** bệnh nhân

Mục tiêu 3: Sử dụng công thức cho nghiên cứu đoàn hệ ước tính nguy cơ tương đối:⁹⁴

$$p_2 = p_1 \times RR$$

$$p = \frac{p_1 + rp_2}{1+r}$$

$$n_{\text{Phơi nhiễm}} \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(r+1)p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{r(p_2 - p_1)^2}$$

$$n_{\text{Không phơi nhiễm}} = n_{\text{Phơi nhiễm}} \times r$$

$$N_{\text{Tổng}} \geq n_{\text{Phơi nhiễm}} + n_{\text{Không phơi nhiễm}}$$

N: cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu đoàn hệ xác định tỉ suất mới mắc VGHD sau sinh và tìm yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

p: tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

p₁ và p₂: tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn trong nhóm HBeAg (-) và trong nhóm HBeAg (+)

n_{Phơi nhiễm}: cỡ mẫu cần thiết cho nhóm phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn HBeAg (+)

n_{Không phơi nhiễm}: cỡ mẫu cần thiết cho nhóm phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn HBeAg (-)

Giles và cộng sự (2015)⁶⁴ báo cáo tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh (ALT > 2 ULN) ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn là p = 0,25. Nguy cơ tương đối của nhóm thai phụ có HBeAg (+) so với nhóm thai phụ có HBeAg (-) là RR= 2,56. Tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn ở nhóm HBeAg (-) p₁ ước đoán là 0,07.

$$r = n_{\text{không phơi nhiễm}} [\text{HBeAg (-)}] / n_{\text{phơi nhiễm}} [\text{HBeAg (+)}] = 1$$

Với xác suất sai lầm loại I $\alpha = 0,05$ và xác suất sai lầm loại II $\beta = 0,2$, cỡ mẫu cần thiết cho mục tiêu 3 ở mỗi nhóm là 145 bệnh nhân.

Cỡ mẫu cần thiết cho mục tiêu 3 là $N = 290$ bệnh nhân.

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cho 3 mục tiêu là **290** bệnh nhân.

Trong số các thai phụ nhiễm HBV mạn sẽ được thu tuyển, dự đoán có khoảng 10% thai phụ có ALT tăng hơn 2 lần ULN vào thời điểm thu tuyển. Khi phân tích tìm *tỉ suất mới mắc (incidence rate)* của *VGHD sau sinh* sẽ cần loại ra các ca này. Ngoài ra, dự đoán có khoảng 20% mất mẫu trong quá trình theo dõi. Do đó, số bệnh nhân nghiên cứu dự kiến thu tuyển là **380 bệnh nhân**.

2.5. Tiêu chuẩn chọn mẫu

❖ *Tiêu chuẩn nhận vào:*

- Phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn (HBsAg (+) ≥ 6 tháng, nếu HBsAg (+) < 6 tháng thì cần thêm xét nghiệm IgM anti-HBc âm tính).
- Không đang dùng thuốc kháng vi rút viêm gan B
- Tuổi thai 25 ± 2 tuần
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

❖ *Tiêu chuẩn loại ra:*

- Đồng nhiễm HCV, HIV
- Phụ nữ mang thai có tiền sử bệnh tâm thần.

Thông tin HBsAg (+) ≥ 6 tháng hay < 6 tháng dựa vào tiền sử bệnh và xét nghiệm sẵn có của thai phụ. Nghiên cứu có hỏi trực tiếp các thai phụ thông tin về bản thân và tiền sử bệnh nên cần loại ra các trường hợp có tiền sử bệnh tâm thần để tránh việc thu thập thông tin không chính xác.

2.6. Biến số và định nghĩa các biến số trong nghiên cứu

Bảng 2.1. Biến số và định nghĩa các biến số trong nghiên cứu

Tên biến số	Loại biến	Giá trị	Định nghĩa
Tuổi của mẹ	Liên tục	Định lượng Chia 2 nhóm: - < 30 tuổi - ≥ 30 tuổi	Số tuổi = năm được thu tuyển vào nghiên cứu - năm sinh
Trình độ học vấn	Đa giá	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.....	
Nghề nghiệp	Đa giá	1. Nội trợ 2. Làm nông 3. Công nhân 4. Văn phòng 5. Buôn bán, dịch vụ kinh doanh 6. Khác.....	
Nơi cư trú	Nhị giá	- TPHCM - Tỉnh, thành khác	
Tuổi thai (tuần)	Liên tục	Định lượng	Tính theo kinh chót hoặc theo kết quả siêu âm 3 tháng đầu thai kỳ

Tên biến số	Loại biến	Giá trị	Định nghĩa
Con so/con rạ	Nhị giá	- Con so - Con rạ	Con so: chưa sinh con lần nào trước đây Con rạ: trước đây đã từng sinh con ít nhất một lần
Tiền căn điều trị thuốc kháng vi-rút viêm gan B	Nhị giá	- Có - Không	- Có: có tiền căn dùng thuốc kháng HBV trước khi mang thai lần này.
BMI trước mang thai	Liên tục	Định lượng Chia nhóm [#] <18,5 18,5-<23 23-<25 25-<30 ≥30	BMI= cân nặng trước mang thai / (chiều cao) ²
qHBsAg	Liên tục	Định lượng Chia nhóm ⁹² - ≤ 10 ⁴ IU/mL - > 10 ⁴ IU/mL	
HBeAg	Nhị giá	- Dương tính - Âm tính	
HBV DNA	Liên tục	Định lượng Chia nhóm ≤10 ⁶ copies/mL (hoặc ≤200.000 IU/mL) >10 ⁶ copies/mL (hoặc >200.000 IU/mL)	copies/mL IU/mL (1 IU = 5,82 copies)
AST và ALT	Liên tục	Định lượng	U/L (ULN ở nữ là 25 U/L)

Tên biến số	Loại biến	Giá trị	Định nghĩa
Bilirubin TP	Liên tục	Định lượng	micromol/L - Bình thường: $\leq 17 \mu\text{mol/L}$ - Tăng: $> 17 \mu\text{mol/L}$
Albumin	Liên tục	Định lượng	g/L - Bình thường: $\geq 35 \text{ g/L}$ - Giảm: $< 35 \text{ g/L}$
INR	Liên tục	Định lượng	- INR bình thường = 0,8 - 1,2 - INR kéo dài: $> 1,2$
Chỉ định TDF	Nhị giá	- Có - Không	- Có: Thai phụ có chỉ định uống TDF điều trị dự phòng lây HBV từ mẹ sang con và/hoặc điều trị VGVR B mạn cho mẹ
Viêm gan hoạt động*	Nhị giá	- Có - Không	- Có: ALT $> 50 \text{ U/L}$ ($>2 \text{ ULN}$)
Viêm gan bùng phát*	Nhị giá	- Có - Không	- Có: ALT $> 125 \text{ U/L}$ ($>5 \text{ ULN}$)

[#]: Dựa vào thang phân loại dinh dưỡng của Hiệp hội đái tháo đường các nước châu Á dành cho người châu Á

*: Mức tăng ALT được áp dụng cho VGHD, VGBP trên thế giới khác nhau tùy vào tác giả và bối cảnh nghiên cứu. Tại Việt Nam, trong thực hành lâm sàng, bệnh nhân nhiễm HBV mạn nếu có ALT $> 2 \text{ ULN}$ được chẩn đoán theo dõi tình trạng VGHD, nếu có ALT $> 5 \text{ ULN}$ thì cần theo dõi VGBP. Vì vậy, trong nghiên cứu này, **Viêm gan hoạt động** và **Viêm gan bùng phát** được định nghĩa theo mức tăng ALT như sau:

- Viêm gan hoạt động khi ALT $> 2 \text{ ULN}$.
- Viêm gan bùng phát khi ALT $> 5 \text{ ULN}$.

2.7. Kỹ thuật đo lường

➤ **HBeAg** (Hepatitis B e Antigen)

Xét nghiệm HBeAg là xét nghiệm miễn dịch định tính, được thực hiện bằng kỹ thuật miễn dịch vi hoạt hóa phát quang (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay - CMIA) với bộ thuốc thử của Abbott và đọc kết quả trên máy miễn dịch tự động Architecture i2000SR. Kết quả thu được từ máy là chỉ số tính bằng tỉ lệ giữa hai giá trị đo được bằng quang học của mẫu thử (Sample Relative light units - RLU) và giá trị ngưỡng (Cut-off RLU).

➤ **HBsAg định lượng** (Hepatitis B surface Antigen quantity, qHBsAg)

HBsAg định lượng là xét nghiệm miễn dịch, định lượng HBsAg trong huyết thanh và huyết tương người, sử dụng kỹ thuật xét nghiệm Architect (Abbott Diagnostics) hoặc Elecsys HBsAg II (Roche Diagnostics). Xét nghiệm Elecsys HBsAg II đã được chứng minh là tương quan mạnh với xét nghiệm Architect.⁹⁵

Xét nghiệm Architect 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.

Xét nghiệm Elecsys HBsAg là xét nghiệm miễn dịch vi hạt phát quang hóa học kiểu sandwich hai bước, xét nghiệm này sử dụng hai kháng thể bắt giữ HBsAg đơn dòng đã được gắn biotin cùng với hỗn hợp kháng thể đa dòng chống HBsAg gắn biotin và ruthenium để tạo thành phức hợp sandwich với HBsAg trong huyết thanh. Phức hợp này sau đó được gắn với vi hạt phủ streptavidin, tiếp theo là phát hiện sự phát quang của ruthenium. Mẫu được pha loãng 1:400 trong huyết thanh âm tính với cả HBsAg và kháng thể anti-HBs. Nếu kết quả cho thấy chỉ số cut off >1 thì kết quả cuối cùng là chỉ số cut off $\times 400$. Nếu chỉ số cut off <1 thì mẫu sẽ được xét nghiệm lại không pha loãng và kết quả cuối cùng là kết quả của xét nghiệm lại. Nếu chỉ số cut off ≥ 1000 thì mẫu sẽ được xét nghiệm lại ở độ pha loãng 1:8000 và kết quả cuối cùng là chỉ số cut off $\times 8000$.

➤ **HBV DNA định lượng:**

Xét nghiệm định lượng HBV DNA trong huyết thanh và huyết tương người, được thực hiện bằng kỹ thuật real-time PCR (Polymerase Chain Reaction), sử dụng xét nghiệm TaqMan (Roche Diagnostics) hoặc xét nghiệm Abbott RealTime HBV (Abbott Diagnostics). Xét nghiệm Abbott RealTime HBV đã được chứng minh là rất tương quan với xét nghiệm Taqman, bất kể tình trạng HBeAg, genotype và đột biến core promoter/pre-core của HBV.⁹⁶

Xét nghiệm TaqMan của Roche sử dụng sử dụng đoạn dò TaqMan, khuếch đại và đo kết quả trên máy Cobas, với khoảng phát hiện từ 20 IU/mL đến $1,7 \times 10^8$ IU/mL. Xét nghiệm Abbott RealTime HBV sử dụng với các thuốc thử DNA của hệ thống Abbott m2000 và các thiết bị Abbott m2000sp và m2000rt, với khoảng phát hiện từ 10 IU/mL đến 1×10^9 IU/mL.

➤ **AST, ALT:**

Hoạt độ của enzym ALT được đo bằng hệ thống máy phân tích hóa sinh Cobas tại BVBNĐ.

2.8. Quy trình tiến hành

Phụ nữ mang thai tuần thứ 25 (± 2 tuần) có nhiễm HBV mạn đến khám tại Đơn vị khám chuyên khoa gan, BVBNĐ, đủ tiêu chuẩn thu tuyển sẽ được mời tham gia nghiên cứu.

Kỹ thuật chọn mẫu là chọn mẫu thuận tiện.

Thai phụ được giải thích mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu và tham gia tự nguyện. Sau khi ký phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu và thu thập các thông tin theo phiếu thu thập số liệu soạn sẵn, thai phụ sẽ được lấy máu làm xét nghiệm như ghi trong quy trình cũng như theo đúng Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị VGVR B của BYTVN 2019 (sơ đồ 2.1).

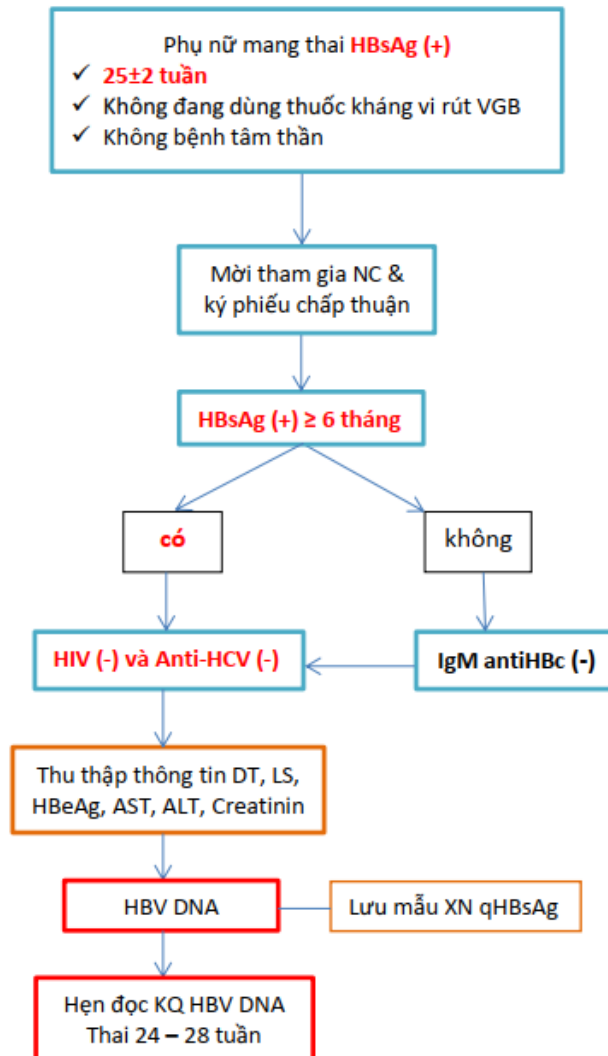
Thai phụ được hẹn đọc kết quả xét nghiệm (bao gồm kết quả HBV DNA) sau một tuần và khi tuổi thai không lớn hơn 28 tuần. Bác sĩ thông báo kết quả xét nghiệm và tư vấn đầy đủ về tình trạng bệnh, biện pháp dự phòng lây HBV từ mẹ sang con (nhấn mạnh việc tiêm sớm HBIG và vắc xin viêm gan B vòng 24 giờ sau sinh), có hay không có chỉ định dùng thuốc TDF (nhằm dự phòng lây cho con và/hoặc điều trị viêm gan B mạn cho chính mẹ) và kế hoạch theo dõi cụ thể.

Thai phụ được hẹn tái khám ít nhất một lần trước khi sinh, thường vào khoảng 34 tuần (± 2 tuần). Thời gian theo dõi sau sinh là 12 tháng, có 4 lần tái khám, mỗi lần khám cách nhau khoảng 12 tuần (± 4 tuần) hoặc ngắn hơn tùy tình trạng bệnh của bệnh nhân. Lần khám đầu tiên sau sinh thường được hẹn vào khoảng 8 tuần sau sinh thay vì 12 tuần vì sản phụ có thể tái khám trễ hơn so với ngày hẹn vì bận chăm sóc con nhỏ. Đối với thai phụ có chỉ định điều trị TDF dự phòng, thời điểm xem xét ngừng TDF theo hướng dẫn của Bộ Y tế là sau sinh 4 tuần cho đến sau sinh 12 tuần.

Khi sắp tới kỳ tái khám, bà mẹ được gọi điện thoại mời tái khám, trong đó có nhắc bà mẹ đưa bé đi tiêm nhắc vắc xin viêm gan B theo chương trình quốc gia. Trong các lần tái khám theo dõi, các bà mẹ được hỏi thông tin về diễn tiến thai kỳ, chuyển dạ sinh con, diễn biến sức khỏe của mẹ, sự tuân thủ thuốc TDF, các thuốc uống khác (bao gồm thuốc Đông Y tự uống) và được làm các xét nghiệm máu, siêu âm bụng theo dõi như hướng dẫn của Bộ Y tế. Nhóm bà mẹ có uống TDF thì được làm thêm

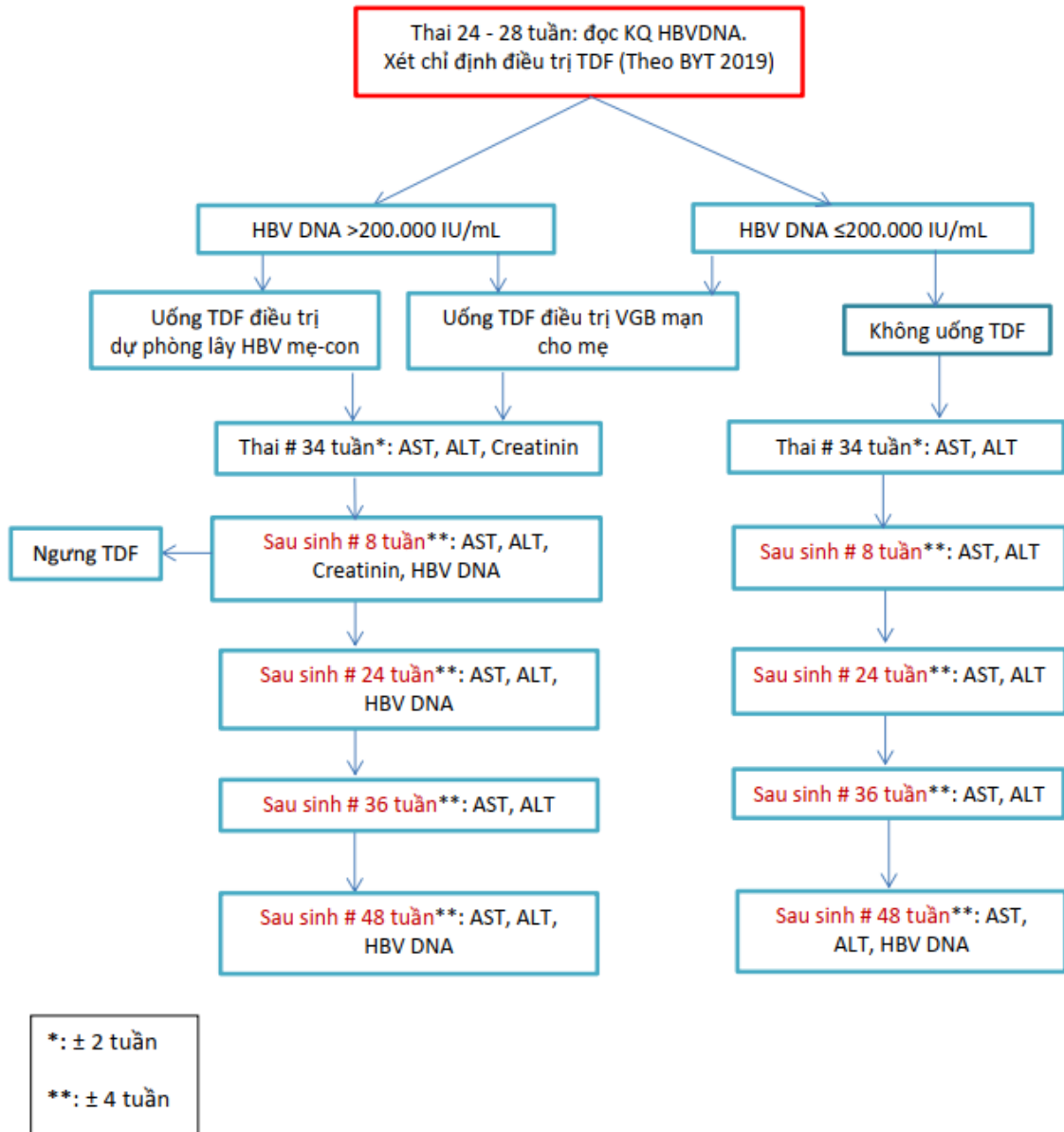
xét nghiệm HBV DNA vào thời điểm sau sinh 3 tháng và sau sinh 6 tháng (kính phí xét nghiệm này do nghiên cứu chi trả). Các bà mẹ cũng được bác sĩ tư vấn đầy đủ thông tin về tình trạng bệnh và hẹn ngày tái khám theo dõi. Bác sĩ lâm sàng có thể hẹn sản phụ tái khám nhiều hơn 4 lần tùy thuộc vào diễn tiến lâm sàng và men gan của sản phụ (sơ đồ 2.2).

TÓM TẮT CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH TRONG NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Quy trình tiến hành nghiên cứu

TÓM TẮT CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH TRONG NGHIÊN CỨU (tiếp theo)



Sơ đồ 2.2. Quy trình tiến hành nghiên cứu (tiếp theo)

2.9. Thu thập số liệu và phân tích số liệu

- Ghi nhận thông tin vào phiếu thu thập số liệu soạn sẵn.
- Nhập số liệu bằng phần mềm EpiData.
- Phân tích số liệu bằng phần mềm R phiên bản 4.1.3 và Stata phiên bản 17:

Với thống kê mô tả, ví dụ đặc điểm của thai phụ tham gia nghiên cứu, thì trung bình và độ lệch chuẩn được dùng để báo cáo dữ liệu có phân phối bình thường. Khi dữ liệu không có phân phối bình thường thì trung vị và khoảng tứ phân vị được sử dụng. Số liệu dạng định tính phân nhóm được báo cáo dưới dạng tần số (số trường hợp) và tỉ lệ phần trăm (%). Để so sánh các đặc điểm dân số xã hội cũng như đặc điểm về thai kỳ, về bệnh và dấu ấn vi rút ở hai nhóm với mức HBV DNA thì kiểm định t, kiểm định Wilcoxon rank-sum, kiểm định Chi bình phương và kiểm định chính xác Fisher được sử dụng khi phù hợp. Trong đó, kiểm định t để so sánh các đặc điểm định lượng có phân phối bình thường ở hai nhóm và kiểm định Wilcoxon rank-sum được dùng để so sánh đặc điểm định lượng không có phân phối bình thường ở hai nhóm. Kiểm định Chi bình phương được sử dụng để so sánh các đặc điểm định tính giữa hai nhóm. Khi không thỏa điều kiện về vóng trị và tần số (trên 20% số vóng trị nhỏ hơn 5 hoặc tần số trong ô nhỏ hơn 5) thì kiểm định chính xác Fisher được dùng thay thế. Ngoài ra, để thể hiện sự tương quan giữa HBV DNA và qHBsAg thì hệ số tương quan Spearson cũng được tính cùng với kiểm định ý nghĩa tương ứng. Tất cả các kiểm định được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Ứng với mục tiêu về số mới mắc VGHD sau sinh thì tỉ lệ mới mắc tích lũy và tỉ suất mới mắc được tính. Trong khi tỉ lệ mới mắc tích lũy thể hiện số lượng trường hợp xuất hiện VGHD sau sinh tính đến một thời điểm cụ thể (được thể hiện qua đơn vị là tỉ lệ phần trăm, %) thì tỉ suất mới mắc thể hiện tốc độ xuất hiện VGHD sau sinh (được thể hiện qua đơn vị là số trường hợp mới mắc theo người-thời gian). Phương pháp ước tính Kaplan Meier được áp dụng để tính tỉ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh. Tỉ suất mới mắc được tính dựa vào thời gian theo dõi của từng đối tượng tham gia và trong nghiên cứu này được thể hiện bằng đơn vị tính là 100 người – tháng. Tỉ số tỉ suất mới mắc cũng được tính để thể hiện mức độ khác biệt về tỉ suất mới mắc ở các nhóm và được kiểm định ý nghĩa. Tỉ suất mới mắc của các nhóm được xem là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$ và khoảng tin cậy 95% không chứa giá trị trung tính là số 1.

Để xác định các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến VGHD sau sinh, hồi quy Cox đơn biến và đa biến được sử dụng. Kết quả được thể hiện dưới dạng tỉ số nguy hại (Hazard Ratio, HR), khoảng tin cậy 95% của HR và giá trị p thể hiện kiểm định ý nghĩa của HR. Hồi quy Cox đa biến được dùng để đánh giá sự ảnh hưởng của các đặc điểm bệnh và dấu ấn vi rút quan trọng đến VGHD sau sinh khi kiểm soát các yếu tố đã được chứng minh từ y văn có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng.

Để tính tỉ lệ mới mắc tích lũy và tỉ suất mới mắc thì mẫu số (dân số nguy cơ) bao gồm những thai phụ thỏa đủ 3 tiêu chí như sau:

- 1) Thai phụ có ALT trước sinh ≤ 50 U/L
- 2) Thai phụ không có chỉ định TDF trong thai kỳ *hoặc* có chỉ định TDF chỉ nhằm mục đích dự phòng lây HBV từ mẹ sang con
- 3) Có tái khám tại thời điểm đánh giá và/hoặc ít nhất có một lần tái khám trong các kỳ tái khám sau đó.

Nói cách khác, ***dân số nguy cơ*** được đưa vào phân tích tìm ***tỉ lệ mới mắc tích lũy*** và ***tỉ suất mới mắc*** của VGHD sau sinh bằng ***tổng số thai phụ*** tham gia nghiên cứu ***trừ đi số thai phụ có ALT trước sinh > 50 U/L*** và ***trừ đi các ca đã được điều trị TDF nhằm mục đích điều trị VGB mạn cho mẹ*** (bao gồm các ca điều trị do tiền sử gia đình xơ gan/ung thư gan), với điều kiện các bà mẹ này có đi tái khám tại thời điểm đánh giá và/hoặc ít nhất có một lần tái khám trong các kỳ tái khám sau đó.

Nếu trước đó chưa xảy ra VGHD, giả định rằng kết quả ALT của lần không tái khám tương tự lần tái khám trước đó.

2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

- Bệnh nhân được giải thích mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu, tham gia tự nguyện và ký vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu, được rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không ảnh hưởng đến tiến trình điều trị chăm sóc và theo dõi. Những yêu cầu theo dõi chuẩn được áp dụng đầy đủ trong quá trình nghiên cứu. Hồ sơ và các thông tin về đối tượng trong nghiên cứu chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

- Bệnh nhân được bác sĩ thông báo kết quả xét nghiệm và tư vấn đầy đủ về tình trạng bệnh trong các lần tái khám theo dõi.
- Nghiên cứu quan sát, không can thiệp vào việc điều trị cho bệnh nhân.
- Lợi ích của bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu: được gọi điện thoại nhắc tái khám đầy đủ để theo dõi sức khỏe, phát hiện các biến cố viêm gan có thể xảy ra.

Đề tài nghiên cứu đã được hội đồng đạo đức của BVBNĐ phê duyệt (số: 48/HĐĐĐ, ngày 02/12/2019).

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm dịch tễ và dấu ấn vi rút của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ mang thai đến khám tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới

3.1.1. Đặc điểm dân số - xã hội của thai phụ tham gia nghiên cứu

Có 375 phụ nữ mang thai thỏa tiêu chuẩn được thu tuyển vào nghiên cứu trong thời gian từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 4 năm 2021. Tuổi trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) của thai phụ tham gia nghiên cứu là $29,1 \pm 4,9$ tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 18 và lớn nhất là 43. Bảng 3.1 trình bày các 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=375)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Tuổi, trung vị (KTPV)	29 (26, 32)	
Nhóm tuổi		
<30	212	56,5
≥ 30	163	43,5
Nơi cư ngụ		
TPHCM	266	70,9
Tỉnh khác	109	29,1
Học vấn		
Không biết chữ	1	0,3
Tiểu học	3	0,8
Cấp 2	93	24,8
Cấp 3	137	36,5
Từ trung cấp trở lên	141	37,6
Nghề nghiệp		
Nội trợ	71	19,0

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Làm nông	2	0,5
Công nhân	80	21,3
Nhân viên văn phòng	89	23,7
Kinh doanh/buôn bán	68	18,1
Khác	65	17,3

3.1.2. Đặc điểm dịch tễ và tiền sử liên quan đến HBV ở thai phụ nhiễm HBV mạn

Toàn bộ phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn sau khi thu tuyển đều được xem xét chỉ định TDF, nhằm mục đích điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con và/hoặc điều trị VGVR B mạn cho chính bà mẹ. Có 208/375 thai phụ có chỉ định dùng TDF được gọi xếp vào nhóm TDF, 167 thai phụ còn lại không có chỉ định dùng TDF được xếp vào nhóm Không-TDF.

Thai phụ mang thai từ lần 2 trở lên (con rạ) chiếm tỉ lệ 52%. Ghi nhận BMI trước khi mang thai của các phụ nữ này, có 19,5% trường hợp được phân loại dư cân hoặc béo phì ($BMI \geq 23$). Có 6 trường hợp có tiền sử gan nhiễm mỡ và 14 trường hợp mắc đái tháo đường trong thai kỳ này. Không có sự khác biệt về các đặc điểm dịch tễ nêu trên giữa nhóm thai phụ có chỉ định dùng TDF với nhóm thai phụ không có chỉ định dùng TDF trong thai kỳ này (Bảng 3.2).

Về đặc điểm tiền sử liên quan đến HBV, có 12,5% thai phụ đã từng dùng thuốc kháng vi rút trong quá khứ, tỉ lệ này cao hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm thai phụ có chỉ định TDF trong thai kỳ này (16,9% so với 7,2%, $p=0,015$). Trong 47 các thai phụ có tiền sử dùng thuốc kháng vi rút trong quá khứ, 83% uống thuốc kháng vi rút là nhằm mục đích dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con. Gần một nửa thai phụ tham gia nghiên cứu (46,4%) có tiền sử người trong gia đình cũng nhiễm HBV (cha, mẹ, anh chị em ruột). Trong đó, 41/174 (39%) có ít nhất một người thân là mẹ bị nhiễm HBV (Bảng 3.3).

Bảng 3.2. Đặc điểm dịch tễ của thai phụ nhiễm HBV mạn có và không có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate

Đặc điểm	Không-TDF (N=167)	TDF (N=208)	Toàn bộ (N=375)	p*
Lần mang thai, n (%)				0,6
1	77 (46,1)	104 (50,0)	181 (48,3)	
2	68 (40,7)	86 (41,3)	154 (41,0)	
3	19 (11,4)	17 (8,2)	36 (9,6)	
4	2 (1,2)	1 (0,5)	3 (0,8)	
5	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)	
Con rạ	90 (54,0)	104 (50,0)	194 (52,0)	0,5
BMI trước mang thai, n (%)				0,048
<18,5	25 (15,0)	48 (23,1)	73 (19,5)	
18,5-<23	102 (61,1)	123 (59,1)	225 (60)	
23-<25	23 (13,8)	20 (9,6)	43 (11,5)	
25-<30	17 (10,2)	13 (6,3)	30 (8,0)	
≥30	0 (0,0)	4 (1,9)	4 (1,1)	
Tiền sử gan nhiễm mỡ, n (%)	2 (1,2)	4 (1,9)	6 (1,6)	0,7
Đái tháo đường thai kỳ, n (%)	4 (2,4)	10 (4,8)	14 (3,7)	0,2

*: sử dụng kiểm định Pearson's Chi-squared hoặc Fisher's exact;
N: tổng số thai phụ; n: tần số.

Bảng 3.3. Đặc điểm tiền sử liên quan đến HBV ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn có và không có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate

Đặc điểm	Không-TDF (N=167)	TDF (N=208)	Toàn bộ (N=375)	p*
Thời gian biết nhiễm HBV, n (%)				0,7
<10 năm	133 (79,6)	162 (77,9)	295 (78,7)	
≥10 năm	34 (20,4)	46 (22,1)	80 (21,3)	
Tiền sử dùng thuốc kháng vi rút, n (%)				0,015
Có	12 (7,2)	35 (16,9)	47 (12,5)	
Không	152 (91,0)	170 (81,7)	322 (85,9)	
Không rõ	3 (1,8)	3 (1,4)	6 (1,6)	
Lý do dùng thuốc kháng rút, n (%)				0,4
Dự phòng lây HBV mẹ-con	9 (75,0)	30 (85,7)	39 (82,9)	
Đặc trị VGB mạn	3 (25,0)	5 (14,3)	8 (17,1)	
Tiền sử gia đình nhiễm HBV, n (%)				0,3
Có	70 (41,9)	104 (50,0)	174 (46,4)	
Không	51 (30,5)	56 (26,9)	107 (28,5)	
Không rõ	46 (27,6)	(23,1)	94 (25,1)	
Người thân nhiễm HBV, n (%)				0,2
Mẹ ± anh chị em	32 (45,7)	41 (39,4)	73 (41,9)	
Cha ± anh chị em	17 (24,3)	18 (17,3)	35 (20,1)	
Anh/Chị/Em	21 (30,0)	45 (43,3)	66 (38,0)	
Tiền sử gia đình HCC/Xơ gan, n (%)	12 (7,2)	23 (11,1)	35 (9,3)	0,2

Đặc điểm	Không-TDF (N=167)	TDF (N=208)	Toàn bộ (N=375)	p*
Chồng nhiễm HBV, n (%)				0,3
Có	12 (7,2)	18 (8,7)	30 (8,0)	
Không	70 (41,9)	101 (48,5)	171 (46,0)	
Chưa xét nghiệm	85 (50,9)	89 (42,8)	174 (46,0)	

*: sử dụng kiểm định Pearson's Chi-squared hoặc Fisher's exact;
N: tổng số thai phụ; n: tần số.

3.1.3. Đặc điểm dấu ấn HBV và transaminases ở thai phụ nhiễm HBV mạn vào thời điểm xem xét chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate

Sau khi có kết quả xét nghiệm HBV DNA, các thai phụ được xem xét chỉ định TDF, nhằm mục đích điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con và/hoặc điều trị VGVR B mạn cho chính bà mẹ. Nghiên cứu đã thu thập, phân tích các đặc điểm về dấu ấn HBV và transaminases của thai phụ tham gia nghiên cứu vào thời điểm xem xét chỉ định dùng TDF.

Trong 373 thai phụ có kết quả xét nghiệm HBeAg, 59,5% (222 ca) có kết quả HBeAg (+), tập trung chủ yếu trong nhóm thai phụ có chỉ định dùng TDF. Có 16 trường hợp (4,3%) thai phụ có ALT > 2 lần ULN (>50 U/L) và 14/16 trường hợp này thuộc về nhóm TDF (Bảng 3.4). Có 203/374 (54,1%) thai phụ có HBV DNA >200.000 IU/mL và tất cả 203 thai phụ này đều được chỉ định TDF (Bảng 3.4).

Bảng 3.4. Đặc điểm dấu ấn vi rút và transaminases ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn vào thời điểm xem xét chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate

Đặc điểm	Không-TDF (N=167)	TDF (N=208)	Toàn bộ (N=375)	p*
HBeAg (+) [†] , n (%)	24 (14,4)	198 (96,1)	222 (59,5)	<0,001
HBV DNA (IU/mL) [‡] , n (%)				<0,001
<2000	130 (77,8)	2 (1,0)	132 (35,3)	
2000-200.000	37 (22,2)	2 (1,0)	39 (10,4)	
>200.000	0 (0)	203 (98,0)	203 (54,3)	
qHBsAg (IU/mL), trung vị (KTPV)	922 (216, 1.923)	25.663 (11.771, 38.765)	5.097 (923, 27.541)	<0,001
AST (U/L), trung vị (KTPV)	19 (16 – 22)	21 (18 – 27)	20 (17 – 25)	<0,001
ALT (U/L), trung vị (KTPV)	14 (12 – 20)	18 (14 – 27)	16 (13 – 22)	<0,001
ALT > 2× ULN, n (%)	2 (1,2)	14 (6,7)	16 (4,3)	0,008

*: sử dụng kiểm định Wilcoxon rank-sum, Pearson's Chi-squared hoặc Fisher's exact;

[†]HBeAg: 373 ca trong toàn mẫu và 206 ca trong nhóm TDF có kết quả HBeAg.

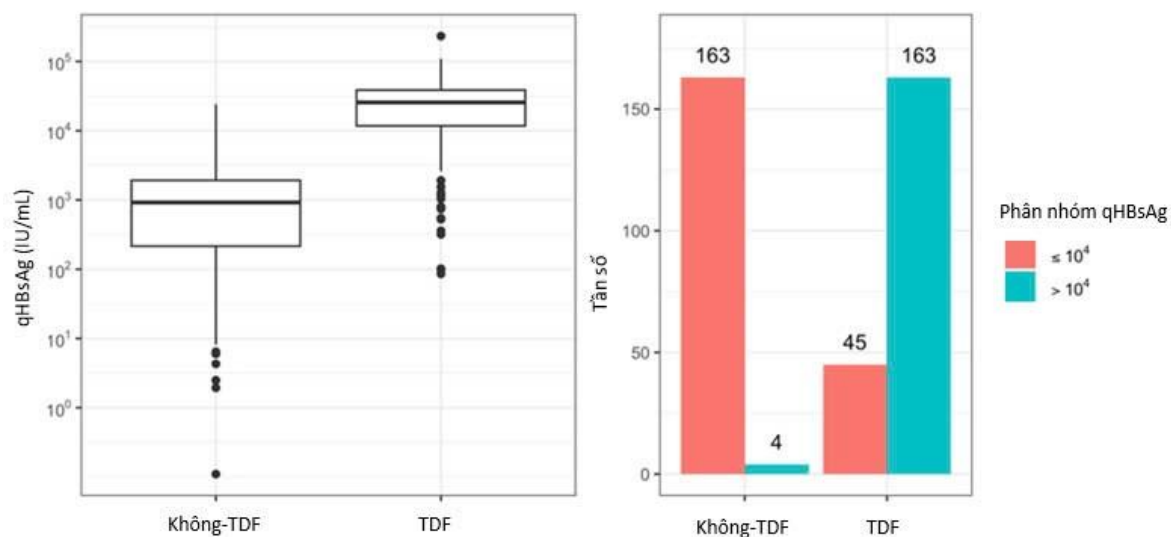
[‡]HBV DNA: 374 ca trong toàn mẫu, 167 ca trong nhóm Không-TDF và 207 ca trong nhóm TDF. Có một thai phụ dùng kết quả HBV DNA của cơ sở y tế khác để xét chỉ định dùng TDF nên kết quả HBV DNA của trường hợp này không đưa vào phân tích.

N: tổng số thai phụ; n: tần số.

Nồng độ HBsAg định lượng (qHBsAg) trung vị của toàn mẫu nghiên cứu là 5097 IU/mL, nồng độ này cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm TDF so với nhóm Không-TDF. Hầu hết thai phụ ở nhóm Không-TDF có qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL (163/167 trường hợp). Có 21,6% (45/208) thai phụ trong nhóm TDF, có qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL (Bảng 3.4 và Biểu đồ 3.1).

Trung vị của AST và ALT đều nằm trong giới hạn bình thường (<25 U/L) và cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm TDF so với nhóm Không-TDF (Bảng 3.4). Có

290 thai phụ được siêu âm bụng khảo sát tình trạng gan, 13 trường hợp (4,5%) được ghi nhận có gan nhiễm mỡ qua siêu âm.



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm qHBsAg ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn vào thời điểm xem xét chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate

3.1.4. Đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate điều trị dự phòng lây truyền HBV mẹ-con và/hoặc điều trị viêm gan vi rút B mạn cho mẹ

Trong 208 thai phụ có chỉ định dùng TDF, có 186 trường hợp chỉ nhằm mục đích dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con, 22 trường hợp nhằm điều trị dự phòng lây HBV mẹ-con và/hoặc điều trị VGB mạn cho chính mẹ. Trong 22 ca này, có 8 trường hợp có tiền sử gia đình ung thư gan và/hoặc xơ gan. (Bảng 3.5)

Bảng 3.5. Đặc điểm của thai phụ có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate điều trị dự phòng lây truyền HBV mẹ-con và/hoặc điều trị viêm gan vi rút B mạn cho mẹ

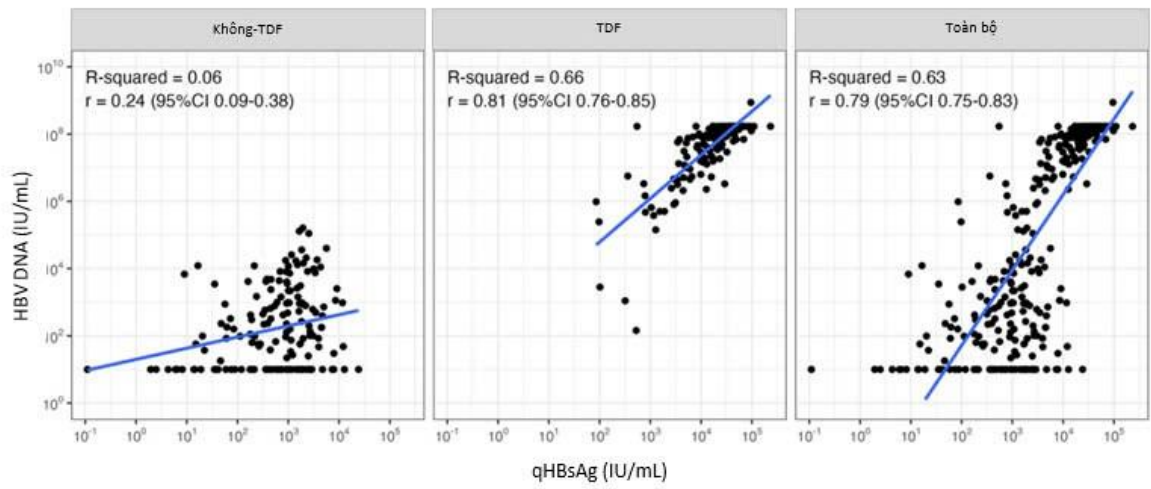
	HBsAg (N=206)		qHBsAg (IU/mL) (N=208)		Lý do chỉ định TDF (N=208)			Toàn bộ
	(-)	(+)	$\leq 10^4$	$> 10^4$	Dự phòng	Điều trị VGB mạn [ALT $>2 \times$ ULN]	Gia đình HCC/ Xơ gan	
Số ca	8	198	45	163	186	14	8	208
HBV DNA (IU/mL)								
<2000	1	1	2	0	0	0	2	2
2000- 200.000	2	0	2	0	0	1	1	2
>200.000	5	196	40	163	185	13	5	203
Ca đặc biệt*	0	1	1	0	1	0	0	1

N: tổng số thai phụ;

*: Thai phụ này được xét chỉ định TDF dựa vào kết quả HBV DNA thực hiện tại cơ sở y tế khác (HBV DNA= 660.000 IU/mL, qHBsAg= 1917 IU/mL)

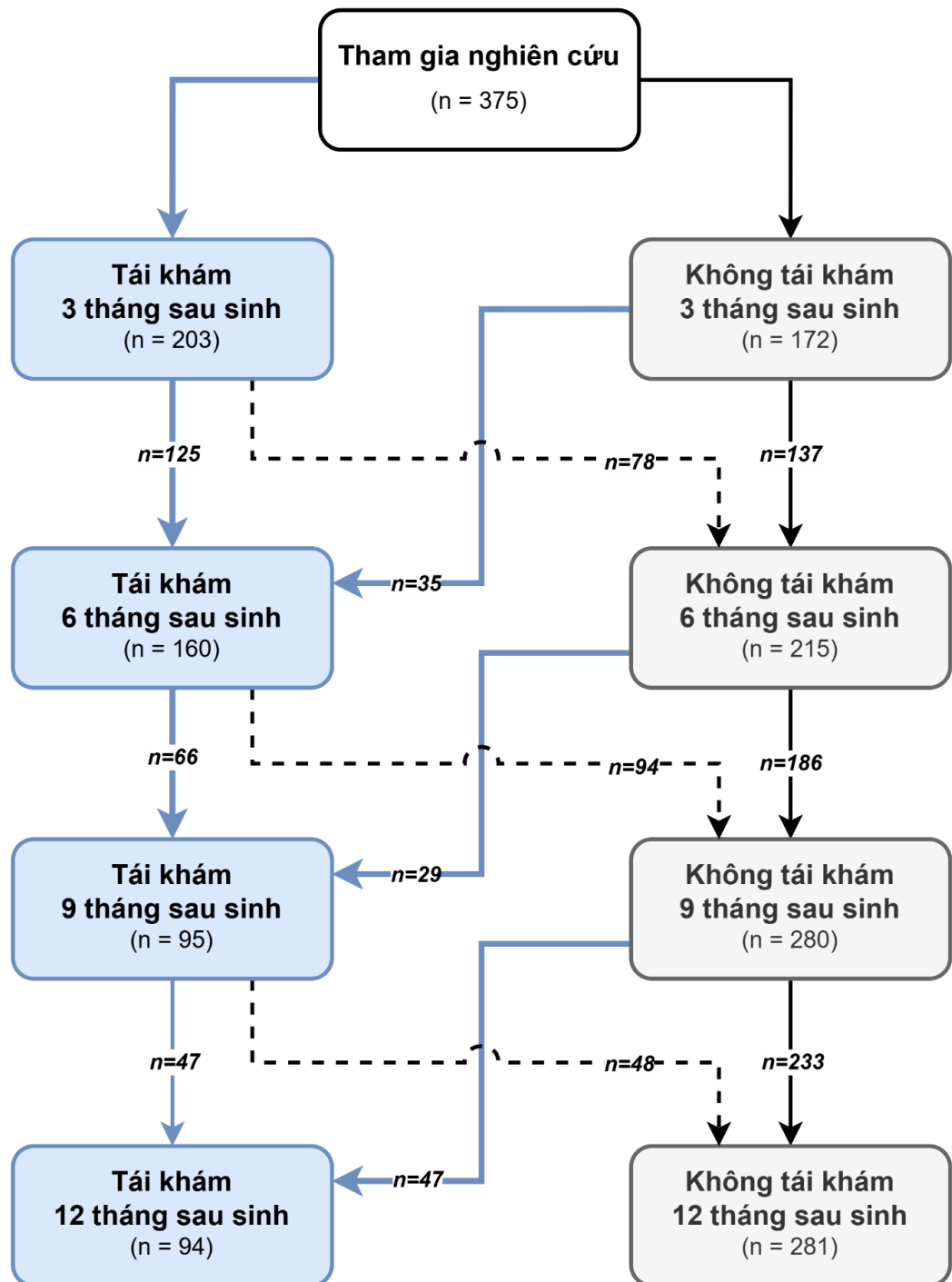
3.1.5. Mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA ở thai phụ nhiễm HBV mạn

Phân tích vào thời điểm đánh giá xem xét chỉ định TDF cho thai phụ nhiễm HBV mạn, kết quả cho thấy có sự tương quan mạnh giữa qHBsAg và HBV DNA ($r = 0,79$, KTC95% = 0,75 - 0,83). Kết quả cũng thể hiện sự tương quan mạnh trong nhóm TDF ($r = 0,81$, KTC95% = 0,76 - 0,85), nhưng khá yếu trong nhóm Không-TDF ($r = 0,24$, KTC95% = 0,09 - 0,38) (Biểu đồ 3.2).



Biểu đồ 3.2. Mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

3.2. Tỷ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh



Sơ đồ 3.1. Sơ đồ mô tả số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu và tái khám sau sinh

Số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu và tái khám sau sinh được trình bày trong sơ đồ 3.1.

3.2.1. Tỷ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh theo các đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn

Bảng 3.6. Tỷ suất mới mắc viêm gan hoạt động sau sinh theo theo tuổi và đặc điểm thai sản (N = 240)

Đặc điểm	Tỷ suất mới mắc (/100 người-tháng) (KTC 95%)	Tỷ số tỷ suất mới mắc (KTC 95%)	P
Chung	2,92 (2,30 – 3,70)		
Nhóm tuổi			
<30	2,86 (2,08 – 3,93)	1	
≥30	2,99 (2,09 – 4,28)	1,05 (0,63 – 1,74)	0,846
Lần mang thai			
1	3,09 (2,25 – 4,25)	1	
2	3,28 (2,27 – 4,75)	1,06 (0,63 – 1,78)	0,807
≥3	0,80 (0,20 – 3,21)	0,26 (0,03 – 1,00)	0,051
BMI trước mang thai (kg/m²)			
<18,5	2,80 (1,63 – 4,83)	0,85 (0,42 – 1,60)	0,625
18,5-<23	3,29 (2,47 – 4,38)	1	
23-<25	1,41 (0,53 – 3,76)	0,43 (0,11 – 1,17)	0,082
≥25	2,75 (1,03 – 7,32)	0,83 (0,22 – 2,28)	0,777
Đái tháo đường thai kỳ			
Có	4,57 (1,72 – 12,19)	1,60 (0,42 – 4,31)	0,363
Không	2,85 (2,23 – 3,64)	1	

Tỷ suất mới mắc của VGHD trong 12 tháng sau sinh ở sản phụ nhiễm HBV mạn là 2,92/100 người-tháng. Tỷ suất mới mắc này tương tự khi so sánh theo nhóm tuổi ≥30 và <30, số lần mang thai, phân nhóm BMI trước mang thai và có /không có đái tháo đường thai kỳ (Bảng 3.6).

Bảng 3.7. Tỷ suất mới mắc viêm gan hoạt động sau sinh theo các đặc điểm liên quan đến HBV (N = 240)

Đặc điểm	Tỷ suất mới mắc (/100 người-tháng) (KTC 95%)	Tỷ số tỷ suất mới mắc (KTC 95%)	p
Có chỉ định uống TDF trong thai kỳ này			
Có	4,71 (3,64 – 6,10)	5,19 (2,63 – 11,39)	<0,001
Không	0,91 (0,49 – 1,69)	1	
Tiền sử dùng thuốc kháng vi rút			
Có	4,70 (2,53 – 8,74)	1,72 (0,78 – 3,39)	0,131
Không/Không biết*	2,74 (2,12 – 3,54)	1	
Gan nhiễm mỡ (N=178)			
Có	1,28 (0,18 – 9,06)	0,49 (0,01 – 2,88)	0,533
Không	2,60 (1,93 – 3,49)	1	
HBeAg			
Dương tính	4,47 (3,47 – 5,76)	5,47 (2,61 – 13,24)	<0,001
Âm tính	0,82 (0,41 – 1,64)	1	
HBV DNA (IU/mL)			
≤200.000	0,88 (0,47 – 1,63)	1	
>200.000	4,86 (3,75 – 6,28)	5,52 (2,80 – 12,12)	<0,001
qHBsAg (IU/mL)			
≤10 ⁴	1,83 (1,23 – 2,73)	1	
>10 ⁴	4,31 (3,30 – 5,79)	2,35 (1,40 – 4,04)	<0,001
ALT			
Bình thường	2,35 (1,77 – 3,12)	1	
> 1 ULN	6,84 (4,42 – 10,61)	2,91 (1,63 – 4,99)	<0,001

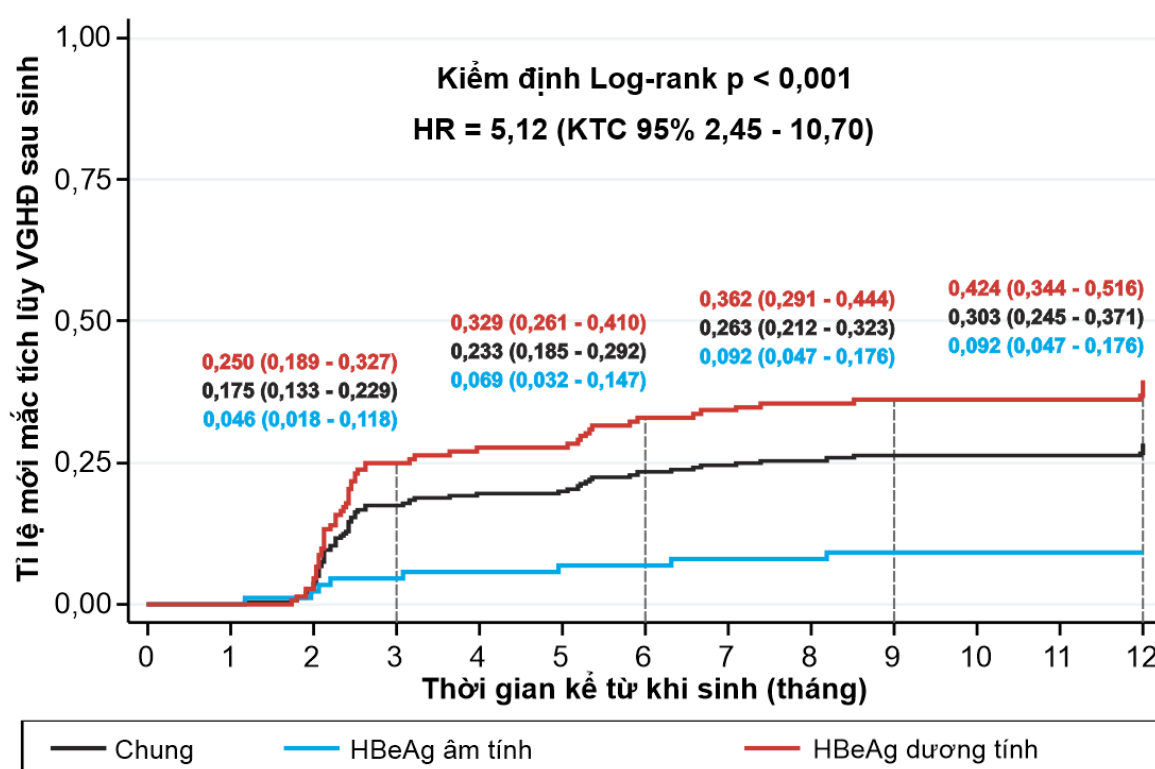
ULN: giới hạn trên bình thường

*: có 6 ca không rõ về tiền sử dùng thuốc kháng vi rút

Khi so sánh tỉ suất mới mắc VGHD sau sinh theo các đặc điểm liên quan đến HBV, kết quả cho thấy tỉ suất mới mắc cao hơn đối với các bà mẹ có HBeAg (+), HBV DNA cao, qHBsAg cao, có chỉ định uống TDF trong thai kỳ và có ALT khi thu tuyền > 1 ULN (Bảng 3.7).

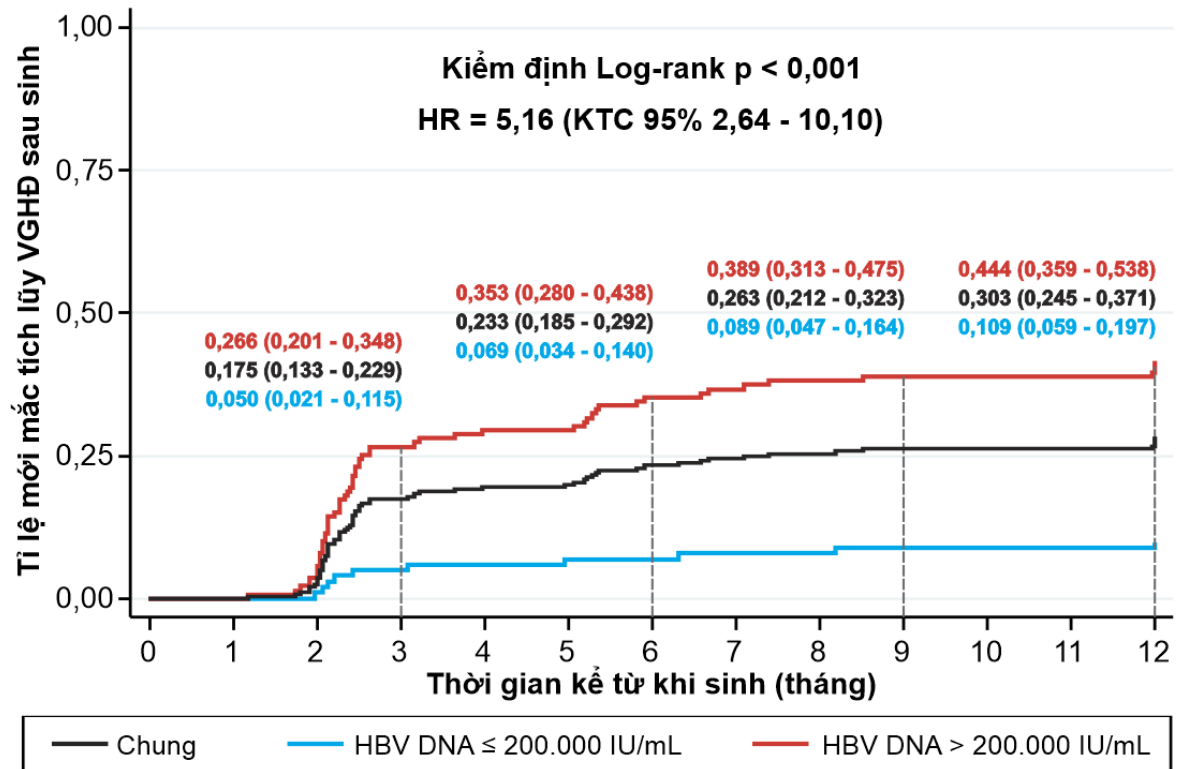
3.2.2. Tỉ lệ mới mắc tích lũy của viêm gan hoạt động sau sinh

Tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh tăng dần theo thời gian 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau sinh. Tỉ lệ mới mắc tích lũy tăng nhanh nhất trong giai đoạn 2-3 tháng sau sinh (Biểu đồ 3.3, 3.4, 3.5 và 3.6).



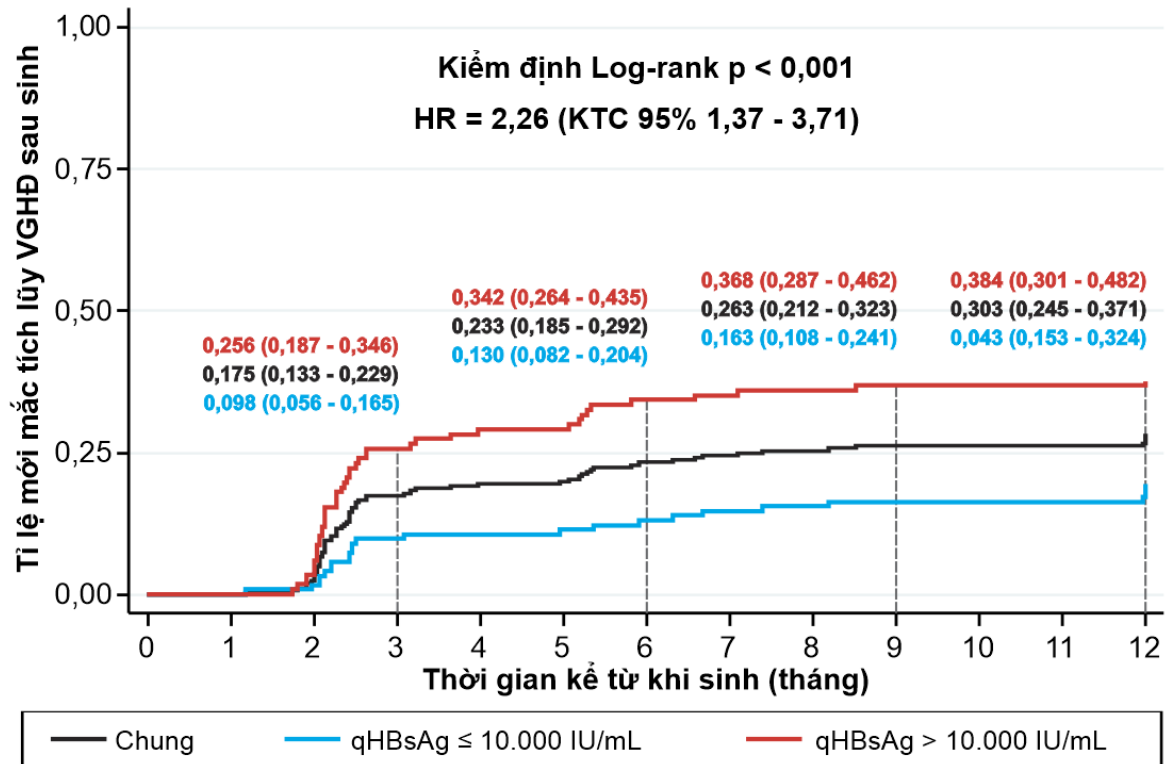
Biểu đồ 3.3. Tỉ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh, phân theo HBeAg khi mang thai

Tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh cao hơn ở nhóm thai phụ có HBeAg (+) so với nhóm còn lại.



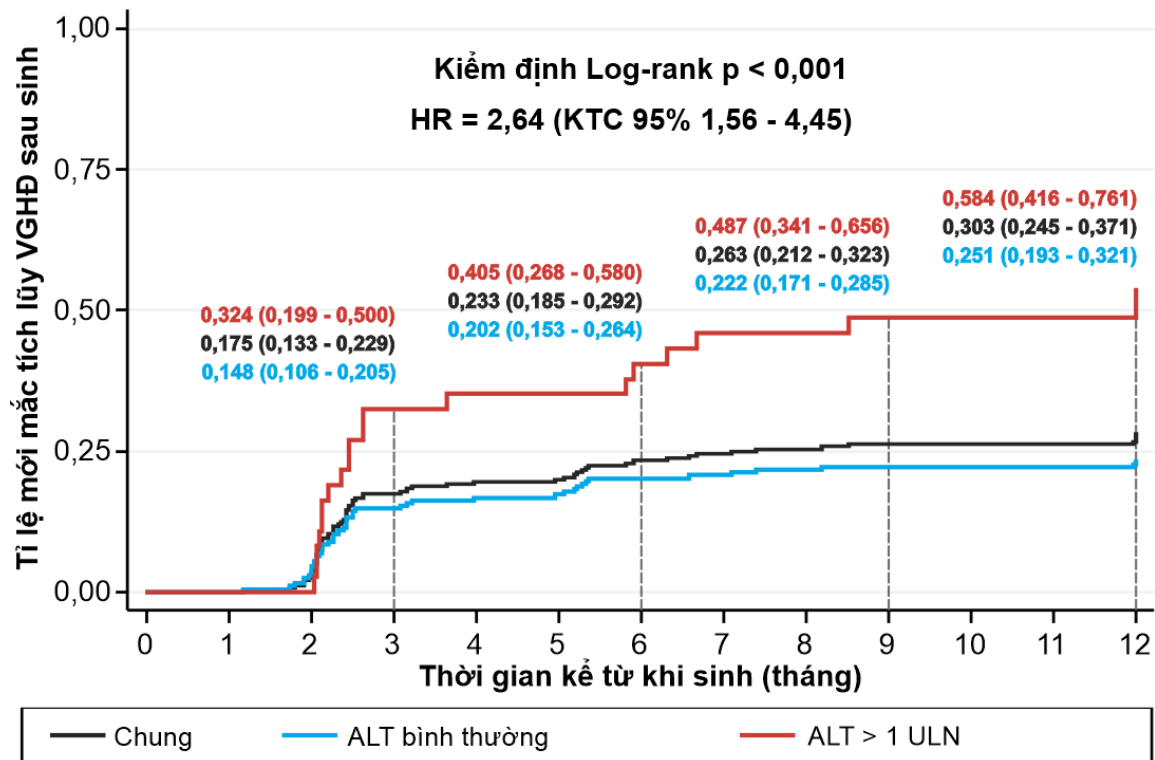
Biểu đồ 3.4. Tỉ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh, phân theo HBV DNA khi mang thai

Tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh cao hơn ở nhóm thai phụ có HBV DNA > 200.000 IU/mL so với nhóm còn lại.



Biểu đồ 3.5. Tỉ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh, phân theo qHBsAg khi mang thai

Tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh cao hơn ở nhóm thai phụ có qHBsAg $>10^4$ IU/mL so với nhóm còn lại.



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh, phân theo ALT vào thời điểm thu tủy khi mang thai

Nhóm thai phụ có ALT lúc thu tủy lớn hơn ngưỡng ULN (>25 U/L hay $>1 \times \text{ULN}$) có tỷ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh cao hơn so với nhóm thai phụ có ALT bình thường (≤ 25 U/L).

3.2.3. Đặc điểm của các trường hợp viêm gan hoạt động sau sinh

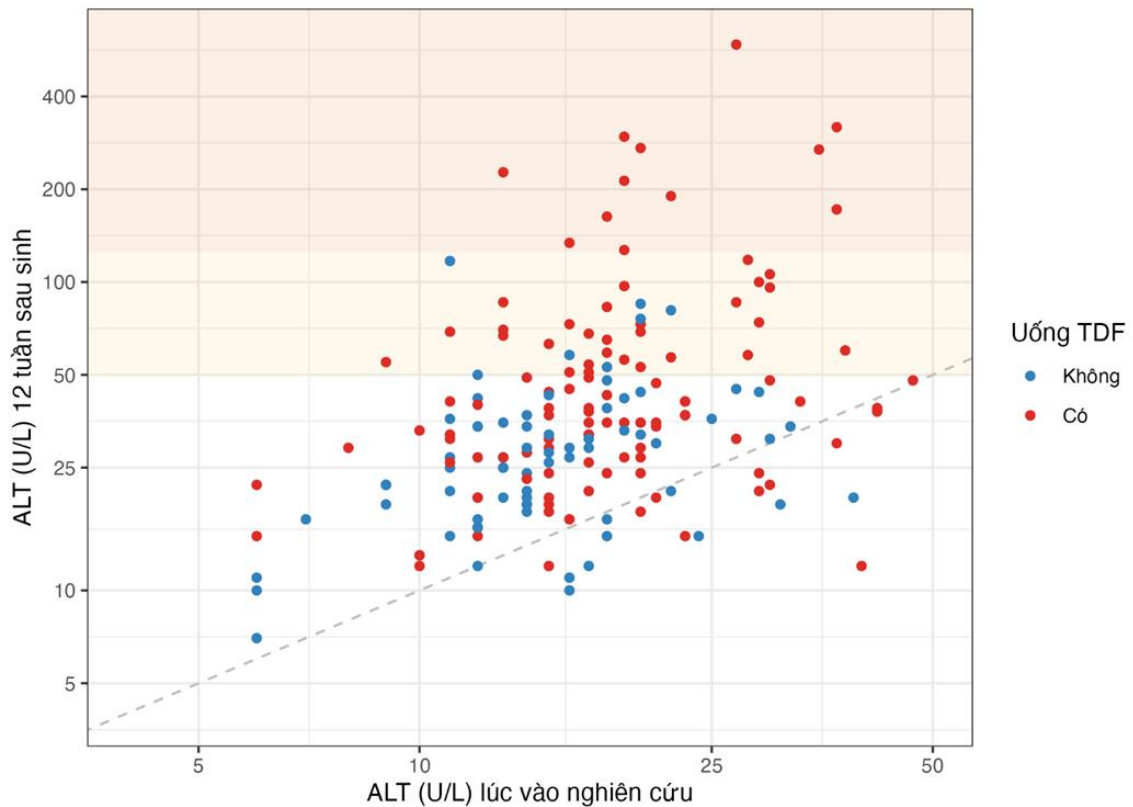
Theo dõi 240 thai phụ đến sau sinh 12 tháng, có 67 trường hợp xuất hiện biến cố VGHD sau sinh (ALT>50 U/L). Trong đó, có 14 trường hợp (20,9%) là VGBP (ALT >125 U/L), diễn tiến ổn định sau điều trị, không vàng da và suy gan. VGHD xảy ra tập trung vào thời gian 6 tháng đầu sau sinh (58/67), chiếm tỉ lệ 86,6% (Bảng 3.8). Tính đến 3 tháng đầu sau sinh, có 46/240 (19,2%) trường hợp VGHD và 12/240 (5%) VGBP.

Bảng 3.8. Đặc điểm của các trường hợp viêm gan hoạt động sau sinh (N=67)

Tái khám sau sinh	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Số ca VGHD	46	12	5	4
ALT* (U/L), trung vị (KTPV)	79 (61, 125)	86 (73, 102)	67 (55, 104)	64 (58, 81)
ALT >125 U/L, n (%)	12 (26%)	1 (8,3%)	1 (20%)	0
HBV DNA* (IU/mL) (N=58) n (%)				
<2000	28 (68%)	0	1 (33%)	1 (25%)
2000-200.000	6 (15%)	0	0	0
>200.000	7 (17%)	10 (100%)	2 (67%)	3 (75%)
Có dùng TDF trong thai kỳ, n (%)	40 (87%)	10 (83%)	3 (60%)	3 (75%)

* : xét nghiệm tại thời điểm tái khám sau sinh

Biểu đồ 3.7 thể hiện sự so sánh giá trị của ALT của thai phụ lúc vào nghiên cứu với giá trị của ALT sau sinh 3 tháng. Giá trị ALT của từng bệnh nhân thể hiện bằng các chấm (đỏ: có dùng TDF, xanh: không dùng TDF). Đường chéo màu xám thể hiện vị trí mà ALT không thay đổi theo thời gian. Khi ALT 3 tháng sau sinh gia tăng so với ALT lúc vào nghiên cứu, chấm sẽ nằm phía trên đường chéo.



Biểu đồ 3.7. So sánh ALT lúc vào nghiên cứu với ALT sau sinh 3 tháng

3.3. Các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa tuổi và đặc điểm thai sản với viêm gan hoạt động sau sinh (N = 240)

Đặc điểm	HR (KTC 95%)	p
Tuổi (năm)	1,00 (0,96 - 1,05)	0,875
Nhóm tuổi (năm)		
<30	1	
≥30	1,04 (0,64 - 1,68)	0,876
Tuổi thai (tuần)	1,12 (0,95 - 1,32)	0,169
Lần mang thai		
1	1	
2	1,05 (0,64 - 1,71)	0,847
≥3	0,27 (0,07 - 1,12)	0,071
BMI trước mang thai (kg/m²)	0,97 (0,89 - 1,05)	0,445
BMI trước mang thai (kg/m²)		
18,5-<23	1	
<18,5	0,86 (0,47 - 1,59)	0,637
≥23	0,55 (0,26 - 1,16)	0,118
Đái tháo đường thai kỳ		
Không	1	
Có	1,51 (0,55 - 4,14)	0,425

Kết quả phân tích đơn biến không tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố về tuổi và đặc điểm thai sản với VGHD sau sinh (Bảng 3.9).

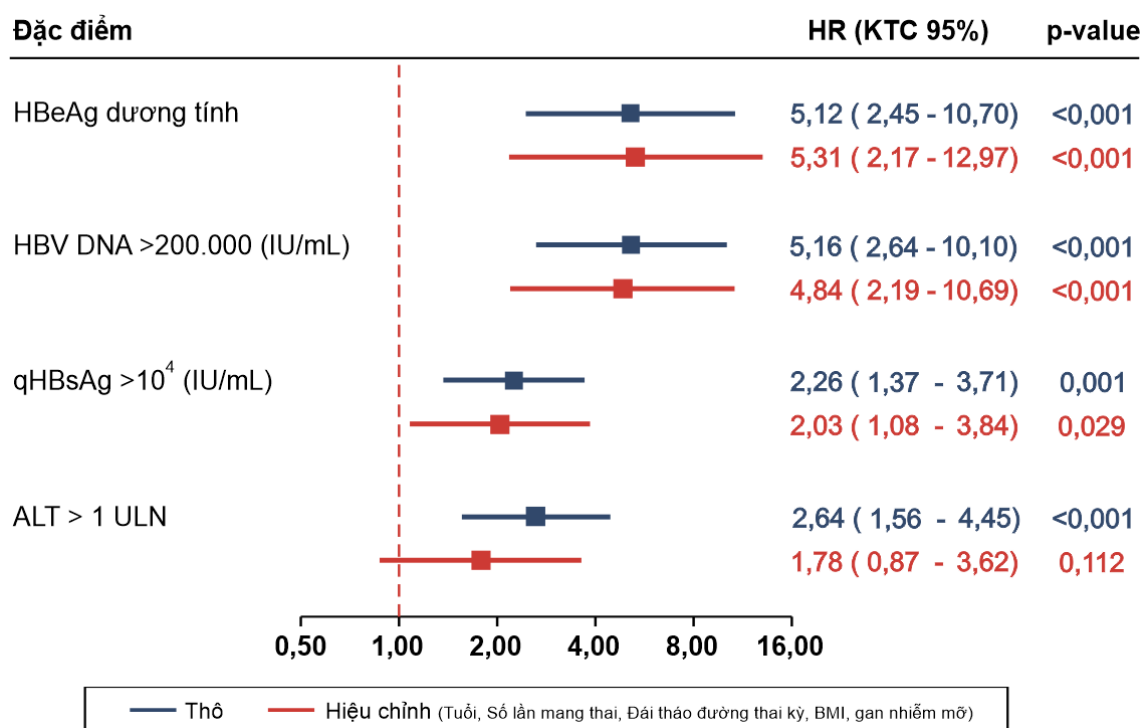
Bảng 3.10. Mối liên quan giữa các đặc điểm về HBV của thai phụ với viêm gan hoạt động sau sinh (N = 240)

Đặc điểm	HR (KTC 95%)	p
Có chỉ định uống TDF trong thai kỳ này		
Không	1	
Có	4,86 (2,48 - 9,52)	<0,001
Tiền sử dùng thuốc kháng vi rút		
Không/Không biết	1	
Có	1,66 (0,85 - 3,26)	0,137
Gan nhiễm mỡ (n=178)		
Không	1	
Có	0,49 (0,07 - 3,59)	0,486
HBeAg		
Âm tính	1	
Dương tính	5,12 (2,45 - 10,70)	<0,001
HBV DNA (IU/mL)		
≤200.000	1	
>200.000	5,16 (2,64 - 10,10)	<0,001
Log(qHBsAg) (IU/mL)	1,27 (1,13 - 1,44)	<0,001
qHBsAg (IU/mL)		
≤10 ⁴	1	
>10 ⁴	2,26 (1,37 - 3,71)	0,001
ALT	1,06 (1,04 - 1,09)	<0,001
ALT		
Bình Thường	1	
> 1 ULN	2,64 (1,56 - 4,45)	<0,001

ULN: giới hạn trên bình thường

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy các đặc điểm về HBV có liên quan đến VGHD sau sinh ở thai phụ nhiễm HBV mạn là: HBeAg, HBV DNA, qHBsAg, có chỉ định TDF trong thai kỳ và ALT của thai phụ khi thu tuyển (Bảng 3.10).

Phương pháp hồi quy Cox được sử dụng để xác định ảnh hưởng của từng dấu ấn vi rút đến VGHD sau sinh, báo cáo dưới dạng HR và khoảng tin cậy 95%. Với mô hình hồi quy Cox đơn biến, từng dấu ấn được đưa riêng lẻ vào mô hình. Với mô hình hồi quy Cox đa biến, ngoài từng dấu ấn vi rút còn có thêm các yếu tố hiệu chỉnh. Kết quả phân tích đơn biến và đa biến (có hiệu chỉnh) được thực hiện tuần tự cho từng dấu ấn vi rút và được trình bày dưới dạng biểu đồ. Các yếu tố hiệu chỉnh được đưa vào mô hình hồi quy Cox đa biến nhằm giúp kiểm soát các yếu tố có khả năng gây nhiễu, đã được y văn đề cập hoặc có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng: tuổi, số lần mang thai, đái tháo đường thai kỳ, BMI trước mang thai, gan nhiễm mỡ. Kết quả cho thấy HBeAg dương tính, HBV DNA >200.000 IU/mL, qHBsAg >10⁴ IU/mL là các yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn (Biểu đồ 3.8).



Biểu đồ 3.8. Các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ và dấu ấn vi rút của phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới

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

Thai phụ tham gia nghiên cứu có tuổi trung vị là 29, khoảng tứ phân vị (KTPV) là 26-32. Nghiên cứu tại BVBNĐ của H.T.T.Hoa (2015-2016)⁹⁷ và của L.T.Phuông (2015-2017)¹⁴ ghi nhận thai phụ nhiễm HBV có tuổi trung bình lần lượt là 28 và 30 tuổi, tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Tương tự, một nghiên cứu tại Lào trên 153 thai phụ nhiễm HBV có tuổi trung vị của mẹ là 28 tuổi.⁹⁸ Một nghiên cứu tại Trung Quốc vào năm 2015, thu tuyển 417 thai phụ nhiễm HBV, có tuổi trung bình của mẹ là 27,1 và 28,9 (nhóm không can thiệp thuốc và nhóm có can thiệp thuốc), gần bằng trung bình với tuổi mẹ trong nghiên cứu của chúng tôi.⁹⁹ Hai nghiên cứu đoàn hệ khác cũng tại Trung Quốc cho kết quả tương tự: Lu và cộng sự (cs) thu tuyển 158 thai phụ nhiễm HBV từ 2015 đến 2017 với tuổi trung bình của thai phụ là 28,8 tuổi,¹⁰⁰ Li và cs năm 2017 nghiên cứu 317 thai phụ nhiễm HBV mạn với tuổi trung bình của thai phụ là 29,3 tuổi.⁷⁵ Một nghiên cứu tại Mỹ thu tuyển 177 phụ nữ (73% là phụ nữ châu Á), từ 2011 đến 2016 (đang mang thai hoặc có thai sau khi thu tuyển), ghi nhận tuổi trung bình của mẹ là 33 tuổi, lớn hơn tuổi mẹ trong nghiên cứu của chúng tôi.¹⁰ Sự khác biệt có thể là do phụ nữ sống ở Mỹ có khuynh hướng sinh con muộn hơn so với phụ nữ sống ở châu Á.

Về nhóm tuổi, nhóm thai phụ <30 tuổi ưu thế hơn (57%) so với ≥30 tuổi (43%). Theo báo cáo năm 2020 của Phạm Minh Khuê ở Hải Phòng, có 102/183 (55,7%) thai phụ nhiễm HBV ≤30 tuổi và 81/183 (44,3%) thai phụ nhiễm HBV >30 tuổi, tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi.¹⁰¹ Nhóm tuổi ≤30 của thai phụ nhiễm HBV trong nghiên cứu của P.T.C.Tiên năm 2021 tại Cần Thơ cũng chiếm ưu thế (69,2%) so với thai phụ >30 tuổi.¹⁰² Trong nghiên cứu trước đây khoảng 15 năm của N.M.Trung tại An Giang (2007), thai phụ nhiễm HBV ≤30 tuổi chiếm đa số, với tỉ lệ là 83,7% (36/43),⁵³ cũng là các bà mẹ trẻ tuổi chiếm đa số.

Khoảng 2/3 (71%) thai phụ nhiễm HBV mạn tham gia nghiên cứu cư ngụ tại TPHCM, do sự thuận tiện di chuyển khi khám và theo dõi tại BVBNĐ. Tuy nhiên, con số này có thể bao gồm các thai phụ từ các tỉnh đến TPHCM tạm trú để làm việc. Gần 99% các bà mẹ trong nghiên cứu học từ cấp 2 trở lên, trong đó có hơn 2/3 (74%) đã học xong lớp 12. Các thai phụ trong nghiên cứu tại Hải Phòng cũng có đến 96% có học vấn từ cấp 2-3 trở lên.¹⁰¹ Trình độ học vấn của thai phụ nhiễm HBV trong nghiên cứu năm 2007 tại An Giang thì thấp hơn hẳn, với tỉ lệ có trình độ từ cấp 3 trở lên chỉ có 9,3% (4/43) và có đến 11,6% (5/43) trường hợp bị mù chữ.⁵³ Điều này cho thấy phụ nữ thời nay có trình độ học vấn nâng lên hẳn so với phụ nữ 15 năm trước.

Về nghề nghiệp, các bà mẹ tham gia nghiên cứu làm trong nhiều ngành nghề khác nhau, với khoảng 1/5 là nội trợ. Theo N.M.Khuê tại Hải Phòng, có 8,9% thai phụ nhiễm HBV làm nội trợ hoặc buôn bán nhỏ.¹⁰¹ Theo kết quả nghiên cứu của N.M. Trung năm 2007, có đến gần một nửa thai phụ nhiễm HBV trong nghiên cứu là nội trợ (20/43; 46,5%).⁵³ Như vậy, có thể nhận thấy xã hội tiến bộ theo thời gian, phụ nữ vừa có trình độ nâng cao hơn, vừa có công việc làm ổn định. Các bà mẹ nhiễm HBV mạn sẽ có ý thức tốt hơn trong chăm sóc sức khỏe, tuân thủ việc phòng ngừa lây HBV cho con cũng như theo dõi và điều trị VGB cho chính mình.

Có hơn một nửa thai phụ mang thai con rạ (mang thai từ lần 2 trở lên), đặc biệt có 2 trường hợp là mang thai lần 4 và một trường hợp mang thai lần 5. Nghiên cứu của Phạm Minh Khuê, tại một bệnh viện chuyên khoa Phụ Sản ở Hải Phòng, ghi nhận 115/183 (62,8%) thai phụ nhiễm HBV mang thai con rạ, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.¹⁰¹ Có thể là do sự khác nhau khác nhau về vùng miền và về bệnh viện chuyên khoa triển khai nghiên cứu.

Thông tin cân nặng trước khi mang thai và chiều cao được thai phụ cung cấp, từ đó tính ra chỉ số BMI [$BMI = \text{cân nặng} / (\text{chiều cao})^2$]. Dựa vào thang phân loại dinh dưỡng của Hiệp hội đái tháo đường các nước châu Á dành cho người châu Á (International Diabetes Institute and Regional Office for the Western Pacific, IDI & WPRO),¹⁰³ BMI trước khi mang thai của các thai phụ nhiễm HBV mạn tham gia nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.2. Hơn một nửa số thai phụ có BMI bình

thường (18,5-22,9), khoảng 1/5 thai phụ có BMI trước mang thai là thừa cân (23-24,9) hoặc béo phì độ 1 (25-29,9), không có người phụ nữ nào béo phì từ độ 2 trở lên. Chỉ có 1,6% thai phụ được ghi nhận có tiền sử gan nhiễm mỡ. Bệnh nhân nhiễm HBV mạn cần được tầm soát u gan định kỳ, một trong các công cụ tầm soát là siêu âm gan. Có 290 thai phụ nhiễm HBV mạn tham gia nghiên cứu được thực hiện siêu âm trong thai kỳ này, kết quả cho thấy tỉ lệ thai phụ có gan nhiễm mỡ trên siêu âm bụng cũng không nhiều, chỉ có 4,5%.

Khi thu thập thông tin về bệnh đái tháo đường thai kỳ, 3,7% thai phụ tham gia nghiên cứu báo cáo có đái tháo đường trong thai kỳ này. Trong nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu tại một bệnh viện phụ sản của Trung Quốc năm 2017, Lu Li và cs ghi nhận tỉ lệ đái tháo đường thai kỳ ở thai phụ nhiễm HBV mạn là 29% (63/317), cao hơn hẳn so với trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Lu Li còn phát hiện đây là một trong các yếu tố có liên quan đến tình trạng viêm gan sau sinh.⁷⁵

Tóm lại, từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới, có thể thấy rằng thai phụ nhiễm HBV mạn có tuổi trung bình là gần 30 tuổi, với nhóm tuổi <30 chiếm ưu thế. Thai phụ phần lớn sống tại TPHCM, học xong PTTH, không nhiều phụ nữ chỉ làm nội trợ. Riêng trong nghiên cứu của chúng tôi, hơn một nửa thai phụ có BMI trước mang thai bình thường, tỉ lệ thấp thai phụ có gan nhiễm hay đái tháo đường thai kỳ. Các thai phụ nhiễm HBV mạn tham gia trong nghiên cứu của chúng tôi có thể mang tính đại diện cho thai phụ nhiễm HBV mạn của TPHCM và các tỉnh thành từ miền Trung trở vào Nam, vì BVBNĐ là bệnh viện chuyên khoa hàng đầu về bệnh truyền nhiễm của khu vực phía nam. Đơn vị khám chuyên khoa gan của bệnh viện hàng ngày tiếp nhận khám và điều trị ngoại trú cho hơn 500 lượt khám về bệnh viêm gan vi rút đến từ TPHCM, các tỉnh thành khu vực miền Nam và miền Trung.

4.1.2. Đặc điểm dịch tễ và tiền sử liên quan đến HBV của thai phụ nhiễm HBV mạn

Có 80 thai phụ (21,3%) đã biết mình bị nhiễm vi rút viêm gan B ít nhất từ 10 năm trở lên. Gần 80% thai phụ biết nhiễm HBV dưới 10 năm, nghĩa là hầu hết các

phụ nữ được chẩn đoán nhiễm HBV khi đã trưởng thành. Về tiền sử đã từng dùng thuốc kháng HBV được ghi nhận là 16,9% trong nhóm thai phụ có chỉ định TDF trong thai kỳ này, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ còn lại, hầu hết là nhằm mục đích dự phòng lây nhiễm HBV mẹ-con (Bảng 3.3). Điều này là phù hợp vì chỉ định TDF trong thai kỳ này cũng chủ yếu dựa vào tải lượng vi rút cao và hầu hết là để điều trị dự phòng lây HBV từ mẹ sang con.

Về tiền sử gia đình có người nhiễm HBV, có 174 thai phụ (46,4%) có ít nhất một người thân là cha mẹ, anh chị em ruột cũng nhiễm HBV, với hơn 1/3 trường hợp có ít nhất một người là mẹ bị nhiễm HBV (Bảng 3.3). Điều này phù hợp với tình trạng nhiễm HBV mạn ở vùng lưu hành cao có đường lây quan trọng là lây theo chiều dọc, từ mẹ sang con.³ Nghiên cứu 153 thai phụ tại Lào ghi nhận 45 trường hợp có người trong gia đình nhiễm HBV (tỉ lệ là 29%, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi), 10 trường hợp người thân này tử vong vì ung thư gan.⁹⁸

Tiền sử gia đình HCC và/hoặc xơ gan được ghi nhận trong 9,3% trường hợp (35 ca). Những người trong gia đình này không chỉ có cha mẹ và anh chị em ruột mà bao gồm cả ông bà và cô dì chú bác ruột. Trong nhóm thai phụ không có chỉ định dùng TDF, có 12 trường hợp được ghi nhận tiền sử gia đình này nhưng chưa được bác sĩ lâm sàng cho đặc trị viêm gan B mạn, có thể là do tiền căn HCC và/hoặc xơ gan của thể hệ không phải là trực tiếp (ông bà và cô dì chú bác) nên bác sĩ cân nhắc theo dõi thêm (Bảng 3.3).

Về tình trạng nhiễm HBV của chồng, có 8% (30 thai phụ) ghi nhận chồng cũng bị nhiễm HBV (không xác định có phải là mạn tính hay không). Điều đáng lưu ý là có đến 174/375 chồng của các thai phụ (46%) chưa từng xét nghiệm tầm soát HBV (Bảng 3.3). Một nghiên cứu về thai phụ nhiễm HBV tại Lào có tới 75% thai phụ không biết về tình trạng HBV của chồng.⁹⁸ Việc cần thiết là tuyên truyền xét nghiệm HBV tầm soát tiền hôn nhân cũng như tư vấn sớm tầm soát HBV cho những người thân của bệnh nhân bị nhiễm HBV.

Như vậy, có thể thấy tiền sử gia đình về HBV của thai phụ nhiễm HBV mạn tham gia nghiên cứu khá phù hợp với tình hình nhiễm HBV ở vùng lưu hành cao có đường lây quan trọng là lây dọc từ mẹ sang con và đưa đến hậu quả HCC và xơ gan.

4.1.3. Đặc điểm dấu ấn HBV và transaminases ở thai phụ nhiễm HBV mạn vào thời điểm xem xét chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

Có 208/375 thai phụ (55,5%) được chỉ định dùng TDF sau khi thu tủy, nhằm mục đích điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con và/hoặc điều trị VGVR B mạn cho chính bà mẹ. Tỷ lệ này gần bằng với tỷ lệ báo cáo của L.T.B. Ngọc năm 2020 là 56,5%.⁵⁶ Nghiên cứu của N.M. Khuê ở Hải Phòng (2017-2018) ghi nhận tỷ lệ này là 18%, thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, có lẽ là vì nghiên cứu của N.M. Khuê thực hiện tại một bệnh viện chuyên khoa phụ sản.¹⁰¹ Một nghiên cứu tại Úc từ 2006 đến 2019 ở 198 thai phụ nhiễm HBV có HBeAg (+) đã báo cáo tỷ lệ dùng TDF dự phòng lây HBV mẹ-con là 67,2%, cao hơn hẳn so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể dễ dàng giải thích vì tiêu chuẩn nhận vào là thai phụ có HBeAg (+) nên có liên quan đến tải lượng vi rút cao.¹⁰⁴

Có 266 thai phụ được thực hiện xét nghiệm HBeAg tại BVBNĐ vào thời điểm thu tủy và 107 thai phụ được thu thập kết quả HBeAg từ hồ sơ khám bệnh có sẵn. Theo thông tin tham khảo một số kit xét nghiệm HBeAg được sử dụng phổ biến, các xét nghiệm này có độ nhạy từ 99,1% đến 100% và độ đặc hiệu từ 99,5% đến 100%. Trong 373 thai phụ có kết quả xét nghiệm HBeAg, 59,5% (222 ca) có kết quả HBeAg (+), tập trung chủ yếu trong nhóm thai phụ có chỉ định dùng TDF (Bảng 3.4). Nghiên cứu của L.T. Phương cũng tại BVBNĐ thì báo cáo tỷ lệ HBeAg (+) là 78%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.¹⁴ Trong nghiên cứu của L.T.B. Ngọc tại phòng khám Sản Nhi Diamond (TPHCM) năm 2020, tỷ lệ HBeAg (+) là 66% (76/106), cao hơn không nhiều so với tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi.⁵⁶ Tỷ lệ HBeAg trong nghiên cứu của N.M. Khuê tại Hải Phòng là 23% (42/183),¹⁰¹ trong nghiên cứu của Latthaphasavang tại Lào là 39% (60/153).⁹⁸ Tỷ lệ thai phụ nhiễm HBV có HBeAg (+) trong một nghiên cứu tại Campuchia là 23% (29/128).¹⁰⁵ Nghiên cứu tại Úc của Giles và cs báo cáo tỷ lệ thai phụ có HBeAg (+) là 23,8% (30/126).⁶⁴ Trong nghiên cứu 310

thai phụ của Kushner và cs tại Pennsylvania (Mỹ), trong 128 thai phụ được xét nghiệm HBeAg, tỉ lệ HBeAg (+) là 19,5%.⁸ Nhìn chung, tỉ lệ HBeAg (+) khác nhau giữa các nghiên cứu, có thể do khác nhau về địa điểm và thời gian nghiên cứu.

Trong 375 thai phụ tham gia nghiên cứu, có một thai phụ được sử dụng kết quả HBV DNA của cơ sở y tế khác để xét chỉ định dùng TDF (HBV DNA = 660.000 IU/mL, thuộc nhóm TDF) nên kết quả HBV DNA của trường hợp này không đưa vào phân tích và so sánh. Có 203/374 trường hợp (54,3%) có tải lượng HBV DNA >200.000 IU/mL. Các thai phụ này được chỉ định uống TDF chủ yếu là để điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con, có thể đồng thời còn nhằm để điều trị VGB mạn cho chính mẹ. Nhóm có chỉ định dùng TDF trong nghiên cứu tổng cộng là 208 ca, bao gồm 204 ca nói trên và 4 ca (2%) có HBV DNA thấp < 200.000 IU/mL. Tỉ lệ thai phụ tham gia nghiên cứu có HBV DNA < 2000 IU/mL và HBV DNA = 2000-200.000 IU/mL lần lượt là 35,3% và 10,4%. Trong số này, có 4 trường hợp được dùng TDF nhằm để điều trị VGB mạn cho chính mẹ, không thuộc chỉ định điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con. Theo nghiên cứu của L.T. Phương, 439/603 (72%) có HBV DNA >10⁶ copies/mL (>200.000 IU/mL), cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.¹⁴ Trong khi đó, nghiên cứu của N.M. Khuê tại Hải Phòng báo cáo tỉ lệ thai phụ có HBV DNA > 200.000 IU/mL chỉ có 13,1%, thấp tương tự khi so sánh về HBeAg.¹⁰¹

Theo hướng dẫn của BYTVN 2019 và EASL 2017, thai phụ nhiễm HBV mạn có thể được xét chỉ định điều trị dự phòng lây HBV mẹ-con dựa vào qHBsAg >10⁴ IU/mL thay vì dựa vào HBV DNA. Chúng tôi nhận thấy trung vị của qHBsAg trong nhóm TDF là 25.663 IU/mL, cao hơn hẳn so với nhóm Không-TDF (922 IU/mL, p<0,001), và cũng cao hơn ngưỡng 10⁴ IU/mL của chỉ định điều trị dự phòng (bảng 3.4 và hình 3.1). Tuy nhiên, có đến 21,6% (45/208) thai phụ thuộc nhóm TDF có qHBsAg ≤10⁴ IU/mL (hình 3.1). Việc xét chỉ định TDF trong nghiên cứu chủ yếu dựa vào HBV DNA >200.000 IU/mL (ngưỡng chỉ định điều trị dự phòng), nhưng kết quả phân tích cho thấy có tới 1/5 trường hợp cần uống TDF lại có qHBsAg ≤10⁴ IU/mL. Như vậy, trong trường hợp thai phụ có qHBsAg > 10⁴ IU/mL, bác sĩ có thể yên tâm

chỉ định TDF điều trị dự phòng lây HBV mẹ-con. Ngược lại, nếu qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL, bác sĩ nên dựa vào kết quả xét nghiệm HBV DNA để ra quyết định cho thai phụ uống hay không uống TDF dự phòng lây nhiễm mẹ-con.

Trung vị AST và ALT xét nghiệm khi thu tủy của thai phụ tham gia nghiên cứu lần lượt là 20 U/L và 16 U/L. Trung vị này ở nhóm TDF (lần lượt là 21 U/L và 18 U/L) cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm Không-TDF (lần lượt là 19 U/L và 14 U/L). Tuy nhiên, các giá trị trung vị này đều < 25 U/L, nghĩa là nhỏ hơn ULN của AST, ALT của nữ (theo BYTVN 2019),⁶⁹ cho nên sự so sánh cao hơn này của transaminases không có ý nghĩa về lâm sàng.

Có 16 trường hợp (4,3%) thai phụ có ALT > 2 lần ULN (> 50 U/L) và 14/16 trường hợp này thuộc về nhóm TDF (Bảng 3.4). ALT tăng > 2 lần ULN là biểu hiện của VGHD, nhiều khả năng tình trạng nhiễm HBV mạn của thai phụ đang trong giai đoạn thải trừ miễn dịch (VGVR B mạn HBeAg dương) hoặc giai đoạn trốn thoát miễn dịch (VGVR B mạn HBeAg âm). Các trường hợp ALT > 2 ULN này được uống TDF là nhằm đặc trị viêm gan B mạn cho mẹ và cũng đồng thời nhằm dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con (nếu HBV DNA > 200.000 IU/mL). Nghiên cứu năm 2021 tại bệnh viện Quân Y 103 của L.T.H. Vân ghi nhận 43/120 (35,8%) thai phụ nhiễm HBV có ALT > 2 ULN, với ngưỡng ULN của ALT là 22 U/L.¹³ Nghiên cứu của L.T.Q. Ngân năm 2011 tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định báo cáo tỉ lệ này là 48,7% (39/80), với ngưỡng ULN của ALT là 19 U/L.¹² Một vài tác giả khác trên thế giới báo cáo tỉ lệ tăng ALT > 2 ULN trong thai kỳ ở thai phụ nhiễm HBV từ 3,86%-17,7% (với ngưỡng ULN của ALT là 40 U/L).^{99,106} Nhìn chung, tỉ lệ thai phụ nhiễm HBV có tăng ALT > 2 ULN rất thay đổi qua các nghiên cứu.

Khi việc uống TDF nhằm điều trị viêm gan B mạn cho mẹ, thời gian điều trị là kéo dài trong nhiều năm, không có dự kiến ngừng thuốc sau sinh 1-3 tháng như trong chỉ định điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con. Các thai phụ đều được bác sĩ điều trị tư vấn rõ vào thời điểm kê đơn thuốc. Theo nghiên cứu của N.M. Khuê, tỉ lệ thai phụ có HBV DNA > 200.000 IU/mL thấp nên tỉ lệ có chỉ định uống TDF dự phòng lây truyền mẹ-con cũng thấp, chỉ 13,1% (24/183).¹⁰¹

4.1.4. Đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn có chỉ định dùng Tenofovir disoproxil fumarate điều trị dự phòng lây truyền HBV mẹ-con và/hoặc điều trị viêm gan vi rút B mạn cho mẹ

Bảng 3.5 trình bày đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn có chỉ định dùng TDF điều trị dự phòng lây truyền HBV mẹ-con và/hoặc điều trị VGVR B mạn cho mẹ. Theo hướng dẫn của BYTVN 2019 cũng như hướng dẫn của TCYTTG 2020 và các hiệp hội gan mật như APASL 2022, EASL 2017, AASLD 2018, cần chỉ định TDF cho các thai phụ có HBV DNA > 200.000 IU/mL nhằm điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.^{3,7,29,69,92} Bên cạnh đó, thai phụ nhiễm HBV mạn cũng được bác sĩ xem xét về chỉ định điều trị VGVR B mạn cho chính bà mẹ, dựa theo hướng dẫn của BYTVN 2019.⁶⁹ Trong 208 thai phụ uống TDF, có 186 trường hợp chỉ nhằm để dự phòng lây HBV mẹ-con vì các trường hợp này có HBV DNA > 200.000 IU/mL, không có tăng ALT và không có tiền sử gia đình HCC/xơ gan. Trong 22 trường hợp còn lại, 18 ca uống TDF vừa nhằm đặc trị cho chính mẹ vừa nhằm dự phòng lây cho con, 4 ca uống TDF là để điều trị cho chính mẹ (do có tiền sử gia đình K gan/xơ gan). Tỷ lệ thai phụ có tiêu chuẩn đặc trị VGB cho mẹ trong nghiên cứu là 5,9% (22/375), gần bằng với tỷ lệ 4,9% trong nghiên cứu tại Hải Phòng (9/183).¹⁰¹ Khi việc uống TDF nhằm điều trị viêm gan B mạn cho mẹ, thời gian điều trị là kéo dài trong nhiều năm, không có dự kiến ngừng thuốc sau sinh 1-3 tháng như trong chỉ định điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con. Các thai phụ cần được bác sĩ điều trị tư vấn rõ vào thời điểm kê đơn thuốc. Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới ít đề cập đến chỉ định đặc trị VGB mạn cho chính bà mẹ trong thời kỳ mang thai, các tác giả chủ yếu tập trung vào điều trị dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.

4.1.5. Mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA ở thai phụ nhiễm HBV mạn

Mối tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA đã được báo cáo trong một số nghiên cứu, ở bệnh nhân nhiễm HBV không mang thai và ở phụ nữ mang thai. Độ tương quan mạnh trong giai đoạn dung nạp miễn dịch và thải trừ miễn dịch, tương quan trung bình trong giai đoạn không hoạt tính (kiểm soát miễn dịch) và tương quan yếu trong giai đoạn trốn thoát miễn dịch (viêm gan B mạn HBeAg âm tính).¹⁰⁷ Mối

tương quan giữa qHBsAg và HBV DNA ở thai phụ nhiễm HBV mạn trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự báo cáo của một số tác giả.^{108,109} Nghiên cứu của Fujiko năm 2015 ghi nhận mức độ tương quan trung bình ($r=0,513$) khi phân tích toàn bộ 64 ca, mức độ tương quan mạnh ở nhóm thai phụ có HBeAg (+) ($r=0,659$) và không tương quan ở nhóm thai phụ có HBeAg (-) ($r=0,194$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự tương quan mạnh cũng được thể hiện rõ khi phân tích trong toàn bộ 375 thai phụ, với $r=0,79$ (KTC95%= 0,75 - 0,83). Fujiko phân nhóm theo HBeAg, với HBeAg (+) phản ánh mức độ tăng sinh cao của vi rút. Nghiên cứu của chúng tôi thì phân nhóm theo chỉ định TDF, nhóm TDF (hầu hết có tải lượng HBV DNA cao) có mối tương quan mạnh ($r=0,81$, KTC95%= 0,76 - 0,85) giữa qHBsAg và HBV DNA, nhóm Không-TDF (HBV DNA ≤ 200.000 IU/mL) thì có mối tương quan khá yếu ($r=0,24$, KTC95%= 0,09 - 0,38) (Hình 3.2). EASL 2017 và BYTVN 2019 đã có hướng dẫn chỉ định TDF dự phòng lây nhiễm HBV mẹ-con cho các phụ nữ mang thai nhiễm HBV dựa vào kết quả qHBsAg $>10^4$ IU/mL thay vì dựa vào kết quả HBV DNA >200.000 IU/mL.^{69,92} Chi phí xét nghiệm qHBsAg trung bình vào khoảng 500.000 đồng/xét nghiệm, rẻ hơn hẳn so với giá thành xét nghiệm định lượng HBV DNA (khoảng 1.400.000 đồng/xét nghiệm). Tuy nhiên, qHBsAg không luôn sẵn có ở nhiều cơ sở y tế đa khoa cũng như ở các bệnh viện chuyên khoa Phụ Sản. Tuy nhiên, như đã trình bày ở tiểu mục 4.1.3, có tới 21,6% thai phụ cần uống TDF nhưng xét nghiệm qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL. Do đó, đối với các thai phụ có qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL, bác sĩ nên dựa vào kết quả xét nghiệm HBV DNA trong việc ra quyết định uống hay không uống TDF dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.

4.2. Tỷ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

4.2.1. Tỷ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh theo các đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn

Trong giai đoạn 12 tháng hậu sản, ở những người mẹ bị nhiễm HBV mạn tính, trung bình có **2,92** trường hợp mới mắc VGHD xảy ra trên 100 người-tháng theo dõi, với KTC95% (2,3 - 3,7). Nói cách khác, khi theo dõi 100 phụ nữ nhiễm HBV mạn

trong thời gian hậu sản 12 tháng, trung bình mỗi tháng có 3 sản phụ xảy ra tình trạng VGHD sau sinh. Không có sự khác biệt về tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh theo tuổi, số lần sinh con và BMI trước mang thai. Tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh ở thai phụ có đái tháo đường thai kỳ không cao hơn có ý nghĩa so với thai phụ không có đái tháo đường thai kỳ (Bảng 3.6). Tương tự, tình trạng gan nhiễm mỡ của thai phụ không có liên quan đến VGHD sau sinh (Bảng 3.7).

Khi so sánh tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh giữa các phân nhóm theo HBeAg (dương tính so với âm tính), theo HBV DNA (>200.000 IU/mL so với ≤ 200.000 IU/mL) và theo qHBsAg ($>10^4$ IU/mL so với $\leq 10^4$ IU/mL), có sự nhất quán về kết quả là tỉ suất mới mắc ở nhóm có HBeAg (+), HBV DNA cao và qHBsAg cao hơn hẳn so với nhóm còn lại ($p < 0,001$), với tỉ số tỉ suất mới mắc lần lượt là 5,47 (2,61 – 13,24), 5,52 (2,80 – 12,12) và 2,35 (1,40 – 4,04) (Bảng 3.7). Ở người nhiễm HBV mạn đang không dùng thuốc kháng vi rút, HBeAg (+) có liên quan đến tải lượng vi rút cao. Mặt khác, qHBsAg và HBV DNA của thai phụ ở thời điểm thu tuyển cũng có tương quan khá mạnh ($r=0,79$) (Biểu đồ 3.2). Như vậy, có sự gia tăng có ý nghĩa về số trường hợp mới mắc viêm gan hoạt động xảy ra trên 100 người-tháng theo dõi đối với những thai phụ có HBeAg (+), HBV DNA >200.000 IU/mL và qHBsAg $>10^4$ IU/mL. Việc uống TDF trong thai kỳ hầu hết nhằm mục đích dự phòng lây HBV mẹ-con, được chỉ định khi có HBV DNA cao (204/208 trường hợp uống TDF có HBV DNA >200.000 IU/mL) nên kéo theo kết quả là VGHD, VGBP sau sinh cũng gặp nhiều hơn trong nhóm bà mẹ có chỉ định uống TDF trong thai kỳ (Bảng 3.7). Thai phụ có tiền sử đã từng dùng thuốc kháng vi rút trong quá khứ dường như có tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh cao hơn so với nhóm còn lại (4,70/100 người-tháng so với 2,47/100 người-tháng) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,131$) (tỉ số tỉ suất mới mắc là 1,72 với KTC95%=0,78 – 3,39) (Bảng 3.7).

Tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh cũng được ghi nhận cao gấp 2,91 lần (KTC95%= 1,63 – 4,99) ở nhóm có ALT lúc thu tuyển > 1 ULN (so với nhóm thai phụ có ALT bình thường (≤ 25 U/L) ($p < 0,001$) (Bảng 3.7). Như vậy, mức ALT trên mức bình thường trong thai kỳ dường như có liên quan đến viêm gan hoạt động sau

sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn. Như đã đề cập khi bàn luận về tỉ lệ mới mắc tích lũy (mục 4.2.1), xét nghiệm ALT tăng phản ánh tình trạng tổn thương hay hoại tử tế bào gan, với mức tăng > 2 ULN là có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, ALT > 1 ULN ở thai phụ nhiễm HBV mạn cần được lưu ý theo dõi vì có thể có tiềm năng tiến triển đến VGHD trong tương lai.

Tóm lại, tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh ở các thai phụ có HBV DNA > 200.000 IU/mL, qHBsAg $> 10^4$ IU/mL, HBeAg (+) và ALT > 1 ULN khi thu tuyền cao hơn có ý nghĩa so với nhóm còn lại.

Năm 2016, một nghiên cứu đa trung tâm được tiến hành nhằm hồi cứu số liệu trên 101 phụ nữ có thai nhiễm HBV mạn từ năm 1997 đến năm 2015 tại Mỹ. Trong nghiên cứu, mức ALT gấp từ 5 lần ULN trở lên hoặc gấp 3 lần trở lên so với mức cơ bản trước đó của bệnh nhân được xem là VGBP. Những phụ nữ bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi rút trong khi mang thai sẽ không được đưa vào phân tích về kết cuộc VGHD sau sinh. Kết quả cho thấy bùng phát ALT (99 - 2522 U/L) được quan sát thấy ở 10% (5/51) phụ nữ trong vòng 3 tháng đầu sau sinh, nghĩa là tỉ suất mới mắc của VGHD trong vòng 3 tháng đầu sau sinh là 3,27 ca/100 người-tháng.⁷⁴ Tỉ suất mới mắc này gần bằng với kết quả nghiên cứu của luận án.

Một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu công bố kết quả vào năm 2019 tại Bắc Mỹ được thực hiện trong giai đoạn 2011-2016 với mục tiêu đánh giá những thay đổi về các dấu hiệu sinh hóa và dấu ấn huyết thanh vi rút của phụ nữ nhiễm HBV mạn trong thời gian mang thai và sau sinh. Với quy ước VGBP là khi giá trị ALT gấp từ 5 lần trở lên ULN, kết quả cho thấy trong số những thai phụ ban đầu không điều trị bằng thuốc kháng vi rút, có 4,3% (4/92) sản phụ có bùng phát ALT trong giai đoạn sau sinh (15 tuần đến < 48 tuần sau sinh), tính ra tỉ suất mới mắc là 0,53 ca/100 người-tháng. Tỉ lệ này đối với những bà mẹ đang được điều trị bằng thuốc kháng vi rút là 5,6% (2/36), tính ra tỉ suất mới mắc là 0,67 ca/100 người-tháng. Số liệu này thấp hơn so với nghiên cứu của nghiên cứu sinh là do sự khác nhau về thời gian theo dõi cũng như khác nhau về cách quy ước mức tăng ALT. Đối với những bà mẹ bị gián đoạn khi điều trị thuốc kháng vi rút (ngừng thuốc trong tuần đầu sau sinh), con số bùng

phát ALT lên tới 17,2% (5/29) (xảy ra trong 7-14 tuần sau khi ngừng thuốc), tương đương tỉ suất mới mắc là 9,85 ca/100 người-tháng.¹⁰ Tỉ suất mới mắc này cao hẳn trong giai đoạn 2-3 tháng đầu hậu sản, một phần có thể là do các bà mẹ tự ngừng thuốc sớm ngay sau sinh.

Một nghiên cứu hồi cứu khác được tiến hành tại Trung Quốc trong giai đoạn 2008 đến năm 2015 với cùng ngưỡng quy ước về VGBP là ALT gấp 5 lần ULN. Kết quả cho thấy, trong số 3367 thai phụ nhiễm HBV mạn tính được theo dõi 16 tuần trong thời kì hậu sản, 3,5% thai phụ xảy ra VGBP, tính ra tỉ số mới mắc là 0,88 ca/100 người-tháng, thấp hơn so với nghiên cứu của nghiên cứu sinh, cũng được giải thích là do sự khác nhau về cách quy ước mức tăng ALT và về thời gian theo dõi.¹¹

Một nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm được thực hiện từ năm 2010 đến năm 2015 tại Trung Quốc. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm mô tả những thay đổi tự nhiên của tình trạng viêm gan và những mối liên quan ảnh hưởng trên những phụ nữ có HBsAg dương tính ít nhất 6 tháng trong giai đoạn mang thai và thời kỳ hậu sản. Mỗi bệnh nhân được theo dõi đến 52 tuần sau sinh. Các thông số vi rút học và sinh hóa được đánh giá trong suốt quá trình theo dõi. Ngưỡng VGHD là mức ALT gấp từ 2 lần ULN trở lên. Tổng cộng có 1097 bà mẹ đã hoàn thành toàn bộ quá trình theo dõi bao gồm 451 người dùng telbivudine, 178 người dùng tenofovir và 468 người không điều trị bằng thuốc kháng vi rút. Kết quả ghi nhận 19,78% và 17,05% xảy ra VGHD ở thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau sinh.⁹ Tỉ suất mới mắc của VGHD trong vòng 1 tháng sau sinh là 19,78 ca/100 người-tháng; tỉ suất mới mắc của viêm gan hoạt động trong vòng 3 tháng sau sinh là 5,68 ca/100 người-tháng. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của nghiên cứu sinh là do thời gian theo dõi sau sinh ngắn hơn.

Một nghiên cứu khác năm 2017 tại Bắc Kinh, Trung Quốc, theo dõi 317 bà mẹ sau sinh, ghi nhận 9,8% trường hợp có ALT tăng > 2 lần ULN vào thời điểm sau sinh một tháng, nghĩa là tỉ suất mới mắc của VGHD trong vòng 1 tháng sau sinh là 9,78 ca/100 người-tháng. Cũng trong nghiên cứu này, tỉ lệ VGHD ở thời điểm sau sinh 3 tháng là 2,5%, tính ra tỉ suất mới mắc của viêm gan hoạt động trong vòng 3 tháng sau sinh là 0,84 ca/100 người-tháng.⁷⁵

Trong nghiên cứu của L.T.Phuông tại BVBNĐ năm 2017, vào thời điểm tái khám sau sinh 2 tháng, số ca xảy ra VGBP (ALT >5 lần ULN, ngưỡng ULN của ALT áp dụng trong NC là 40 U/L) là 77 trong tổng số 606 thai phụ tham gia nghiên cứu, tính ra tỉ suất mới mắc của VGBP trong vòng 2 tháng sau sinh là 6,35 ca/100 người-tháng. Nghiên cứu của nghiên cứu sinh nếu chỉ tính riêng cho VGBP trong vòng 3 tháng sau sinh thì tỉ suất mới mắc của VGBP là 1,67 ca/100 người-tháng, thấp hơn của tác L.T.Phuông.¹⁴

Nhìn chung, tỉ suất mới mắc của VGHD, VGBP sau sinh báo cáo qua các nghiên cứu thường không tương tự nhau. Ngay cả trong cùng một ngưỡng quy ước về mức tăng của ALT, tỉ suất mới mắc này cũng thay đổi và khác nhau giữa các nghiên cứu. Ngay cả trong cùng một mức quy ước về ngưỡng ALT, tỉ lệ xảy ra bùng phát viêm gan cũng thay đổi và rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Các nghiên cứu không chỉ khác nhau về địa điểm nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu (hồi cứu hoặc tiền cứu), thời gian thu thập số liệu, thời gian theo dõi sau sinh ... mà còn khác nhau về ngưỡng ULN của ALT được áp dụng. Các nghiên cứu tại Mỹ thường áp dụng ngưỡng ULN của ALT là 19 hoặc 20 U/L, trong khi các nghiên cứu tại Trung Quốc thì sử dụng ngưỡng ULN của ALT là 40 U/L (Bảng 4.1).^{8,10,11,34,74,75}

Bảng 4.1. So sánh tỉ lệ xảy ra VGHD/VGBP trong giai đoạn đầu sau sinh giữa các nghiên cứu

Tác giả - năm công bố	Năm nghiên cứu	Nơi nghiên cứu	Mức tăng ALT	Tỉ lệ VGHD/VGBP hậu sản
Chang 2016 ⁷⁴	1997 - 2015	Mỹ	ALT >5 ULN	10% (không uống NAs trong thai kỳ)
Liu 2018 ⁹	2010 - 2015	Trung Quốc	ALT >2 ULN	19,78%
Yi 2018 ¹¹	2008 - 2015	Trung Quốc	ALT >5 ULN	3,5%
Bzowej 2019 ¹⁰	2011 - 2016	Bắc Mỹ	ALT >5 ULN	4,3% (không uống NAs trong thai kỳ) 5,6% (đang dùng NAs)

				17,2% (ngưng NAs 1 tuần sau sinh)
Kushner 2018 ⁸	2006 - 2015	Đông Nam Pennsylvania	ALT >2 ULN	16%
			ALT >5 ULN	5%
L.T. Phuong 2019 ¹⁴	2015 - 2017	BVBNĐ	ALT >5 ULN	15,9% (ngưng TDF sau sinh 1 tháng) 4,3% (không dùng TDF trong thai kỳ)
Nghiên cứu của luận án này	2019 - 2022	BVBNĐ	ALT >2 ULN	19,2%
			ALT >5 ULN	5%

VGHD: Viêm gan hoạt động (ALT >2 ULN)

VGBP: Viêm gan bùng phát (ALT >5 ULN)

4.2.2. Tỷ lệ mới mắc tích lũy của viêm gan hoạt động sau sinh

Biểu đồ 3.3, 3.4, 3.5 và 3.6 trình bày tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh tăng dần trong 12 tháng hậu sản. Cụ thể, tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD từ lúc sinh đến 3 tháng, đến 6 tháng, đến 9 tháng và đến 12 tháng lần lượt là: **17,5%** (KTC95%= 13,3-22,9%), **23,3%** (KTC95%= 18,5-29,2%), **26,3%** (KTC95%= 21,2-32,3%) và **30,3%** (KTC95%= 24,5-37,1%). Biểu đồ thể hiện tỉ lệ mới mắc tích lũy tăng rõ rệt trong 6 tháng đầu sau sinh và tăng nhanh nhất vào giai đoạn 2-3 tháng sau sinh. Các nghiên cứu đoàn hệ khác trên thế giới cũng theo dõi đến sau sinh khoảng 12 tháng và ghi nhận VGHD sau sinh xảy ra chủ yếu vào 6 tháng đầu của thời gian hậu sản.^{7,9,29,99} Hiện tượng này được giải thích là do hệ thống miễn dịch của bà mẹ thay đổi khi mang thai nhằm ngăn chặn sự đào thải của thai nhi và có hiện tượng phục hồi miễn dịch sau khi sinh, gia tăng của các chemokine tiền viêm. Ter Borg và cs báo cáo từ năm 2008 cũng đã giải thích tương tự về hiện tượng gia tăng ALT sau sinh, với mức ALT tăng từ ba lần trở lên ở 45% phụ nữ nhiễm HBV mạn trong vòng 6 tháng đầu sau sinh.⁶ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã khẳng định thêm về tình trạng VGHD sau sinh ở thai phụ nhiễm HBV mạn. Đây là thông tin quan trọng giúp

các bác sĩ lâm sàng lưu ý hơn trong việc theo dõi các bà mẹ đến 12 tháng sau sinh, đặc biệt là trong 6 tháng đầu hậu sản.

Khi so sánh tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh theo phân nhóm HBeAg, HBV DNA, qHBsAg và ALT của thai phụ khi thu tuyển, kết quả cho thấy tỉ lệ mới mắc tích lũy theo thời gian của VGHD sau sinh cao hơn ở các nhóm HBeAg (+), HBV DNA trên 200.000 IU/mL, qHBsAg trên 10^4 IU/mL và ALT lúc thu tuyển trên 1 ULN (>25 U/L) so với nhóm còn lại ($p<0,001$). Tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh ở các thai phụ có HBeAg (+) cao hơn 5,12 lần so với thai phụ có HBeAg âm tính, với tỉ số nguy hại (Hazard Ratio, HR) là 5,12 (KTC95%= 2,45-10,7). Tương tự, tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh ở các thai phụ có HBV DNA $>200,000$ IU/mL cao hơn 5,16 lần (KTC95%= 2,64-10,10) so với HBV DNA ≤ 200.000 IU/mL; tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh ở các thai phụ có qHBsAg $>10^4$ IU/mL cao hơn 2,26 lần (KTC95%= 1,37-3,71) so với qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL. (Biểu đồ 3.3, 3.4 và 3.5). Về bệnh học, HBeAg (+) phản ánh tình trạng vi rút tăng sinh, tải lượng HBV DNA thường cao. qHBsAg thì tương quan khá mạnh với HBV DNA ($r= 0,79$), đã được trình bày trong kết quả nghiên cứu này (Biểu đồ 3.2) và một số nghiên cứu trước đây.^{108,109} Như vậy, có một khuynh hướng chung là tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh có khuynh hướng cao theo nồng độ vi rút cao khi mang thai. Bên cạnh đó, chúng tôi còn ghi nhận tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh ở nhóm thai phụ có ALT khi thu tuyển > 1 ULN là 2,64 lần (KTC95%= 1,56-4,45) so với nhóm với nhóm ALT khi thu tuyển ≤ 1 ULN (Biểu đồ 3.6). Ngưỡng ALT bình thường ở phụ nữ là 25 U/L. Khi có tổn thương hay hoại tử tế bào gan, xét nghiệm ALT trong máu gia tăng, mức độ tăng càng cao phản ánh tình trạng tổn thương và hoại tử tế bào gan càng nhiều. Mức ALT tăng từ 2 lần ULN trở lên được xem là tăng có ý nghĩa trên lâm sàng. Khi ALT trên mức bình thường nhưng chưa tăng quá 2 lần ULN, bác sĩ lâm sàng sẽ lưu ý theo dõi. Qua kết quả trên, chúng tôi nhận thấy đường như nồng độ ALT trên mức bình thường khi mang thai có thể là một yếu tố tiềm năng có liên quan đến VGHD sau sinh. Điều này cũng đã được ghi nhận qua nghiên cứu của Wei Yi và cs.¹¹

Tóm lại, kết quả về tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh như trên giúp gợi ý các yếu tố như HBeAg, HBV DNA, qHBsAg và ALT của thai phụ khi thu tuyến có thể là yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh ở thai phụ nhiễm HBV mạn.

4.2.3. Đặc điểm của các trường hợp viêm gan hoạt động sau sinh

Trong 67 ca VGHD sau sinh, có 46 ca VGHD sau sinh 3 tháng, 12 ca VGHD sau sinh 6 tháng, 5 ca VGHD sau sinh 9 tháng và 4 ca VGHD sau sinh 12 tháng (Bảng 3.12). Như vậy, VGHD sau sinh xảy ra nhiều hơn trong 6 tháng đầu hậu sản, chiếm tỉ lệ 86,6% (58/67). Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng nhận thấy ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn, VGHD hầu hết xảy ra trong vòng 6 tháng đầu sau sinh.^{7,9,29,99} Trong 67 ca VGHD này, có 14 sản phụ có ALT >125 U/L (> 5 ULN), thỏa tiêu chuẩn VGBP (12 ca VGBP sau sinh 3 tháng, 1 ca VGBP sau sinh 6 tháng và 1 ca VGBP sau sinh 9 tháng). Tất cả đều diễn tiến ổn định sau điều trị, không vàng da và suy gan. Nghiên cứu của Wei Yi và cs cũng không ghi nhận ca nào tăng Bilirubin trong số các bà mẹ bị VGHD, VGBP sau sinh, ngay cả khi ALT >10 ULN (ngưỡng ULN của ALT được áp dụng là 40 U/L).¹¹ Nghiên cứu tại Úc của V.Nguyen và Michelle Giles cũng báo cáo VGHD sau sinh thì không nặng và thường tự ổn định.^{64,79} Điều đáng lưu ý là có đến 40/46 sản phụ (87%) thuộc nhóm TDF có biểu hiện VGHD sau sinh 3 tháng. Xét nghiệm HBV DNA của 28/41 sản phụ (68%) tại thời điểm này <2000 IU/mL. Như vậy, tình trạng VGHD sau sinh 3 tháng vẫn xảy ra ngay cả khi tải lượng vi rút của sản phụ không cao, ALT vẫn tăng mặc dù sản phụ vẫn còn đang uống TDF trong liệu trình dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con. Điều này cũng đã được một số tác giả trên thế giới ghi nhận qua các nghiên cứu.^{79,99}

Biểu đồ 3.5 thể hiện sự so sánh giá trị của ALT của thai phụ lúc vào nghiên cứu với giá trị của ALT sau sinh 3 tháng. Đường chéo màu xám thể hiện vị trí mà ALT không thay đổi theo thời gian. Khi ALT 3 tháng sau sinh gia tăng so với ALT lúc vào nghiên cứu, các chấm sẽ nằm phía trên đường chéo. Biểu đồ cho thấy hầu hết các chấm đỏ (mẹ có dùng TDF) và chấm xanh (mẹ không dùng TDF) đều phân bố trên đường chéo (màu xám), chứng tỏ rằng sau sinh 3 tháng, hầu hết những người mẹ

này đều có ALT tăng so với ALT nền khi thu tủy, kể cả họ có uống TDF hay không uống TDF từ đầu tam cá nguyệt thứ 3 của thai kỳ.

Tình trạng VGHD/VGBP sau sinh, đặc biệt là xảy ra nhiều hơn trong 3 đến 6 tháng hậu sản, được giải thích là do sự thay đổi về miễn dịch của phụ nữ trong thời kỳ mang thai và sau sinh. Khi mang thai, miễn dịch qua trung gian tế bào bị ức chế do phóng thích nhiều corticosteroids vỏ thượng thận nhằm giảm nguy cơ thải trừ bào thai do dị loài bán phần (semi-allogenic fetus). Nồng độ cortisol nội sinh tăng lên trong tam cá nguyệt thứ hai, đạt đến đỉnh điểm trong tam cá nguyệt thứ ba rồi giảm xuống nhanh chóng sau khi sinh, về bằng mức cortisol trước khi mang thai. Sự giảm nhanh nồng độ cortisol sau khi sinh cũng tương tự như tình trạng ngưng đột ngột thuốc corticosteroid, đưa đến VGHD/VGBP sau sinh.^{6,29,110}

4.3. Các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

Độ tuổi của mẹ có thể có liên quan đến chuyển tiếp từ giai đoạn dung nạp miễn dịch sang thải trừ miễn dịch nên có thể có liên qua đến VGHD sau sinh.¹¹⁰ Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa tuổi, nhóm tuổi của thai phụ với VGHD sau sinh. Số lần mang thai cũng không có liên quan với VGHD sau sinh, mặc dù có báo cáo qua phân tích đơn biến ở một số nghiên cứu khác trên thế giới nhưng mối liên quan đó không còn hiện diện ở phân tích đa biến.^{64,67,80} (Bảng 3.9). Tóm lại, tương tự các nghiên cứu khác, nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa nhận thấy rõ ràng về mối liên quan giữa tuổi, số lần sinh con của mẹ với VGHD sau sinh.

Trong thực hành lâm sàng, có sự liên quan giữa gan nhiễm mỡ, thừa cân, béo phì và đái tháo đường với tình trạng viêm gan. Do đó, chúng tôi đưa các yếu tố BMI trước mang thai, đái tháo đường thai kỳ và gan nhiễm mỡ vào phân tích đơn biến để tìm hiểu mối liên quan giữa các yếu tố này với VGHD sau sinh. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt khi so sánh nhóm BMI ≥ 23 với BMI bình thường, không khác biệt giữa có với không có đái tháo đường thai kỳ và cũng không khác biệt giữa có với

không có gan nhiễm mỡ trong thai kỳ này (Bảng 3.9 và 3.10). Có thể do số trường hợp có gan nhiễm mỡ ít (6 ca) và đái tháo đường thai kỳ cũng ít (14 ca).

Nghiên cứu của chúng tôi thu tuyển thai phụ nhiễm HBV mạn có tuổi thai 25 ± 2 tuần và đang không dùng thuốc kháng vi rút tương tự nucleos(t)ide (NAs). Khi thu thập dữ liệu về tiền căn liên quan đến HBV, chúng tôi có thu thập thông tin về tiền căn đã từng dùng NAs trong quá khứ của thai phụ. Có 47 (12,5%) thai phụ có tiền căn này, với 83% (39/47) dùng NAs nhằm mục đích dự phòng lây HBV mẹ-con. Chúng tôi nhận thấy không có vai trò của yếu tố tiền sử uống NAs trong quá khứ của thai phụ đối với VGHD sau sinh (Bảng 3.10)

Phân tích đơn biến cho thấy rõ các yếu tố về HBV trong thai kỳ có liên quan đến VGHD sau sinh như HBeAg, HBV DNA, qHBsAg, có chỉ định TDF trong thai kỳ và ALT của thai phụ khi thu tuyển ($p \leq 0,001$) (Bảng 3.10). Trong đó, thai phụ HBeAg (+) có nguy cơ VGHD sau sinh gấp 5,12 lần ($KTC95\% = 2,45 - 10,70$) so với HBeAg (-). Nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối liên hệ giữa HBeAg dương tính với bùng phát viêm gan B. Trong diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn tính, các đợt bùng phát viêm gan B bắt đầu xảy ra trong giai đoạn thanh thải miễn dịch dương tính với HBeAg.¹¹¹ Các đợt bùng phát viêm gan B cũng xảy ra trong giai đoạn phản ứng âm tính với HBeAg, nhưng ít thường xuyên hơn trong giai đoạn dương tính với HBeAg.¹¹² Thai phụ có HBV DNA cao >200.000 IU/mL có nguy cơ VGHD sau sinh tăng 5,16 lần ($KTC95\% = 2,45 - 10,7$) so với thai phụ có HBV DNA ≤ 200.000 IU/mL. Việc chỉ định TDF cho thai phụ hầu hết là do có HBV DNA cao nên kéo theo yếu tố “có chỉ định uống TDF” cũng liên quan đến VGHD sau sinh.

Xét nghiệm HBsAg định tính được sàng lọc ở tất cả phụ nữ mang thai, ở cả các quốc gia phát triển và đang phát triển.³⁰ Điều này một mặt nhằm mục đích kiểm soát lây truyền HBV mẹ con, mặt khác để đánh giá các vấn đề viêm gan B mạn ở người mẹ.^{30,113} Trong những thập kỷ gần đây, HBsAg định lượng (qHBsAg) đã nổi lên như một dấu ấn sinh học quan trọng, vì nồng độ của qHBsAg đã được chứng minh là có mối tương quan với HBV DNA và cccDNA trong tế bào gan, và do đó có thể phản ánh chính xác hơn quá trình phiên mã của vi rút và hoạt động của bệnh.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra trong một số nhóm người châu Á, qHBsAg huyết thanh cũng đã được xác nhận là một công cụ để theo dõi hoạt động của bệnh viêm gan B và xác định giai đoạn bệnh viêm gan.^{114,115,117} Trong nghiên cứu của chúng tôi, qHBsAg $>10^4$ IU/mL khi mang thai được ghi nhận làm tăng nguy cơ VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn gấp 2,26 lần (KTC95%= 1,37 – 3,71) so với qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL. VGHD sau sinh cũng có liên quan với Log(qHBsAg) với HR=1,27 (KTC95%=1,13 – 1,44). (Bảng 3.10).

Như đã trình bày trong phương pháp phân tích số liệu, dân số nguy cơ đưa vào phân tích tìm tỉ suất mới mắc của VGHD sau sinh và yếu tố nguy cơ là đã loại ra những thai phụ có ALT khi thu tuyển >50 U/L. Chúng tôi thử tìm hiểu xem thai phụ có ALT trên 25 U/L (> 1 ULN) thì có nguy cơ xảy ra VGHD sau sinh nhiều hơn so với thai phụ có ALT hoàn toàn bình thường (<25 U/L) hay không. Kết quả phân tích đơn biến cho thấy có sự gia tăng 2,64 lần (KTC95%=1,56 – 4,45) giữa thai phụ có ALT trên ngưỡng bình thường so với thai phụ có ALT hoàn toàn bình thường (Bảng 3.10). Về sự liên quan của ALT với VGHD sau sinh, có một nghiên cứu trên 3367 thai phụ nhiễm HBV mạn tại Trung Quốc ghi nhận nồng độ ALT lúc sinh là yếu tố độc lập dự đoán cho cả VGHD sau sinh ($p < 0,001$) và VGBP sau sinh ($p = 0,002$).¹¹

Để đánh giá sự ảnh hưởng thực sự của các yếu tố liên quan nói trên (HBeAg, HBV DNA, qHBsAg và ALT của thai phụ khi thu tuyển) đến VGHD sau sinh, chúng tôi dùng Hồi quy Cox đa biến nhằm kiểm soát các yếu tố có khả năng gây nhiễu: tuổi, số lần mang thai, đái tháo đường thai kỳ, BMI trước mang thai, gan nhiễm mỡ. Đây là các yếu tố đã được y văn đề cập hoặc có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng.^{64,67,80} Biểu đồ 3.8 cho thấy, sau khi hiệu chỉnh, HR của các yếu tố HBeAg (+), HBV DNA >200.000 IU/mL và qHBsAg $>10^4$ IU/mL rất ít thay đổi, với $p < 0,05$ và KTC95% đều lớn hơn 1. Cụ thể, HR của các yếu tố HBeAg (+), HBV DNA >200.000 IU/mL và qHBsAg $>10^4$ IU/mL lần lượt là 5,31 (KTC95%= 2,17 – 12,97), 4,84 (KTC95%= 2,19 – 10,69) và 2,03 (KTC95%= 1,08 – 3,84). Riêng yếu tố ALT > 1 ULN thì không còn ý nghĩa sau hiệu chỉnh, với HR=1,78 (KTC95%= 0,87 – 3,62).

Tóm lại, có ba yếu tố được xác định là yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh ở thai phụ nhiễm HBV mạn, đó là HBeAg (+), HBV DNA >200.000 IU/mL và qHBsAg >10⁴ IU/mL.

4.3.1. HBeAg

Một số nghiên cứu khác trên thế giới cũng đã cho thấy HBeAg (+) là yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh như kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu tại Úc của Giles năm 2014 ghi nhận những thai phụ có HBeAg (+) có nguy cơ mắc VGHD sau sinh 2,56 lần (KTC 95%= 1,00-6,58).⁶⁴ Trong một nghiên cứu tại Bắc Mỹ năm 2018, HBeAg (+) được xem là tăng nguy cơ gây VGHD sau sinh ngay cả khi đang được điều trị với thuốc kháng vi rút.¹⁰ Năm 2018, một nghiên cứu tại Pennsylvania đã kết luận những thai phụ có HBeAg (+) thì nguy cơ mắc VGBP sau sinh cao gấp 2,55 lần so với những thai phụ có HBeAg âm tính (KTC 95%: 1,04 - 6,20).⁸ Diễn tiến VGHD/VGBP gây tổn thương các tế bào gan được coi là kết quả của sự tương tác phức tạp giữa HBV, tế bào gan và tế bào miễn dịch của người bệnh.^{111,118,119} Nồng độ HBsAg trong huyết thanh cũng tăng song song với sự gia tăng HBV DNA trong huyết thanh, và một nghiên cứu đã chỉ ra rằng có sự gia tăng song song đáng kể nồng độ HBV DNA và HBeAg trong huyết thanh và sự tích tụ protein vi rút trong tế bào vài tuần trước khi bùng phát viêm gan. Ngoài ra, có sự gia tăng sau đó trong sản xuất anti-HBe và sự hình thành phức hợp miễn dịch HBeAg/anti-HBe, cho thấy vai trò quan trọng của phản ứng miễn dịch đối với sự khởi phát đợt VGHD/VGBP.¹²⁰ Cơ chế này cũng xảy ra tương tự ở thai phụ nhiễm HBV mạn nhưng có phần phức tạp hơn. Mặc dù HBeAg dương tính là yếu tố nguy cơ rõ rệt về VGHD/VGBP sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn, nhưng gần một nửa các trường hợp viêm gan sau sinh này cũng xảy ra ở những phụ nữ có HBeAg âm tính.⁶⁴ Một số câu hỏi còn bỏ ngỏ là liệu sự thay đổi của hệ miễn dịch trong thời kỳ mang thai và sau sinh có tác động đến diễn tiến viêm gan hay không, đặc biệt là các đợt VGHD/VGBP xảy ra sau khi sinh có phải là do sự phục hồi miễn dịch hay không.

Ngoài việc là yếu tố nguy cơ của VGHD/VGBP sau sinh, tình trạng HBeAg cũng có ý nghĩa tiên lượng bệnh quan trọng. Sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg là

một kết cục mong đợi trong diễn tiến tự nhiên của nhiễm HBV mạn tính. Một nghiên cứu tiền cứu trên 40 phụ nữ mang thai đã báo cáo tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg là 12,5 % trong giai đoạn đầu sau sinh.⁷⁶ Nghiên cứu của Giles và cộng sự cho thấy 2/30 (6,75%) phụ nữ mang thai có chuyển đổi huyết thanh HBeAg.⁶⁴ Nghiên cứu của chúng tôi chưa có sự theo dõi đầy đủ về diễn tiến chuyển đổi huyết thanh HBeAg của sản phụ sau sinh, đây là một hạn chế của nghiên cứu.

4.3.2. HBV DNA

Tải lượng vi rút đánh giá bằng định lượng HBV DNA trong thai kỳ là một yếu tố nguy cơ quan trọng với VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn. Mặc dù có một vài nghiên cứu chưa tìm ra mối liên quan giữa HBV DNA với VGHD sau sinh,^{64,74} tuy nhiên các nghiên cứu này cũng đã nhận định có thể là do số lượng mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn để phát hiện ra sự khác biệt về HBV DNA giữa các nhóm so sánh (có và không có VGHD sau sinh),⁶⁴ hoặc do vấn đề khi chọn mẫu trong thiết kế hồi cứu, vì có một số bệnh nhân được giới thiệu tham gia vào nghiên cứu muộn nên không phải tất cả bệnh nhân đều có đủ dữ liệu trước khi mang thai để so sánh giữa các nhóm chặt chẽ hơn. Thêm vào đó, nhiều bệnh nhân không có đủ dữ liệu theo dõi sau sinh để đánh giá.⁷⁴ Trong khi đó, có nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng HBV DNA là một yếu tố nguy cơ VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn. Thật vậy, Liu 2018 báo cáo HBV DNA là một yếu tố tiên lượng độc lập duy nhất đối với VGHD sau sinh 3 tháng.⁹ Trong nghiên cứu này của Liu, tải lượng HBV DNA được thu thập tại thời điểm khám thai của thai phụ trong tam cá nguyệt đầu tiên, đây là số liệu HBV DNA được ghi nhận là số liệu HBV DNA cơ sở (baseline) để đánh giá. Sau đó, các trường hợp mang thai được theo dõi định kỳ mỗi 4 tuần, từ tuần thứ 20 của thai kỳ đến một tháng sau sinh, và tiếp tục được theo dõi 3 đến 6 tháng một lần trong thời kỳ hậu sản. Tác giả cũng đưa yếu tố “HBV DNA ở thời điểm ngay trước sinh” vào đánh giá như là một yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh. Thiết kế đánh giá HBV DNA của nghiên cứu này cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi, và Liu đã cũng chỉ ra tải lượng HBV DNA ở thời điểm thai phụ được đưa vào nghiên cứu là yếu tố nguy cơ quan trọng của VGHD trong 6 tháng đầu sau sinh.

Các nghiên cứu cũng đã ghi nhận thường có hiện tượng gia tăng tải lượng HBV DNA và cả nồng độ HBsAg trong huyết thanh trước khi xảy ra sự gia tăng đột ngột nồng độ ALT hay VGBP. Tình trạng tăng cao transaminases là do sự phá hủy hàng loạt tế bào gan nhằm thải trừ vi rút, có thể đưa đến suy chức năng gan, thậm chí là mất bù gan.⁶⁶ Tình trạng HBV DNA ở mức cao hoặc trung bình trong các đợt bùng phát là do khả năng thanh thải miễn dịch không hiệu quả.

Tóm lại, tải lượng vi rút – HBV DNA – là yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh, được giải thích qua nhiều nghiên cứu là do sự thay đổi của hệ thống miễn dịch của người mẹ trong thời kỳ mang thai và sau sinh, có thể có liên quan đến sự tái hoạt vi rút ở những phụ nữ nhiễm HBV mạn này.⁷⁴

4.3.3. qHBsAg

Phân tích hồi quy Cox đã khẳng định $\text{qHBsAg} > 10^4 \text{ IU/mL}$ là một yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh. Chúng tôi chưa tìm thấy thông tin qHBsAg trong các nghiên cứu khác trên thế giới về VGHD sau sinh ở thai phụ nhiễm HBV mạn, có thể là do các kết quả nghiên cứu chưa được công bố. Theo hướng dẫn của BYTVN 2019, cũng là khuyến nghị của EASL 2017, qHBsAg có thể được thay thế cho HBV DNA trong việc xét chỉ định điều trị thuốc kháng vi rút vào đầu tam cá nguyệt thứ ba của thai kỳ nhằm dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.^{69,92} Tại Việt Nam, xét nghiệm qHBsAg có giá thành rẻ hơn so với xét nghiệm định lượng HBV DNA, hiện nay cũng được triển khai phổ biến ở nhiều cơ sở y tế.

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu thu tuyển thai phụ đến khám tại BVBNĐ nên có thể kết quả về đặc điểm dịch tễ có thể chưa thực sự đại diện cho số liệu trong cộng đồng.

Việc theo dõi thai phụ đến sau sinh 12 tháng là một khoảng thời gian khá dài, với 4 lần tái khám trong thời gian hậu sản, là một trong những khó khăn của nghiên cứu. Sản phụ sau sinh thường bận chăm sóc con nhỏ, ít dành thời gian tái khám hoặc tái khám có thể không đúng hẹn, mặc dù đã được bác sĩ tư vấn kỹ trong thời kỳ mang thai và được gọi điện thoại nhắc tái khám (và nhắc cả việc tiêm nhắc vắc xin cho bé theo lịch tiêm chủng). Hơn nữa, đại dịch COVID-19 đã xảy ra trong suốt thời gian

triển khai nghiên cứu, gây rất nhiều khó khăn cho việc đi tái khám sau sinh của sản phụ, đặc biệt là đợt dịch bùng phát tại TP HCM từ tháng 6 năm 2021, kéo dài hơn 3 tháng và diễn biến vẫn còn phức tạp trong nhiều tháng sau đó. Vì vậy số lượng đến tái khám và số lần tái khám sau sinh của sản phụ trong nghiên cứu không được đầy đủ như mong đợi.

Kết quả xét nghiệm HBeAg có một phần được thu thập từ kết quả sẵn có của thai phụ từ các cơ sở y tế khác nên có thể về kỹ thuật xét nghiệm không hoàn toàn đồng nhất. Tuy nhiên, đây là xét nghiệm định tính và hầu hết các kit xét nghiệm được sử dụng phổ biến có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nên kết quả của HBeAg vẫn đáng tin cậy.

Nghiên cứu không thu thập kết quả xét nghiệm thai phụ vào thời điểm chuyển dạ sinh nên không phân tích tìm hiểu các dấu ấn vi rút và transaminases lúc sinh có liên quan đến VGHD sau sinh hay không. Nghiên cứu không có khảo sát về tình trạng đồng nhiễm và bội nhiễm vi rút viêm gan D (Hepatitis D virus, HDV) trên nền nhiễm HBV mạn của thai phụ nên không rõ vi rút HDV có liên quan hay không đến VGHD sau sinh.

4.5. Điểm mới và đóng góp của nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu về VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn là đề tài mới tại Việt Nam, cho kết quả về tỉ suất mới mắc của VGHD ở sản phụ cho đến 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau sinh. Đồng thời, kết quả nghiên cứu tìm ra các yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn là HBeAg (+), qHBsAg $>10^4$ IU/mL và HBV DNA >200.000 IU/mL. Ngoài ra, nghiên cứu còn cung cấp thêm một số thông tin về đặc điểm dịch tễ và dấu ấn vi rút của phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn, tỉ lệ thai phụ cần uống TDF vào đầu tam cá nguyệt thứ ba của thai kỳ nhằm dự phòng lây HBV mẹ-con và/hoặc điều trị VGB mạn cho mẹ.

Kết quả nghiên cứu đóng góp các thông tin khoa học, từ đó có thể đề xuất bổ sung một số nội dung của hướng dẫn quốc gia về việc theo dõi và xử trí phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn, trong thai kỳ cũng như trong thời gian hậu sản.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 375 thai phụ nhiễm HBV mạn trong thời gian từ năm 2019 đến năm 2022, chúng tôi rút ra các kết luận như sau:

1. Đặc điểm dịch tễ và dấu ấn vi rút của phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

- Thai phụ tham gia nghiên cứu có tuổi trung vị là 29, tỉ lệ mang thai con rạ là 52%.
- 12,5% thai phụ có tiền sử uống thuốc kháng vi rút, chủ yếu nhằm mục đích dự phòng lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.
- 39% thai phụ có mẹ nhiễm HBV.
- 55,5% thai phụ nhiễm HBV mạn có chỉ định uống TDF dự phòng lây HBV mẹ-con và/hoặc điều trị VGB mạn cho chính mẹ.
- HBeAg (+) chiếm tỉ lệ khoảng 60% trong toàn mẫu nghiên cứu, với 96% thuộc nhóm thai phụ có chỉ định TDF.
- Có khoảng 1/5 thai phụ trong nhóm cần uống TDF có qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL.

2. Tỉ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

- Tỉ suất mới mắc của VGHD trong 12 tháng sau sinh ở sản phụ nhiễm HBV mạn là 2,92/100 người-tháng; cao hơn đối với thai phụ có HBeAg (+), HBV DNA > 200.000 IU/mL, qHBsAg $> 10^4$ IU/mL và có ALT khi thu tuyển trên ngưỡng bình thường ($p < 0,001$).
- Tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh tăng dần theo thời gian 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau sinh; tăng nhanh nhất trong giai đoạn 2-3 tháng sau sinh.
- Tỉ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh cao hơn ở nhóm thai phụ có HBV DNA > 200.000 IU/mL, qHBsAg $> 10^4$ IU/mL và HBeAg (+); cao hơn ở nhóm có ALT lúc thu tuyển trên ngưỡng bình thường so với nhóm có ALT bình thường ($p < 0,001$).

- VGHĐ sau sinh chủ yếu xảy ra trong 6 tháng đầu hậu sản, chiếm tỉ lệ 86,6% (58/67). Trong 67 trường hợp VGHĐ trong 12 tháng sau sinh, có khoảng 1/5 các trường hợp (14/67) là VGBP.

3. Các yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn

Có ba yếu tố nguy cơ của VGHĐ sau sinh ở thai phụ nhiễm HBV mạn, đó là:

- HBeAg (+), với HR= 5,31 (KTC95%= 2,17 – 12,97)
- HBV DNA >200.000 IU/mL, với HR= 4,84 (KTC95%= 2,19 – 10,69)
- qHBsAg >10⁴ IU/mL, với HR= 2,03 (KTC95%= 1,08 – 3,84).

KIẾN NGHỊ

1. Cần đánh giá đầy đủ tình trạng viêm gan ở thai phụ nhiễm HBV mạn để có kế hoạch theo dõi, điều trị và dự phòng hiệu quả lây nhiễm HBV từ mẹ sang con.
2. Cần tư vấn thai phụ nhiễm HBV mạn tái khám sau sinh định kỳ mỗi 1-3 tháng, nhất là trong 6 tháng đầu của thời gian hậu sản, nhằm phát hiện VGHD sau sinh và có hướng xử trí phù hợp, đặc biệt đối với các thai phụ có yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh như: HBeAg (+), HBV DNA >200.000 IU/mL và qHBsAg >10⁴ IU/mL.
3. Xem xét bổ sung vào hướng dẫn quốc gia cách xử trí đối với sản phụ nhiễm HBV mạn có ALT >2 ULN trong vòng 1-3 tháng sau sinh.
4. Nên có sự phối hợp đa chuyên khoa bao gồm phụ sản, truyền nhiễm và gan mật nhằm tối ưu hóa việc chăm sóc và điều trị cho phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. **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, trang 30-39.
2. 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, trang 93-101.
3. M.N Nguyen, **T.D.H.Phạm**, 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), “HBsAg 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.
5. **Tran Dieu Hien Pham**, Manh Hung Le, Quang Duy Pham, Khanh Lam Phung, Minh Ngoc Nguyen, Thi Bich Ngoc Ha, Bach Khoa Dao, Thanh Phuong Le, Thanh Dung Nguyen, Cuong Hoang Quoc (2024), “Pregnant women with chronic hepatitis B virus infection at the assessment of tenofovir disoproxil fumarate prescription: Baseline characteristics of a prospective cohort study in Vietnam”, *IJID Regions*, volume 11: 100375.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Hepatitis B. Accessed May 22, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. World Health Organization. *Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection*. 2024. Accessed May 22, 2024.
3. World Health Organization. *Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy*. 2020.
4. Cryer AM, Imperial JC. Hepatitis B in Pregnant Women and their Infants. *Clinics in Liver Disease*. 2019/08/01/ 2019;23(3):451-462. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.04.007>
5. Mandell, Douglas, Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. 2020.
6. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat*. Jan 2008;15(1):37-41. doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00894.x
7. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Apr 2018;67(4):1560-1599. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.29800>
8. Kushner T, Shaw PA, Kalra A, et al. Incidence, determinants and outcomes of pregnancy-associated hepatitis B flares: A regional hospital-based cohort study. *Liver International*. 2018;38(5):813-820. doi:<https://doi.org/10.1111/liv.13594>
9. Liu J, Wang J, Qi C, Cao F. Baseline Hepatitis B Virus Titer Predicts Initial Postpartum Hepatic Flare A Multicenter Prospective Study. *The Journal of Clinical Gastroenterology*. 2018;52:902–907.
10. N BH, T TT, Li R, Belle SH. Total Alanine Aminotransferase (ALT) Flares in Pregnant North American Women With Chronic Hepatitis B Infection: Results From a Prospective Observational Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019;114:1283–1291.
11. Yi W, Pan CQ, Li M-H, Wan G, Lv Y-W. The characteristics and predictors of postpartum hepatitis flares in women with chronic hepatitis B. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018: .
12. Lê Thanh Quỳnh Ngân, Bùi Hữu Hoàng. Khảo sát đặc điểm nhiễm virus viêm gan B ở phụ nữ mang thai tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2013;17(6):25-30.
13. Lê Thị Hồng Vân, Ngô Tuấn Minh, Trần Hải Yến, Nguyễn Việt D. 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*. 2022;510(2):109-112.

14. Lê Thanh Phương, Lê Mạnh Hùng, Nguyễn Thành Dũng, Đinh Huy Mẫn, Võ Minh Quang. Kết quả dự phòng lây truyền vi rút viêm gan B từ mẹ sang con tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới. *Truyền nhiễm Việt Nam*. 2019;3(27):27-32.

15. Bộ Y tế. *Quyết định Về việc ban hành Kế hoạch phòng chống bệnh viêm gan vi rút tại Việt Nam, giai đoạn 2021-2025, số 4531/QĐ-DP ngày 24/9/2021*. 2021.

16. Victor BO. Traveler's Infections: Overview of Hepatitis B Virus Infection. In: Syed Abdul Rehman K, ed. *Tourism*. IntechOpen; 2020:Ch. 17.

17. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Research*. 2020/10/01/ 2020;182:104925.

doi:<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104925>

18. D'Souza S, Lau KC, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. Oct 14 2020;26(38):5759-5783. doi:10.3748/wjg.v26.i38.5759

19. Mauss B, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Hepatology - A clinical textbook*. tenth ed. 2020.

20. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Nov 2003;38(5):1075-86. doi:10.1053/jhep.2003.50453

21. WF C, MR J, S H, P K, MJ M, A M. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *The Lancet*. 1989;2:588-591.

22. di Filippo Villa D, Navas M-C. Vertical Transmission of Hepatitis B Virus—An Update. *Microorganisms*. 2023;11(5):1140.

23. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. Mar 18 2020;33(2)doi:<https://doi.org/10.1128/cmr.00046-19>

24. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. Oct 17 2015;386(10003):1546-55. doi:10.1016/s0140-6736(15)61412-x

25. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. Jun 2018;3(6):383-403. doi:[https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(18)30056-6)

26. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Illoeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *Journal of clinical gastroenterology*.

Nov-Dec 2004;38(10 Suppl 3):S158-68. doi:10.1097/00004836-200411003-00008

27. Shimakawa Y, Lemoine M, Njai HF, et al. Natural history of chronic HBV infection in West Africa: a longitudinal population-based study from The Gambia. *Gut*. Dec 2016;65(12):2007-2016. doi:10.1136/gutjnl-2015-309892

28. Zheng H, Cui FQ, Wang FZ, et al. The epidemiology of hepatitis B virus infection in women of reproductive age in highly endemic areas in China. *J Viral Hepat*. Jan 2018;25(1):88-96. doi:10.1111/jvh.12757

29. Kumar M, Abbas Z, Azami M, et al. Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy. *Hepatology International*. 2022/04/01 2022;16(2):211-253. doi:10.1007/s12072-021-10285-5

30. Belopolskaya M, Avrutin V, Kalinina O, Dmitriev A, Gusev D. Chronic hepatitis B in pregnant women: Current trends and approaches. *World J Gastroenterol*. Jun 21 2021;27(23):3279-3289. doi:10.3748/wjg.v27.i23.3279

31. Lao TT, Sahota DS, Law LW, Cheng YK, Leung TY. Age-specific prevalence of hepatitis B virus infection in young pregnant women, Hong Kong Special Administrative Region of China. *Bull World Health Organ*. Nov 1 2014;92(11):782-9. doi:10.2471/blt.13.133413

32. Huang Y, Li L, Sun X, et al. Screening of pregnant women for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and subsequent management, Qiandongnan prefecture, Guizhou, China, 2010. *Vaccine*. Dec 27 2013;31 Suppl 9:J62-5. doi:10.1016/j.vaccine.2013.05.103

33. Choisy M, Keomalaphet S, Xaydalasouk K, Quet F, Latthaphasavang V, Buisson Y. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection among Pregnant Women Attending Antenatal Clinics in Vientiane, Laos, 2008-2014. *Hepat Res Treat*. 2017;2017:1284273. doi:10.1155/2017/1284273

34. Sheng Q-J, Wang S-J, Wu Y-Y, Dou X-G, Ding Y. Hepatitis B virus serosurvey and awareness of mother-to-child transmission among pregnant women in Shenyang, China: An observational study. *Medicine*. 2018;97(22):e10931. doi:10.1097/md.00000000000010931

35. Lu FT, Ni YH. Elimination of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus: 35 Years of Experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. Jul 2020;23(4):311-318. doi:10.5223/pghn.2020.23.4.311

36. Chang KC, Chang MH, Chen HL, et al. Survey of hepatitis B virus infection status after 35 years of universal vaccination implementation in Taiwan. *Liver Int*. May 3 2024;doi:10.1111/liv.15959

37. da Costa CA, Kimura LO. Molecular epidemiology of hepatitis B virus among the indigenous population of the Curuçá and Itaquai Rivers, Javari

- Valley, State of Amazonas, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. Jul-Aug 2012;45(4):457-62. doi:10.1590/s0037-86822012000400008
38. Ormaeche M, Whittembury A, Pun M, Suárez-Ognio L. Hepatitis B virus, syphilis, and HIV seroprevalence in pregnant women and their male partners from six indigenous populations of the Peruvian Amazon Basin, 2007-2008. *Int J Infect Dis*. Oct 2012;16(10):e724-30. doi:10.1016/j.ijid.2012.05.1032
 39. Jaramillo CM, de La Hoz F, Porras A, et al. Characterization of hepatitis B virus in Amerindian children and mothers from Amazonas State, Colombia. *PLoS One*. 2017;12(10):e0181643. doi:10.1371/journal.pone.0181643
 40. di Filippo Villa D, Cortes-Mancera F, Payares E, et al. Hepatitis D virus and hepatitis B virus infection in Amerindian communities of the Amazonas state, Colombia. *Virol J*. Oct 24 2015;12:172. doi:10.1186/s12985-015-0402-5
 41. Badfar G, Shohani M, Nasirkandy MP, et al. Epidemiology of hepatitis B in pregnant Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol*. Feb 2018;163(2):319-330. doi:10.1007/s00705-017-3551-6
 42. Souza MT, Pinho TL, Santos MD, et al. Prevalence of hepatitis B among pregnant women assisted at the public maternity hospitals of São Luís, Maranhão, Brazil. *Braz J Infect Dis*. Nov-Dec 2012;16(6):517-20. doi:10.1016/j.bjid.2012.07.008
 43. Kowdley KV, Wang CC, Welch S, Roberts H, Brosgart CL. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Aug 2012;56(2):422-33. doi:10.1002/hep.24804
 44. Walker TY, Smith EA, Fenlon N, et al. Characteristics of Pregnant Women With Hepatitis B Virus Infection in 5 US Public Health Jurisdictions, 2008-2012. *Public Health Rep*. Sep 2016;131(5):685-694. doi:10.1177/0033354916663183
 45. Ko SC, Fan L, Smith EA, Fenlon N, Koneru AK, Murphy TV. Estimated Annual Perinatal Hepatitis B Virus Infections in the United States, 2000-2009. *J Pediatric Infect Dis Soc*. Jun 2016;5(2):114-21. doi:10.1093/jpids/piu115
 46. O'Sullivan BG, Gidding HF, Law M, Kaldor JM, Gilbert GL, Dore GJ. Estimates of chronic hepatitis B virus infection in Australia, 2000. *Aust N Z J Public Health*. Jun 2004;28(3):212-6. doi:10.1111/j.1467-842x.2004.tb00697.x
 47. Eto T, Shiraki K. National project on the prevention of mother-to-infant infection by hepatitis B virus in Japan. *Acta Paediatr Jpn*. Dec 1989;31(6):681-4. doi:10.1111/j.1442-200x.1989.tb01379.x

48. Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. An enormous hepatitis B virus-related liver disease burden projected in Vietnam by 2025. *Liver Int.* Apr 2008;28(4):525-31. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01646.x
49. Sereno L, Mesquita F, Kato M, Jacka D, Nguyen TTV, Nguyen TN. Epidemiology, Responses, and Way Forward: The Silent Epidemic of Viral Hepatitis and HIV Coinfection in Vietnam. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care.* 2012/10/01 2012;11(5):311-320. doi:10.1177/1545109712453939
50. Dunford L, Carr MJ, Dean J, et al. A multicentre molecular analysis of hepatitis B and blood-borne virus coinfections in Viet Nam. *PLoS One.* 2012;7(6):e39027. doi:10.1371/journal.pone.0039027
51. Cục Y tế Dự phòng. *Báo cáo kết quả điều tra ước tính tỉ lệ nhiễm vi rút viêm gan B và vi rút viêm gan C trong nhóm người trưởng thành.* . 2019.
52. Lê Đình Vĩnh Phúc, Huỳnh Hồng Quang. Nghiên cứu tỉ lệ và đặc điểm của nhiễm virus 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. *Liên chi Hội Gan mật Thành phố Hồ Chí Minh.* 2016;
53. Nguyễn Minh Trung, Trần Thị Lợi. Tỷ lệ nhiễm siêu vi viêm gan B ở thai phụ tại thành phố Long Xuyên, tỉnh An Giang. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2008;12(1):201-207.
54. Đào Thị Mỹ Phượng, Võ Minh Tuấn. Tỷ lệ nhiễm siêu vi viêm gan B ở thai phụ và các yếu tố liên quan tại tỉnh Bình Dương năm 2014. *Tạp chí Phụ sản.* 2016;13(4):20-23.
55. Trần Thị Hữu An, Phạm Văn Chương, Đỗ Huy Sơn. Tỉ lệ phụ nữ mang thai nhiễm siêu vi viêm gan B (HBsAg dương tính) tại tỉnh Bình Thuận năm 2018. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2019;23(5):92-99.
56. Lê Trần Bảo Ngọc, Hà Vinh, Phạm Trần Diệu Hiền, Du Trọng Đức, Hồ Đăng Trung Nghĩa. Tỉ lệ nhiễm vi rút viêm gan B ở thai phụ đến khám tại phòng khám Sản Nhi Diamond - Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 07 đến tháng 12 năm 2020. *Tạp chí Y học dự phòng.* 2023;4(33):80. doi:<https://doi.org/10.51403/0868-2836/2023/1208>
57. Dwivedi M, Misra SP, Misra V, Pandey A, Pant S, Singh R, Verma M. Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission. *Indian J Gastroenterol.* Mar 2011;30(2):66-71. doi:10.1007/s12664-011-0083-y
58. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* Feb 2012;19(2):e18-25. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x

59. Thio CL, Guo N, Xie C, Nelson KE, Ehrhardt S. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: revisiting the current strategy. *Lancet Infect Dis*. Aug 2015;15(8):981-5. doi:10.1016/s1473-3099(15)00158-9
60. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *Journal of hepatology*. 2003;39 Suppl 1:S64-9. doi:10.1016/s0168-8278(03)00141-7
61. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet*. Mar 25 2023;401(10381):1039-1052. doi:10.1016/s0140-6736(22)01468-4
62. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014;384(9959):2053-2063.
63. Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infectious Diseases*. 2012/06/09 2012;12(1):131. doi:10.1186/1471-2334-12-131
64. Giles M, Visvanathan K, Lewin S, Bowden S, Locarnini S, Spelman T, Sasadeusz J. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut*. Nov 2015;64(11):1810-5. doi:10.1136/gutjnl-2014-308211
65. Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and Pregnancy: Virologic and Immunologic Characteristics. *Hepatology communications*. Feb 2020;4(2):157-171. doi:10.1002/hep4.1460
66. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *Journal of hepatology*. Dec 2014;61(6):1407-17. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.033
67. Giles M, Visvanathan K, Lewin S, Sasadeusz J. Chronic Hepatitis B infection and pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2012;67:37-44.
68. SK S, M K, GK L. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology International*. 2015;10(1):1-98.
69. Bộ Y tế. Quyết định về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút B, số 3310/QĐ-BYT ngày 29/7/2019. 2019.
70. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378:911-923.
71. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374:2324-2334.
72. Wong HY, Tan JY, Lim CC. Abnormal liver function tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. Mar 2004;33(2):204-8.

73. Katarey D, Westbrook RH. Pregnancy-specific liver diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020/10/01/2020;68:12-22. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.013>
74. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A. Serum Alanine Aminotransferase and Hepatitis B DNA Flares in Pregnant and Postpartum Women with Chronic Hepatitis B. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(10):1410-1415.
75. Li L, Zou H, Xu M, et al. Risk factors related to postpartum hepatic inflammation in pregnant women with chronic hepatitis B. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(11):1-10.
76. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: Correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. Mar 2006;21(3):605-9. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04198.x
77. Elefsiniotis I, Vezali E, Vrachatis D, et al. Post-partum reactivation of chronic hepatitis B virus infection among hepatitis B e-antigen-negative women. *World J Gastroenterol*. Jan 28 2015;21(4):1261-7. doi:10.3748/wjg.v21.i4.1261
78. Wen WH, Huang CW, Chie WC, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Nov 2016;64(5):1451-1461. doi:10.1002/hep.28589
79. Nguyen V, Tan PK, al A-JGe. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2014;39:1225–1234.
80. Quan M, Liu XM, Liu C, Li W, Xing HC. Antiviral Therapy for Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission Reduces the Incidence of Postpartum Hepatitis Flare. *Biomed Res Int*. 2022;2022:7046955. doi:10.1155/2022/7046955
81. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau DT, Nguyen MH. Serum Aminotransferase Flares in Pregnant and Postpartum Women With Current or Prior Treatment for Chronic Hepatitis B. *Journal of clinical gastroenterology*. Mar 2018;52(3):255-261. doi:10.1097/mcg.0000000000000822
82. Tatyana Kushner M.D. MSCE, * and Monika Sarkar M.D., M.A.S. Chronic Hepatitis B in Pregnancy. *Clinical Liver Disease*. July 2018 2018;12(1):24-28.
83. Fund TH. Eliminating Mother-To-Child Transmission of Hepatitis B in Vietnam. 1st August, 2023. Accessed Nov 15, 2023,

<https://endhep2030.org/eliminating-mother-to-child-transmission-of-hepatitis-b-in-vietnam/>

84. Li L, Wang L, Huang C, et al. Chronic hepatitis B infection alters peripheral immune response in women with reproductive failure. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. Mar 2019;81(3):e13083. doi:<https://doi.org/10.1111/aji.13083>

85. Rockstroh JK. Summary from EASL 2021 for Hepatitis B, C, D and fatty liver disease. Liver disease in 2021: advances and remaining challenges. presented at: The International Liver Congress 2021;

86. Aslam A, Campoverde Reyes KJ, Malladi VR, Ishtiaq R, Lau DTY. Management of chronic hepatitis B during pregnancy. *Gastroenterology report*. Nov 2018;6(4):257-262. doi:<https://doi.org/10.1093/gastro/goy025>

87. Han G, Zhou G, Sun T, et al. Tenofovir alafenamide in blocking mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a multi-center, prospective study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. Dec 2022;35(26):10551-10558.

doi:<https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2134771>

88. Li B, Liu Z, Liu X, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide fumarate in preventing HBV vertical transmission of high maternal viral load. *Hepatology Int*. Oct 2021;15(5):1103-1108. doi:10.1007/s12072-021-10235-1

89. Lavanchy D. World wide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. Dec 2005;34 Suppl 1:S1-3. doi:[https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(05\)00384-7](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(05)00384-7)

90. Shi Z, Yang Y, Wang H, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. Sep 2011;165(9):837-46. doi:10.1001/archpediatrics.2011.72

91. Lei D, Miller T, Carr J, Buttery J, Nold-Petry CA, Nold MF, Malhotra A. Timing of the First Dose of the Hepatitis B Vaccine in Preterm Infants. *Vaccines*. Oct 2 2022;10(10)doi:<https://doi.org/10.3390/vaccines10101656>

92. EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. Aug 2017;67(2):370-398. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>

93. Bộ Y tế. *Quyết định về lịch tiêm các vắc xin phòng lao, viêm gan B, bạch hầu, ho gà, uốn ván, bại liệt, sởi, Hib trong dự án tiêm chủng mở rộng quốc gia, số 845/QĐ-BYT ngày 17/3/2010*. 2010.
94. Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample size determination in health studies: a practical manual* World Health Organization; 1991.
95. Wursthorn K, Jaroszewicz J, Zacher BJ, et al. Correlation between the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. Apr 2011;50(4):292-6. doi:10.1016/j.jcv.2010.12.008
96. Yeh ML, Huang CF, Hsieh MY, Huang JF, Dai CY, Yu ML, Chuang WL. Comparison of the Abbott RealTime HBV assay with the Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HBV assay for HBV DNA detection and quantification. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. Jul 2014;60(3):206-14. doi:10.1016/j.jcv.2014.04.008
97. Huỳnh Thị Thúy Hoa. *Khảo sát sự tuân thủ điều trị dự phòng lây nhiễm cho con và các yếu tố liên quan ở các bà mẹ mang thai nhiễm HBV tại Khoa khám bệnh, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 11/2015 đến tháng 03/2016*. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa II, chuyên ngành Quản lý Y tế. 2016.
98. Latthaphasavang V, Vanhems P, Ngo-Giang-Huong N, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in Lao PDR: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215011. doi:10.1371/journal.pone.0215011
99. Wang X, Song A, Lin X, et al. Clinical characteristics of hepatitis flares during pregnancy and postpartum in Chinese chronic hepatitis B virus carriers- a prospective cohort study of 417 cases. *Front Immunol*. 2022;13:1031291. doi:10.3389/fimmu.2022.1031291
100. Lu J, Wang X, Zhu Y, Ma L, Zheng S, Hu Z, Chen X. Clinical and Immunological Factors Associated with Postpartum Hepatic Flares in Immune-Tolerant Pregnant Women with Hepatitis B Virus Infection Treated with Telbivudine. *Gut Liver*. Nov 15 2021;15(6):887-894. doi:10.5009/gnl21001
101. Khue PM, Thuy Linh NT, Vinh VH, Dung LV, Nguyen Van B. Hepatitis B Infection and Mother-to-Child Transmission in Haiphong, Vietnam: A Cohort Study with Implications for Interventions. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4747965. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/4747965>
102. Phạm Thị Cẩm Tiên, Thị Chiến, Nguyễn Nhân Nghĩa, Lâm Hoàng Dũng, Phạm Thị Nhã Trúc. Tình hình nhiễm virus 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*. 08/20 2022;(50):121-128. doi:10.58490/ctump.2022i50.133

103. Organization WH. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. 2000;
104. Thilakanathan C, Kayes T, Di Girolamo J, et al. Predicting hepatitis B e Antigen seroconversion after pregnancy-The SydPregScore. *Liver Int.* Jan 2023;43(1):69-76. doi:<https://doi.org/10.1111/liv.15372>
105. Ségéral O, N'Diaye DS, Prak S, et al. Usefulness of a serial algorithm of HBsAg and HBeAg rapid diagnosis tests to detect pregnant women at risk of HBV mother-to-child transmission in Cambodia, the ANRS 12328 pilot study. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* Dec 2018;109:29-34. doi:10.1016/j.jcv.2018.10.007
106. Zhuang X, Cui AM, Wang Q, et al. Liver Dysfunction during Pregnancy and Its Association of With Preterm Birth in China: A Prospective Cohort Study. *EBioMedicine.* Dec 2017;26:152-156. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.014>
107. Karra VK, Chowdhury SJ, Ruttala R, Polipalli SK, Kar P. Clinical Significance of Quantitative HBsAg Titres and its Correlation With HBV DNA Levels in the Natural History of Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol.* Sep 2016;6(3):209-215. doi:10.1016/j.jceh.2016.07.002
108. Fujiko M, Chalid MT, Turyadi, et al. Chronic hepatitis B in pregnant women: is hepatitis B surface antigen quantification useful for viral load prediction? *Int J Infect Dis.* Dec 2015;41:83-9. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.11.002>
109. Belopolskaya M, Avrutin V, Firsov S, Yakovlev A. HBsAg level and hepatitis B viral load correlation with focus on pregnancy. *Ann Gastroenterol.* Jul-Sep 2015;28(3):379-384.
110. Zhang L, Jiang T, Yang Y, et al. Postpartum hepatitis and host immunity in pregnant women with chronic HBV infection. *Front Immunol.* 2022;13:1112234. doi:10.3389/fimmu.2022.1112234
111. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* Feb 14 2009;373(9663):582-92. doi:10.1016/s0140-6736(09)60207-5
112. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *Journal of hepatology.* 2003;39 Suppl 1:S160-3. doi:10.1016/s0168-8278(03)00319-2
113. Lu Y, Song Y, Zhai X, et al. Maternal hepatitis B e antigen can be an indicator for antiviral prophylaxis of perinatal transmission of hepatitis B virus. *Emerg Microbes Infect.* Dec 2021;10(1):555-564. doi:10.1080/22221751.2021.1899055
114. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia.

Journal of hepatology. Apr 2010;52(4):508-13.
doi:10.1016/j.jhep.2010.01.007

115. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*. Jun 2004;126(7):1750-8. doi:10.1053/j.gastro.2004.03.018

116. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology (Baltimore, Md)*. Jun 2010;51(6):1933-44. doi:10.1002/hep.23571

117. Chan HL, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Wong VW. Viral determinants of hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Infect Dis*. Aug 1 2011;204(3):408-14. doi:10.1093/infdis/jir283

118. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology*. Mar 2001;120(4):1009-22. doi:10.1053/gast.2001.22461

119. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. Mar 2003;18(3):246-52. doi:10.1046/j.1440-1746.2003.02976.x

120. Maruyama T, Iino S, Koike K, Yasuda K, Milich DR. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. Oct 1993;105(4):1141-51. doi:10.1016/0016-5085(93)90960-k

**PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN
NHIỄM HBV MẠN/THAI PHỤ - THEO DÕI**

I. HÀNH CHÍNH	
1. Ngày tham gia nghiên cứu:	[]/[]/[20][]
2. Mã số nghiên cứu: NĐM ____ VGB ____	Ghi chú: “NĐM ____”: ghi trùng với mã số NC của đề tài cấp bộ
3. Họ tên sản phụ:	Số hồ sơ:
4. Ngày tháng năm sinh: []/[]/[][][][]	Tuổi: [][]
5. Địa chỉ (nơi BN đang ở):	1. TPHCM 2. Tỉnh Ghi rõ:
6. ĐT di động (1):	ĐT di động (2) (nếu có): Địa chỉ email (nếu có):
7. Thai phụ là BN cũ của BVBNĐ:	1. Có 2. Không
8. Nếu là BN mới:	1. Thai phụ tự đến 2. Được giới thiệu đến khám (ghi tên BV giới thiệu):
9. BV thai phụ dự kiến chọn sinh bé:	

II. THÔNG TIN SÀNG LỌC
Tuổi thai 25±2 tuần (tuổi thai tính theo kinh chót hoặc theo siêu âm 3 tháng đầu) Ghi cụ thể tuổi thai hiện tại: tuần
☐ HBsAg (+) > 6 tháng HOẶC: ☐ HBsAg (+) và IgM antiHBc (-)
☐ HIV (-) ☐ Anti HCV (-) ☐ Không mắc bệnh tâm thần
☐ Đã ký Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu

III. THÔNG TIN CHUNG		Ghi chú
10. 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.....	
11. 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.....	
12. Con lần thứ mấy	1. Con so 2. Con rạ (lần thứ:)	
13. KQXN HBsAg (đã có)	1. Dương tính; S/CO=(nếu có) 2. Âm tính	Ghi rõ nơi XN
14. KQXN HBeAg (nếu có)	1. Dương tính S/CO=(nếu có) 2. Âm tính	Ghi rõ nơi XN
15. KQXN HBVDNA (nếu có)	 copies/mL IU/mL	Ghi rõ nơi XN
16. Kết quả XN khác (Creatinin, AST, ALT, CTM ...)		Ghi rõ nơi XN

IV. TIỀN SỬ HBV		Ghi chú
BẢN THÂN		
17. Biết nhiễm HBV khi nào?	Năm biết nhiễm: 1. <10 năm 2. ≥10 năm	
18. Trước giờ bạn có từng điều trị viêm gan B chưa? 19. Thời gian điều trị cách đây bao lâu?	1. Có: Tên thuốc kháng rút: Điều trị cách đây bao lâu:.....(tháng / năm) Tổng thời gian dùng thuốc:(tháng / năm) Đã ngưng thuốc bao lâu?.....(tháng / năm) 2. Không 3. Không biết	
20. Bệnh mạn tính khác (ĐTĐ, THA, ...)		Ghi rõ
GIA ĐÌNH		
21. Gia đình nhiễm HBV (quan hệ huyết thống)	1. Có: ☐ Cha ☐ Mẹ ☐ anh/chị em 2. Không 3. Không biết	
22. Gia đình Xơ gan/ K gan (quan hệ huyết thống)	1. Có HCC: Xơ gan: K gan: 2. Không HCC	Ghi rõ mối quan hệ
23. Chồng bạn đã từng đi xét nghiệm tầm soát viêm gan siêu vi B chưa? 24. Kết quả xét nghiệm chồng bạn nhận được là gì?	1. Chồng CÓ nhiễm HBV Thời điểm biết: ☐ Trước quan hệ vợ chồng ☐ Sau quan hệ vợ chồng Đã biết bao lâu?(năm/tháng) 2. Chồng KHÔNG nhiễm HBV 3. CHƯA XN	

V. LÂM SÀNG		
1. Mệt mỏi	☐ Có	☐ Không
2. Chán ăn	☐ Có	☐ Không
3. Buồn nôn	☐ Có	☐ Không
4. Nôn ói	☐ Có	☐ Không
5. Đau HSP±TV	☐ Có	☐ Không
6. Vàng da	☐ Có	☐ Không
7. Thiếu máu	☐ Có	☐ Không
8. Triệu chứng khác:		
.....		
VI. CẬN LÂM SÀNG		
1. AST	 U/L	
2. ALT	 U/L	
3. GGT	 U/L	
4. Creatinin	[][] μmol/L [].[] mg%	
ClCr	[][] mL/ph	
5. Bilirubin	Bil TP: [][] μmol/L Bil TT: [][] μmol/L	
6. Albumin	[][] g/dL	
7. TQ% & INR	[][] % [].[][]	
8. Bạch cầu	[][].[][] K/μL	
	Neutro: [][].[] % Lympho: [][].[] %	
Hb & Hct	[][].[][] g/dL Hct: [][].[] %	
Tiểu cầu	[][][] K/μL	
9. Siêu âm gan	Chiều cao gan:cm Gan nhiễm mỡ: 1. Có 2. Không Gan thô: 1. Có 2. Không Sang thương khác trong gan:.....	
10. HBeAg	1. Dương tính:(S/CO) 2. Âm tính	
11. qHBsAg (Pasteur)	 U/L	

12. HBVDNA	IU/mL (1) ☐ $>10^6$ copies/mL (>200.000 IU/mL) → TDF (+) (2) ☐ $\leq 10^6$ copies/mL (≤ 200.000 IU/mL) → không TDF
VII. HƯỚNG DẪN PHÒNG VÀ HẸN TÁI KHÁM	
1. Chỉ định dùng TDF	1. CÓ → Ngày bắt đầu uống: [__]/[__]/[____] Tuổi thai [__].[__] tuần 2. KHÔNG
2. Hẹn tái khám (trước sinh: tái khám A)	Dự kiến lúc thai được [__] tuần Ngày hẹn tái khám: [__]/[__]/[____]

TÁI KHÁM A (trước sinh)		
Ngày tái khám:	Ngày/tháng/năm: []/[]/[] Tuổi thai [].[] tuần	
❖ Thông tin TDF và tuân thủ TDF:		
❖ Uống thuốc Đông Y: ☐ Không ☐ Có, cụ thể:		
A1. LÂM SÀNG		
1. Mệt mỏi	☐ Có ☐ Không	5. Đau HSP±TV ☐ Có ☐ Không
2. Chán ăn	☐ Có ☐ Không	6. Vàng da ☐ Có ☐ Không
3. Buồn nôn	☐ Có ☐ Không	7. Thiếu máu ☐ Có ☐ Không
4. Nôn ói	☐ Có ☐ Không	
8. Triệu chứng khác:		
A2. CẬN LÂM SÀNG		
13. AST	 U/L	
14. ALT	 U/L	
15. GGT	 U/L	
16. Creatinin	[][] μmol/L [].[] mg%	
ClCr	[][] mL/ph	
17. Bilirubin	Bil TP: [][] μmol/L Bil TT: [][] μmol/L	
18. Albumin	[][] g/dL	
19. TQ% & INR	[][] % [].[][]	
20. Bạch cầu	[][].[][] K/μL	
	Neutro: [][].[][] % Lympho: [][].[][] %	
Hb & Hct	[][].[][] g/dL Hct: [][].[][] %	
Tiểu cầu	[][][] K/μL	
21. Siêu âm gan	Chiều cao gan:cm Gan nhiễm mỡ: 1. Có 2. Không Gan thô: 1. Có 2. Không Sang thương khác trong gan:.....	
Hẹn tái khám B	Ngày: Tuần hậu sản dự kiến:	
Ghi chú		

TÁI KHÁM B (sau sinh 8-12 tuần)		
Ngày tái khám:	Ngày/tháng/năm: [][]/[][]/[][][][] Hậu sản [][].[][] tuần	
❖ Thông tin TDF và tuân thủ TDF:		
❖ Uống thuốc Đông Y: ☐ Không ☐ Có, cụ thể:		
B1. LÂM SÀNG		
1. Mệt mỏi	☐ Có ☐ Không	5. Đau HSP±TV ☐ Có ☐ Không
2. Chán ăn	☐ Có ☐ Không	6. Vàng da ☐ Có ☐ Không
3. Buồn nôn	☐ Có ☐ Không	7. Thiếu máu ☐ Có ☐ Không
4. Nôn ói	☐ Có ☐ Không	
8. Triệu chứng khác:		
B2. CẬN LÂM SÀNG		
1. AST	 U/L	
2. ALT	 U/L	
3. GGT	 U/L	
4. Creatinin	[][][] μmol/L [][].[][] mg%	
ClCr	[][][] mL/ph	
5. HBVDNA	IU/mL	
6. Bilirubin	Bil TP: [][][] μmol/L Bil TT: [][][] μmol/L	
7. Albumin	[][][] g/dL	
8. TQ% & INR	[][][] % [][].[][][]	
9. Bạch cầu	[][][].[][][] K/μL	
	Neutro: [][][].[][][] % Lympho: [][][].[][][] %	
Hb & Hct	[][][].[][][] g/dL Hct: [][][].[][][] %	
Tiểu cầu	[][][][] K/μL	
10. Siêu âm gan	Chiều cao gan:cm Gan nhiễm mỡ: 1. Có 2. Không Gan thô: 1. Có 2. Không Sang thương khác trong gan:.....	
Hẹn tái khám C	Ngày: Tuần hậu sản dự kiến:	
Ghi chú		

TÁI KHÁM C (sau sinh 20-24 tuần)	
Ngày tái khám:	Ngày/tháng/năm: []/[]/[] Hậu sản []/[] tuần
❖ Thông tin về TDF:	
❖ Uống thuốc Đông Y: ☐ Không ☐ Có, cụ thể:	
C1. LÂM SÀNG	
1. Mệt mỏi ☐ Có ☐ Không	5. Đau HSP±TV ☐ Có ☐ Không
2. Chán ăn ☐ Có ☐ Không	6. Vàng da ☐ Có ☐ Không
3. Buồn nôn ☐ Có ☐ Không	7. Thiếu máu ☐ Có ☐ Không
4. Nôn ói ☐ Có ☐ Không	
8. Triệu chứng khác:	
C2. CẬN LÂM SÀNG	
1. AST	 U/L
2. ALT	 U/L
3. GGT	 U/L
4. Creatinin	[] μmol/L [].[] mg%
a. ClCr	[] mL/ph
5. HBVDNA	IU/mL
6. Bilirubin	Bil TP: [] μmol/L Bil TT: [] μmol/L
7. Albumin	[] g/dL
8. TQ% & INR	[] % [].[]
9. Bạch cầu	[].[] K/μL
	Neutro: [].[] % Lympho: [].[] %
Hb & Hct	[].[] g/dL Hct: [].[] %
Tiểu cầu	[] K/μL
10. Siêu âm gan	Chiều cao gan:cm Gan nhiễm mỡ: 1. Có 2. Không Gan thô: 1. Có 2. Không Sang thương khác trong gan:
Hẹn tái khám D	Ngày: Tuần hậu sản dự kiến:
Ghi chú	

TÁI KHÁM D (sau sinh 32-36 tuần)		
Ngày tái khám:	Ngày/tháng/năm: []/[]/[] Hậu sản [].[] tuần	
❖ Thông tin về TDF:		
❖ Uống thuốc Đông Y: ☐ Không ☐ Có, cụ thể:		
D1. LÂM SÀNG		
1. Mệt mỏi	☐ Có ☐ Không	5. Đau HSP±TV ☐ Có ☐ Không
2. Chán ăn	☐ Có ☐ Không	6. Vàng da ☐ Có ☐ Không
3. Buồn nôn	☐ Có ☐ Không	7. Thiếu máu ☐ Có ☐ Không
4. Nôn ói	☐ Có ☐ Không	
8. Triệu chứng khác:		
D2. CẬN LÂM SÀNG		
1. AST	 U/L	
2. ALT	 U/L	
3. GGT	 U/L	
4. Creatinin	[][] μmol/L [].[] mg%	
ClCr	[][] mL/ph	
5. HBVDNA	IU/mL	
6. Bilirubin	Bil TP: [][] μmol/L Bil TT: [][] μmol/L	
7. Albumin	[][] g/dL	
8. TQ% & INR	[][] % [].[][]	
9. Bạch cầu	[][].[][] K/μL	
	Neutro: [][].[] % Lympho: [][].[] %	
Hb & Hct	[][].[][] g/dL Hct: [][].[] %	
Tiểu cầu	[][][] K/μL	
10. Siêu âm gan	Chiều cao gan:cm Gan nhiễm mỡ: 1. Có 2. Không Gan thô: 1. Có 2. Không Sang thương khác trong gan:.....	
Hẹn tái khám E	Ngày: Tuần hậu sản dự kiến:	
Ghi chú		

TÁI KHÁM E (sau sinh 44-52 tuần)	
Ngày tái khám:	Ngày/tháng/năm: []/[]/[] Hậu sản [].[] tuần
❖ Thông tin về TDF:	
❖ Uống thuốc Đông Y: ☐ Không ☐ Có, cụ thể:	
E1. LÂM SÀNG	
1. Mệt mỏi ☐ Có ☐ Không	5. Đau HSP±TV ☐ Có ☐ Không
2. Chán ăn ☐ Có ☐ Không	6. Vàng da ☐ Có ☐ Không
3. Buồn nôn ☐ Có ☐ Không	7. Thiếu máu ☐ Có ☐ Không
4. Nôn ói ☐ Có ☐ Không	
8. Triệu chứng khác:	
E2. CẬN LÂM SÀNG	
1. AST	 U/L
2. ALT	 U/L
3. GGT	 U/L
4. Creatinin	[] [] [] μmol/L [].[] mg%
ClCr	[] [] mL/ph
5. HBVDNA	IU/mL
6. Bilirubin	Bil TP: [] [] μmol/L Bil TT: [] [] μmol/L
7. Albumin	[] [] g/dL
8. TQ% & INR	[] [] % [].[] []
9. Bạch cầu	[] [].[] [] K/μL
	Neutro: [] [].[] % Lympho: [] [].[] %
Hb & Hct	[] [].[] [] g/dL Hct: [] [].[] %
Tiểu cầu	[] [] [] K/μL
10. Siêu âm gan	Chiều cao gan:cm Gan nhiễm mỡ: 1. Có 2. Không Gan thô: 1. Có 2. Không Sang thương khác trong gan:.....
Ghi chú	

BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: “Đặc điểm dịch tễ và diễn tiến của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ mang thai đến sau sinh 12 tháng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022”

Nghiên cứu viên chính: Thạc sĩ Phạm Trần Diệu Hiền.

Đơn vị chủ trì: Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới.

I. THÔNG TIN NGHIÊN CỨU

Trước hết, tôi xin gửi lời chào đến bạn. Tôi là bác sĩ hiện đang công tác tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới. Tôi muốn mời bạn tham gia vào nghiên cứu này với mục đích tìm hiểu thêm về bệnh lý Viêm gan vi rút B. Trước khi bạn tham gia nghiên cứu này, tôi xin được giới thiệu về nghiên cứu và giải thích về mục đích nghiên cứu.

Mục đích của nghiên cứu:

Viêm gan vi rút B (hay còn gọi là **Viêm gan siêu vi B**) là bệnh do một loại vi rút có ái tính với tế bào gan gây ra. Vi rút này có tên gọi là “**vi rút viêm gan B**”, viết tắt là **HBV**. Hiện nay, bệnh viêm gan vi-rút B vẫn là vấn đề sức khỏe trên toàn cầu. Đây là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến bệnh gan mạn tính, xơ gan và ung thư gan. Việt Nam là nước thuộc vùng lưu hành cao, có đường lây truyền HBV chính là từ mẹ sang con. Dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con đóng vai trò chính yếu trong việc làm giảm tỉ lệ mắc bệnh.

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam, dự phòng lây HBV cho con như sau:

- Nếu phụ nữ mang thai có HBVDNA > 10^6 copies/mL (hay >200.000 IU/mL) thì cần uống thuốc Tenofovir 300 mg (từ lúc thai 28 tuần cho đến 12 tuần sau sinh).
- Tiêm ngừa vắc xin và HBIG cho trẻ sơ sinh trong vòng 24 giờ sau sinh, sau đó tiếp tục tiêm nhắc cho trẻ theo chương trình tiêm chủng mở rộng.

Chúng tôi muốn tìm hiểu **tình hình nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai, diễn tiến tình trạng viêm gan của các bà mẹ này** trong thời gian trước sinh và trong suốt 12 tháng sau sinh.

Những gì sẽ được thực hiện khi bạn tham gia nghiên cứu này?

Chúng tôi sẽ mời vào nghiên cứu các phụ nữ mang thai có nhiễm HBV mạn tính đang khám ngoại trú tại Đơn vị khám chuyên khoa gan, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới. Nếu bạn đồng ý tham gia nghiên cứu, chúng tôi sẽ hỏi bạn một số thông tin liên quan đến tiền căn gia đình, quá trình phát hiện, theo dõi và điều trị bệnh viêm gan vi rút B của bạn theo một bản câu hỏi chi tiết. Chúng tôi cũng sẽ thu thập thông tin về quá trình điều trị viêm gan của bạn qua hồ sơ bệnh. Ngoài ra, bạn sẽ được lấy mẫu máu làm xét nghiệm về tình trạng viêm gan vi rút B. Bạn có thể thuộc nhóm cần uống Tenofovir để dự phòng lây HBV cho con hoặc thuộc

nhóm chưa cần dùng thuốc. Chúng tôi sẽ tư vấn cho bạn cụ thể, hẹn bạn tái khám và xét nghiệm máu để theo dõi tình trạng viêm gan vi rút B của bạn.

Các nguy cơ và bất lợi:

Có thể sẽ làm tốn chút thời gian của bạn khi bạn tham gia trả lời những câu hỏi của biểu mẫu thu thập thông tin. Bạn có thể bị đau nhẹ trong lúc được lấy máu xét nghiệm. Chúng tôi sẽ cố gắng giảm thiểu tối đa sự bất lợi này sao cho phù hợp với tình hình sức khỏe của bạn.

Những lợi ích có thể của người tham gia nghiên cứu:

Kết quả xét nghiệm máu sẽ giúp ích cho quá trình theo dõi và điều trị bệnh của bạn. Ngoài ra, những thông tin về dịch tễ, tiền căn và bệnh lý từ bạn và do bạn cung cấp sẽ giúp cho các bác sĩ hiểu rõ hơn về bệnh viêm gan vi rút B. Kết quả sẽ mang lợi ích cho công tác quản lý chương trình Dự phòng lây truyền HBV từ mẹ sang con cũng như theo dõi các bà mẹ mang thai có nhiễm HBV.

Sự tự nguyện tham gia:

Việc bạn tham gia nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện.

Nếu bạn không muốn tham gia nghiên cứu hoặc muốn rút khỏi nghiên cứu vào bất kỳ lúc nào, bác sĩ sẽ tôn trọng quyết định của bạn. Trong cả hai tình huống này, bạn vẫn sẽ được điều trị theo đúng hướng dẫn điều trị của bệnh viện.

Nếu vào bất kỳ thời điểm nào, bạn quyết định rút khỏi nghiên cứu, chúng tôi sẽ không thu thập thêm bất kỳ thông tin nào mới từ bạn. Tuy nhiên, những thông tin đã thu thập từ lúc bạn tham gia nghiên cứu đến trước lúc rút khỏi nghiên cứu vẫn sẽ được sử dụng để phân tích.

Có ai biết tôi tham gia vào nghiên cứu không?

Chúng tôi đảm bảo rằng tất cả thông tin về bạn sẽ được giữ kín. Thông tin của bạn sẽ được mã hóa bằng mã số nghiên cứu và chúng tôi sẽ không sử dụng họ tên đầy đủ của bạn hoặc tiết lộ thông tin của bạn cho bất cứ ai. Chỉ có các nhân viên nghiên cứu và có thể các nhân viên có thẩm quyền trong hội đồng y đức và ngành y mới có quyền truy cập thông tin về bạn.

Kết quả của nghiên cứu sẽ được công bố như thế nào?

Kết quả của nghiên cứu này sẽ được công bố trên tạp chí khoa học. Tên của bạn sẽ không được đăng tải trên bất kỳ ấn phẩm nào về nghiên cứu này.

Bạn cần liên hệ với ai nếu có thắc mắc hoặc khiếu nại?

Trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu, nếu bạn có bất kỳ câu hỏi nào về quy trình nghiên cứu, về nguy cơ, lợi ích hoặc các vấn đề có liên quan, xin vui lòng liên lạc:

BS. Phạm Trần Diệu Hiền – Đơn vị khám chuyên khoa gan - Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới

Email: phamtrandieuhien@gmail.com ; Điện thoại: 0983.770.903

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thoả đáng tất cả câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của Bản Thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này.

Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia:

Họ và tên: _____ Chữ ký: _____

Ngày tháng năm: _____

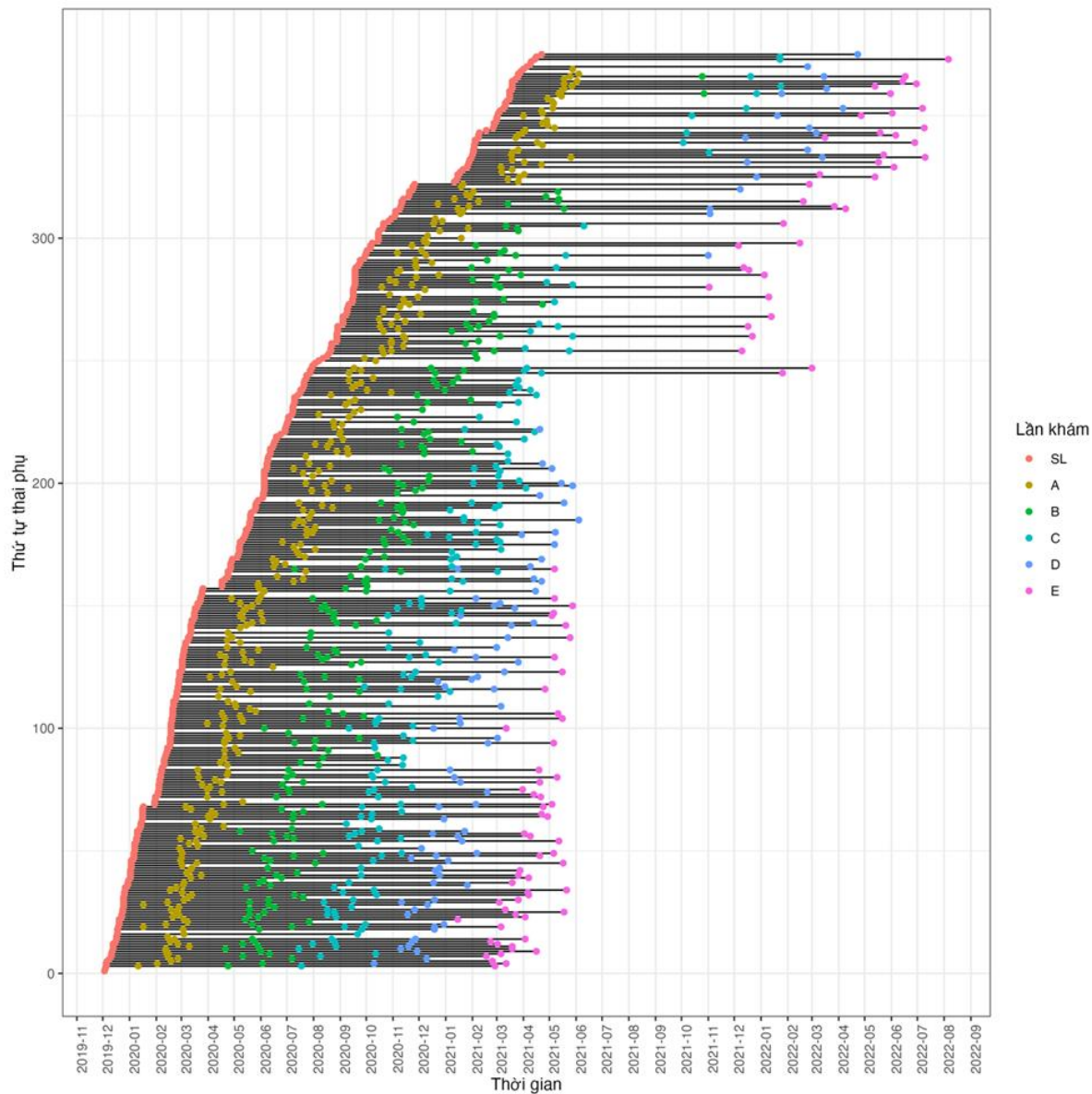
Chữ ký của Nghiên cứu viên/ người lấy chấp thuận:

Họ và tên: _____ Chữ ký: _____

Ngày tháng năm: _____

Phụ lục 3

QUÁ TRÌNH THU TUYỂN VÀ THEO DÕI BỆNH NHÂN



Hình 1: Biểu đồ mô tả quá trình thu tuyển và theo dõi bệnh nhân

SL: sàng lọc

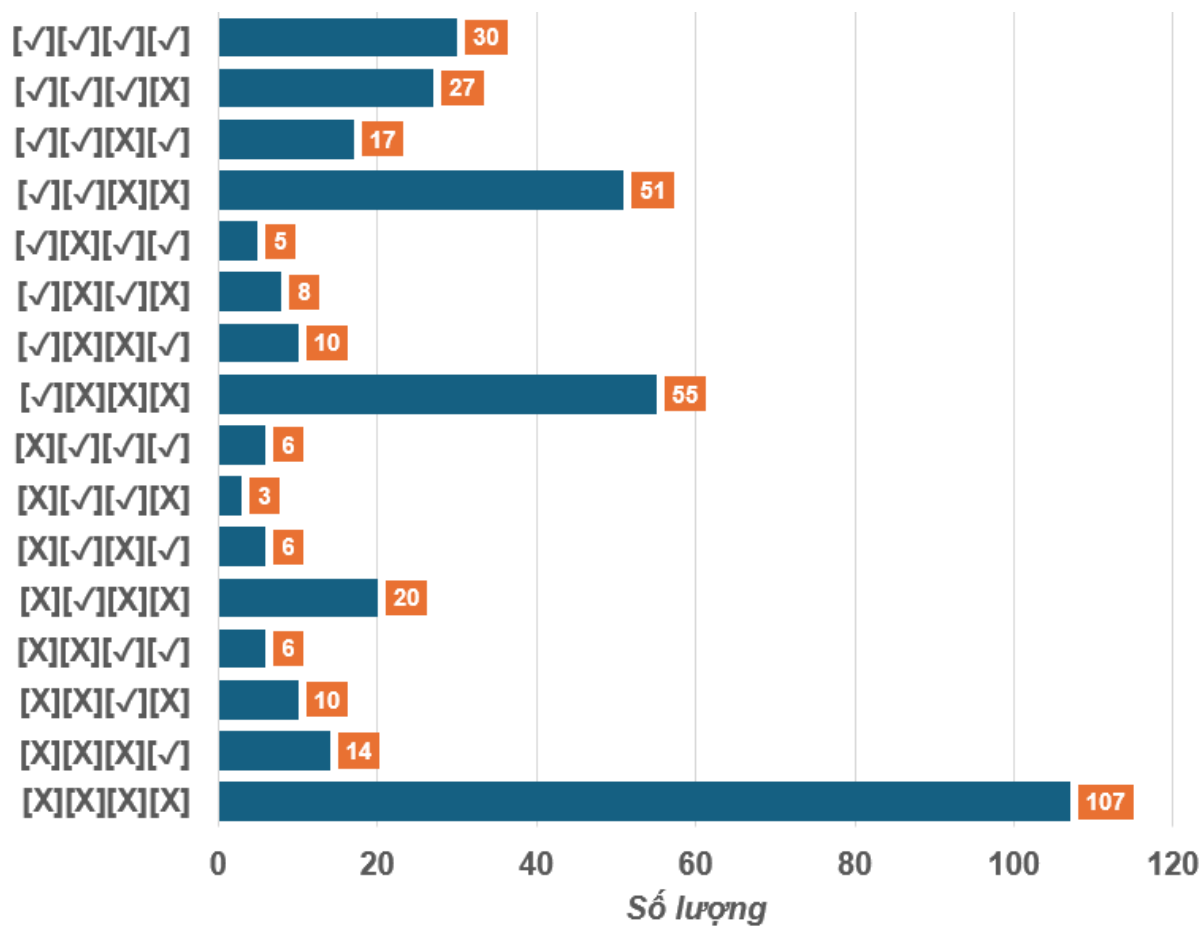
A: tái khám trước sinh (tuổi thai khoảng 34 tuần)

B: tái khám sau sinh 3 tháng

C: tái khám sau sinh 6 tháng

D: tái khám sau sinh 9 tháng

E: tái khám sau sinh 12 tháng



Hình 2: Biểu đồ mô tả số lần tham gia tái khám sau sinh

Ghi chú: Có 30 người tái khám đủ 4 lần sau sinh (3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau sinh) và 107 người không tái bất kỳ lần nào sau sinh.

Phụ lục 4: Các kết quả bổ sung về tỉ suất mới mắc viêm gan hoạt động sau sinh trong từng giai đoạn hậu sản

Bảng 1: Tỉ suất mới mắc VGHD sau sinh trong từng giai đoạn hậu sản và theo đặc điểm dân số - xã hội của thai phụ (n= 240)

Đặc điểm	0-3 THÁNG SAU SINH			3-6 THÁNG SAU SINH			6-9 THÁNG SAU SINH			9-12 THÁNG SAU SINH		
	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P
Chung	6,13			2,43			1,30			0,94		
	(4,53 – 8,29)			(1,44 – 4,11)			(0,62 – 2,72)			(0,39 – 2,26)		
Nhóm tuổi (năm)												
<30	6,62 (4,51 – 9,72)	1		2,78 (1,44 – 5,33)	1		0,33 (0,05 – 2,31)	1		0,65 (0,16 – 2,61)	1	
≥30	5,46 (3,35 – 8,92)	0,83 (0,41 – 1,60)	0,554	1,99 (0,83 – 4,79)	0,72 (0,19 – 2,39)	0,571	2,57 (1,16 – 5,73)	7,89 (0,96 – 363,09)	0,057	1,33 (0,43 – 4,13)	2,04 (0,23 – 24,42)	0,466
Nơi ở												
TPHCM	6,28 (4,34 – 9,10)	1,08 (0,55 – 2,21)	0,835	1,86 (0,89 – 3,91)	0,53 (0,16 – 1,77)	0,249	1,42 (0,59 – 3,40)	1,32 (0,22 – 13,87)	0,784	0,86 (0,28 – 2,67)	0,79 (0,09 – 9,44)	0,788
Tỉnh khác	5,83 (3,46 – 9,85)	1		3,51 (1,67 – 7,36)	1		1,07 (0,27 – 4,29)	1		1,09 (0,27 – 4,37)	1	
Học vấn												
< PTTH	5,88 (3,25 – 10,61)	1		1,26 (0,32 – 5,05)	1		2,69 (1,01 – 7,18)	1		0,00 (-)	-	-
≥PTTH	6,22 (4,37 – 8,84)	1,06 (0,52 – 2,33)	0,893	2,88 (1,63 – 5,07)	2,28 (0,51 – 20,98)	0,284	0,77 (0,25 – 2,38)	0,28 (0,04 – 1,68)	0,116	1,29 (0,54 – 3,10)	-	
Nghề nghiệp												
Nội trợ	5,24 (2,18 – 12,59)	1		1,23 (0,17 – 8,74)	1		0,00 (-)	1		1,23 (0,17 – 8,76)	1	
Công nhân	3,89 (1,75 – 8,65)	0,74 (0,19 – 3,07)	0,626	2,17 (0,70 – 6,74)	1,77 (0,14 – 92,67)	0,684	0,76 (0,11 – 5,41)	-	-	0,00 (-)	-	-
Nhân viên văn phòng	9,32 (5,62 – 15,46)	1,78 (0,61 – 6,25)	0,269	1,59 (0,40 – 6,34)	1,29 (0,07 – 76,02)	0,885	0,83 (0,12 – 5,86)	-	-	0,83 (0,12 – 5,92)	0,68 (0,01 – 53,00)	0,806
Kinh doanh buôn bán	6,08 (3,04 – 12,15)	1,16 (0,33 – 4,51)	0,813	4,70 (1,96 – 11,29)	3,82 (0,43 – 180,58)	0,219	2,11 (0,53 – 8,44)	-	-	2,15 (0,54 – 8,60)	1,74 (0,09 – 102,77)	0,704
Khác	5,59 (2,79 – 11,17)	1,07 (0,31 – 4,14)	0,928	2,43 (0,78 – 7,53)	1,97 (0,16 – 103,50)	0,614	2,68 (0,87 – 8,32)	-	-	0,93 (0,13 – 6,57)	0,75 (0,01 – 58,87)	0,857

IR: Tỉ suất mới mắc theo 100 người-tháng; IRR: Tỉ số tỉ suất mới mắc

Bảng 2: Tỷ suất mới mắc VGHD sau sinh trong từng giai đoạn hậu sản và theo đặc điểm thai sản của thai phụ (n= 240)

Đặc điểm	0-3 THÁNG SAU SINH			3-6 THÁNG SAU SINH			6-9 THÁNG SAU SINH			9-12 THÁNG SAU SINH		
	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P
Lần mang thai												
1	6,79 (4,59 – 10,05)	1		3,32 (1,79 – 6,17)	1		0,71 (0,18 – 2,85)	1		0,36 (0,05 – 2,54)	1	
2	6,33 (3,88 – 10,34)	0,93 (0,47 – 1,82)	0,837	1,90 (0,71 – 5,05)	0,57 (0,13 – 1,98)	0,357	2,02 (0,76 – 5,39)	2,84 (0,41 – 31,39)	0,246	2,08 (0,78 – 5,55)	5,81 (0,58 – 286,22)	0,104
≥3	1,54 (0,22 – 10,91)	0,23 (0,01 – 1,38)	0,096	0,00 (-)	-	-	1,63 (0,23 – 11,56)	2,29 (0,04 – 43,91)	0,533	0,00 (-)	-	-
BMI trước mang thai (kg/m²)												
<18,5	8,73 (4,96 – 15,38)	1,37 (0,63 – 2,80)	0,365	0,91 (0,13 – 6,44)	0,36 (0,01 – 2,57)	0,338	0,00 (-)	-	-	0,00 (-)	-	-
18,5-<23	6,37 (4,37 – 9,29)	1		2,55 (1,33 – 4,90)	1		1,82 (0,82 – 4,05)	1		1,56 (0,65 – 3,74)	1	
23-<25	0,00 (-)	//	//	5,47 (2,05 – 14,58)	2,15 (0,48 – 7,69)	0,228	0,00 (-)	//	//	0,00 (-)	//	//
25-<30	6,93 (2,23 – 21,48)	1,08 (0,21 – 3,54)	0,836	0,00 (-)	//	//	3,00 (0,42 – 21,31)	1,65 (0,04 – 13,59)		0,00 (-)	//	//
≥30	0,00 (-)	//	//	0,00 (-)	//	//	0,00 (-)	//	//	0,00 (-)	//	//
Đái tháo đường thai kỳ												
Có	3,78 (0,53 – 26,82)	0,61 (0,02 – 3,58)	0,706	0,00 (-)	-	-	10,53 (2,63 – 42,10)	10,97 (1,04 – 66,99)	0,025	5,56 (0,78 – 39,44)	7,12 (0,14 – 72,00)	0,169
Không	6,22 (4,58 – 8,45)	1		2,54 (1,50 – 4,29)	1		0,96 (0,40 – 2,31)	1		0,78 (0,29 – 2,08)		1

IR: Tỷ suất mới mắc theo 100 người-tháng; IRR: Tỷ số tử suất mới mắc

Bảng 3: Tỷ suất mới mắc VGHD sau sinh trong từng giai đoạn hậu sản và theo đặc điểm liên quan đến HBV của thai phụ
(n= 240)

Đặc điểm	0-3 THÁNG SAU SINH			3-6 THÁNG SAU SINH			6-9 THÁNG SAU SINH			9-12 THÁNG SAU SINH		
	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P
Có chỉ định uống TDF trong thai kỳ này												
Có	9,35 (6,77 – 12,90)	5,42 (2,12 – 17,66)	<0,001	4,00 (2,27 – 7,04)	5,50 (1,22 – 50,57)	0,012	1,85 (0,77 – 4,44)	2,49 (0,41 – 26,18)	0,291	1,52 (0,57 – 4,04)	4,05 (0,40 – 199,25)	0,214
Không	1,73 (0,72 – 4,14)	1		0,73 (0,18 – 2,91)	1		0,74 (0,19 – 2,97)	1		0,37 (0,05 – 2,66)	1	
Tiền sử dùng thuốc kháng vi rút												
Có	8,90 (4,00 – 19,82)	1,53 (0,53 – 3,66)	0,341	1,92 (0,27 – 13,66)	0,77 (0,02 – 5,16)	0,901	4,15 (1,04 – 16,59)	4,08 (0,39 – 24,92)	0,143	2,22 (0,31 – 15,78)	2,70 (0,05 – 27,28)	0,418
Không/Không biết	5,82 (4,20 – 8,07)	1		2,48 (1,44 – 4,28)	1		1,02 (0,42 – 2,44)	1		0,82 (0,31 – 2,19)	1	
Gan nhiễm mỡ (n=178)												
Có	0,00 (-)	-	-	0,00 (-)	-	-	5,46 (0,77 – 38,76)	5,39 (0,11 – 54,51)	0,221	0,00 (-)	-	-
Không	5,51 (3,78 – 8,03)	1		2,40 (1,29 – 4,45)	1		1,01 (0,38 – 2,70)	1		0,77 (),25 – 2,39)	1	

IR: Tỷ suất mới mắc theo 100 người-tháng; IRR: Tỷ số tỷ suất mới mắc

Bảng 4: Tỷ suất mới mắc VGHD sau sinh trong từng giai đoạn hậu sản, theo đặc điểm dấu ấn vi rút và transaminases (n= 240)												
Đặc điểm	0-3 THÁNG SAU SINH			3-6 THÁNG SAU SINH			6-9 THÁNG SAU SINH			9-12 THÁNG SAU SINH		
	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P	IR (KTC 95%)	IRR (KTC 95%)	P
HBeAg												
Dương tính	8,92 (6,49 – 12,25)	5,72 (2,06 – 22,05)	<0,001	3,67 (2,08 – 6,46)	4,49 (1,01 – 41,34)	0,030	1,68 (0,70 – 4,04)	2,01 (0,33 – 21,15)	0,430	1,72 (0,72 – 4,13)	-	-
Âm tính	1,56 (0,59 – 4,16)	1		0,82 (0,20 – 3,26)	1		0,84 (0,21 – 3,34)	1		0,00 (-)	1	
HBV DNA (IU/mL)												
≤200.000	1,67 (0,70 – 4,02)	1	<0,001	0,70 (0,18 – 2,82)	1	0,008	0,72 (0,18 – 2,87)	1	0,254	0,36 (0,05 – 2,57)	1	0,189
>200.000	9,57 (6,93 – 13,20)	5,72 (2,24 – 18,63)		4,12 (2,34 – 7,26)	5,85 (1,30 – 53,84)		1,91 (0,80 – 4,60)	2,66 (0,44 – 27,98)		1,57 (0,59 – 4,18)	4,33 (0,43 – 213,23)	
qHBsAg (IU/mL)												
≤10 ⁴	3,34 (1,90 – 5,88)	1	0,002	1,22 (0,46 – 3,25)	1	0,060	1,28 (0,48 – 3,40)	1	0,948	1,29 (0,49 – 3,45)	1	0,373
>10 ⁴	9,19 (6,42 – 13,14)	2,75 (1,37 – 5,90)		4,05 (2,18 – 7,53)	3,32 (0,96 – 14,52)		1,33 (0,43 – 4,11)	1,04 (0,15 – 6,15)		0,45 (0,06 – 3,20)	0,35 (0,01 – 3,52)	
AST												
Bình thường	5,59 (3,93 – 7,95)	1	0,209	2,34 (1,30 – 4,23)	1	0,671	1,36 (0,61 – 3,03)	1	0,915	0,64 (0,11 – 1,84)	1	0,077
> 1 ULN	8,79 (4,87 – 15,87)	1,57 (0,71 – 3,21)		3,02 (0,97 – 9,36)	1,29 (0,23 – 4,88)		1,08 (0,15 – 7,67)	0,79 (0,02 – 6,55)		3,33 (1,08 – 10,34)	7,25 (0,83 – 86,83)	
ALT												
Bình thường	5,14 (3,60 – 7,36)	1	0,024	2,19 (1,21 – 3,95)	1	0,343	0,83 (0,31 – 2,22)	1	0,070	0,63 (0,20 – 1,96)	1	0,103
> 1 ULN	11,73 (6,66 – 20,65)	2,28 (1,06 – 4,59)		4,14 (1,34 – 12,85)	1,89 (0,34 – 7,17)		4,96 (1,60 – 15,37)	5,94 (0,87 – 35,11)		3,51 (0,88 – 14,03)	5,54 (0,46 – 48,39)	

IR: Tỷ suất mới mắc theo 100 người-tháng; IRR: Tỷ số tử suất mới mắc

PHỤ LỤC

DANH SÁCH THAI PHỤ THAM GIA NGHIÊN CỨU

Đề tài nghiên cứu: “Đặc điểm dịch tễ và diễn tiến của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ mang thai đến sau sinh 12 tháng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022”

Tên đề tài sau khi chỉnh sửa: “Đặc điểm dịch tễ và yếu tố nguy cơ của viêm gan hoạt động sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới”

STT	Mã số (VGB__)	Ngày thu tuyển	Họ tên	Năm sinh	Số hồ sơ
1	001	3/12/19	Đinh Thị Mỹ H.	1993	1909025549
2	002	4/12/19	Trần Phôi Ph.	1980	1912002596
3	003	5/12/19	Nguyễn Thị Kim Ch.	1978	1907014441
4	004	5/12/19	Nguyễn Thị H.	1984	1912003589
5	005	6/12/19	Phan Thị Ph.	1993	1912004078
6	006	9/12/19	Trần Thị Tiểu M.	1993	1912005743
7	007	11/12/19	Nguyễn Thị Thanh T.	1995	11111471
8	008	11/12/19	Bùi Minh Th.	1997	1912007172
9	009	12/12/19	Lê Thị Mỹ T.	1986	1903013877
10	010	13/12/19	Nguyễn Thị H.	2001	1912008618
11	011	13/12/19	Nguyễn Thị Phương H.	1982	1404008946
12	012	13/12/19	Nguyễn Thị Kim Ng.	1992	1709010199
13	013	16/12/19	Trần Thị Kiều Tr.	1998	1912009837
14	014	17/12/19	Phan Thị H.	1996	1912010881
15	015	17/12/19	Nguyễn Thị B.	1997	1911007833
16	016	18/12/19	Lư Phương Q.	1995	1912011558
17	017	18/12/19	Bùi Thị Anh Th.	1993	1912011692
18	018	18/12/19	Phan Thị Thùy Kh.	1994	1909007659
19	019	19/12/19	Hồ Thị Anh D.	1987	1912012171
20	020	20/12/19	Phan Thị S.	1991	1912012902
21	021	20/12/19	Huỳnh Thị Thuỳ Tr.	1994	1608015494
22	022	20/12/19	Nguyễn Thị Tr.	1998	1912013133
23	023	23/12/19	Nguyễn Thị Ngọc Á.	1991	1912014389
24	024	23/12/19	Huỳnh Thị Thuỳ L.	1994	1912014169
25	025	24/12/19	Nguyễn Thị Th.	1985	1611001100
26	026	24/12/19	Lê Thị Ý Nh.	1994	1912015367
27	027	25/12/19	Ngô Thị C.	1992	1912015846
28	028	25/12/19	Nguyễn Kim H.	1985	1912015868
29	029	25/12/19	Nguyễn Thị Thu Th.	1978	1901010607
30	030	25/12/19	Lê Thị Gi.	1986	1712011482
31	031	25/12/19	Nguyễn Thị Mỹ Nh.	1988	1912014782

32	032	26/12/19	Từ Thị Thu Th.	1987	1912016630
33	033	26/12/19	Hoàng Thị T.	1994	1912016690
34	034	27/12/19	Phan Thị H.	1992	1903011944
35	035	27/12/19	Võ Xuân Đ.	1989	1912017304
36	036	30/12/19	Đặng Cẩm L.	1997	1912018635
37	037	30/12/19	Hồ Thị Th.	1996	1912018618
38	039	31/12/19	Thạch Thị L.	1988	1912019744
39	040	02/01/20	Đinh Thị L.	1987	1801002271
40	041	2/01/20	Nguyễn Thị Th.	1998	1911005121
41	042	2/01/20	Viên Thị D.	1979	2001000419
42	043	2/01/20	Trần Thị Hoài Th.	1996	1911022203
43	044	3/01/20	Hoàng Thị Th.	1995	1908022665
44	045	3/01/20	Trần Thuý D.	1987	2001001506
45	046	3/01/20	Nguyễn Thị Diễm M.	1991	1506010932
46	047	3/01/20	Nguyễn Thị Hải Y.	1991	11067713
47	048	6/01/20	Nguyễn Thị Thuý A.	1997	2001002704
48	049	6/01/20	Nguyễn Thị Minh Th.	1993	1410013406
49	050	6/01/20	Nguyễn Thị Th.	1990	2001002562
50	051	7/01/20	Nguyễn Thị Trúc L.	1988	2001003593
51	052	7/01/20	Nguyễn Thị O.	1990	2001003775
52	053	7/01/20	Nguyễn Thị Thu V.	1981	13048608
53	054	7/01/20	Lâm Thị Thu H.	1994	2001003789
54	055	9/01/20	Vũ Hoàng V.	1990	2001004741
55	056	9/01/20	Nguyễn Hương Th.	1997	180612045
56	057	10/01/20	Phạm Thị B.	1988	2001005321
57	058	10/01/20	Nguyễn Thị Th.	1992	1810021887
58	059	10/01/20	Dương Thị T.	1978	1907018268
59	060	14/01/20	Nguyễn Thị Tr.	1989	1901011908
60	061	14/01/20	Lê Nguyễn Kim Th.	1985	2001005698
61	062	14/01/20	Kim Thị Nh.	1992	2001007362
62	063	15/01/20	Võ Thị Minh L.	1984	2001008089
63	064	16/01/20	Bùi Thị Thuý Tr.	1990	2001008592
64	065	16/01/20	Trần Thị Kim Th.	1994	1811019403
65	066	16/01/20	Nguyễn Thị Thuý D.	1994	13030806
66	067	16/01/20	Nguyễn Thị Quỳnh N.	1994	2001008690
67	068	17/01/20	Lê Thị Lan Ph.	1988	2001008824
68	069	17/01/20	Võ Thị Ph.	1988	1702004668
69	070	30/01/20	Bùi Thị M.	1984	2001013323
70	071	30/01/20	Nguyễn Thị H.	1985	13111865
71	072	31/01/20	Bùi Thị Th.	1988	2001014262
72	073	31/01/20	Nguyễn Thị Ngọc T.	1988	2001014314
73	074	03/02/20	Đặng Thị Phi Y.	1984	2002001942
74	075	3/02/20	Trần Thị Ngọc Ng.	1994	2002001951
75	076	4/02/20	Nguyễn Thị Kim L.	1991	2002002646
76	077	4/02/20	Huỳnh Thị Chung	1988	2002002744

77	078	4/02/20	Đỗ Thị Ngọc X.	1984	2002002989
78	079	5/02/20	Nguyễn Thị Hồng Y.	1992	2002003336
79	080	5/02/20	Lương Thị Th.	1993	2002003384
80	081	6/02/20	Lê Quốc Sim Thập Ph.	1991	1911001412
81	082	6/02/20	Trần Thị Xuân L.	1982	2002004525
82	083	7/02/20	Phạm Thị Ngọc N.	2001	1912017783
83	084	7/02/20	Đỗ Thị L.	1995	1705015189
84	085	10/02/20	Đặng Thị Huyền K.	1990	1910014609
85	086	10/02/20	Nguyễn Thị Bích Tr.	1990	11149359
86	088	10/02/20	Dương Thị B.	1996	2002006487
87	089	12/02/20	Nguyễn Thị H.	1999	2002006970
88	090	13/02/20	Nguyễn Thị Diễm Th.	1991	1907014364
89	091	14/02/20	Thái Thị H.	1982	1812007977
90	092	17/02/20	Võ Thị Huỳnh Nh.	1992	2002008706
91	093	17/02/20	Huỳnh Thị Tường V.	1989	2002006710
92	094	17/02/20	Trần Thị Thu H.	1988	1802007341
93	095	17/02/20	Phạm Hồng Nh.	1998	2002009504
94	096	17/02/20	Trần Thị Thủy T.	1995	1912010374
95	097	18/02/20	Nguyễn Thị Trà M.	1995	2002009846
96	098	18/02/20	Nguyễn Thị Huyền Th.	1986	1810001003
97	099	18/02/20	Lê Thị Ph.	1985	2002010052
98	100	18/02/20	Lâm Ngọc V.	1986	2002010018
99	101	18/02/20	Phan Thị H.	1989	2001009545
100	102	18/02/20	Lê Ngọc Y.	1991	1808022596
101	103	19/02/20	Nguyễn Thị Kh.	1981	12019688
102	104	19/02/20	Thị Kim Ng.	1993	1912017556
103	105	20/02/20	Nguyễn Hoài Đông Ngh.	1994	2002010631
104	106	20/02/20	Nguyễn Kim A.	1995	1910011155
105	107	20/02/20	Trần Thị Tiểu N..	1998	2002010757
106	108	20/02/20	Lê Thị Tuyết Ng.	1989	2002010931
107	109	21/02/20	Nguyễn Thị Diễm H.	1994	2002011148
108	110	21/02/20	Sỳ Cẩm M.	1993	2002003771
109	111	21/02/20	Phùng Thị Kim Ng.	1992	11066308
110	112	24/02/20	Đặng Thị Thu H.	1986	10100076
111	113	24/02/20	Lộc Thị Kh.	1991	1607002244
112	114	25/02/20	Phạm Thị Tr.	1990	2002012767
113	115	25/02/20	Nguyễn Bích Tr.	1981	2002012798
114	116	26/02/20	Phùng Thị Phương L.	1994	1906013488
115	117	26/02/20	Nguyễn Ngọc Lam L.	1992	1903004790
116	118	27/02/20	Nguyễn Thị Mỹ H.	1995	2002013581
117	119	27/02/20	Lại Thị H.	1993	1712014645
118	120	27/02/20	Trần Thị Thiên Ng.	1997	2002007792
119	121	28/02/20	Lưu Nguyệt H.	1987	13120020
120	122	28/02/20	Trần Bích Ng.	1992	2002013315
121	123	28/02/20	Nguyễn Thị V.	1993	2002014149

122	124	2/03/20	Đỗ Thị T.	1990	1912008491
123	125	2/03/20	Nguyễn Thị Như Y.	1991	2002011388
124	126	2/03/20	Trần Thị Th.	1992	2002003464
125	127	2/03/20	Trần Thị Ly L.	1994	1701006029
126	128	2/03/20	Hoàng Thị H.	1995	1909019432
127	129	3/03/20	Nguyễn Thị Minh H.	1990	2002012640
128	130	3/03/20	Đinh Ngọc Thuỳ Tr.	1997	2003000929
129	131	4/03/20	Mai Thị H.	1990	1909025603
130	132	4/03/20	Lê Thu H.	1994	2003001573
131	133	5/03/20	Võ Thị Thanh T.	1984	1912015287
132	134	6/03/20	Trần Thị V.	1991	2003002291
133	135	6/03/20	Trịnh Thị V.	1985	1711017835
134	136	9/03/20	Lý Thị Kim Ng.	1995	2003003530
135	137	9/03/20	Đoàn Ngọc Mai A.	1998	2003003594
136	138	11/03/20	Nguyễn Thị Mai Tr.	1991	2003004764
137	139	12/03/20	Nguyễn Thị Hồng L.	1990	2003005195
138	140	12/03/20	Trần Thị Thảo U.	1996	2003005403
139	141	12/03/20	La Kim H.	1989	2003005467
140	142	12/03/20	Lư Thị Ngọc Th.	1996	1607001651
141	143	12/03/20	Phạm Thị Đ.	1994	2003005495
142	144	13/03/20	Lê Thị X.	1995	2002011283
143	145	13/03/20	Nguyễn Thị T.	1994	2003005955
144	146	16/03/20	Huỳnh Thị Q.	1977	2003007084
145	147	16/03/20	Võ Thị Ngọc Nh.	1996	1912019516
146	148	16/03/20	Ngô Thị Thuỳ D.	2000	13103283
147	149	18/03/20	Nguyễn Thị Cẩm H.	1991	1412003987
148	150	20/03/20	Trần Thanh Th.	1995	1912015957
149	151	20/03/20	Tô Thị Tr.	1989	1801010677
150	152	20/03/20	Nguyễn Thị Bích X.	1989	2003009099
151	153	23/03/20	Huỳnh Thị Tuyết H.	1985	1610011469
152	154	23/03/20	Trần Thị Mỹ H.	1984	2001000869
153	155	24/03/20	Trần Thị N.	1998	2003010489
154	156	25/03/20	Trần Thị Bích H.	1993	2003010861
155	157	25/03/20	Nguyễn Thị Thu H.	1995	2003010865
156	158	26/03/20	Hà Thị Đoàn T.	1999	1910003993
157	159	17/04/20	Nguyễn Thị T.	1994	2004002375
158	160	17/04/20	Phạm Thị Tường V.	2000	2001001488
159	161	17/04/20	Võ Thái Phương Q.	1993	1806013235
160	162	21/04/20	Nguyễn Thị Kim Ph.	1991	1903017412
161	163	24/04/20	Hồ Thị Thuý D.	1996	2004003714
162	164	24/04/20	Trần Thị D.	1993	1912003051
163	165	27/04/20	Đinh Thị Diễm Th.	1983	1805012041
164	166	27/04/20	Nguyễn Thị Diễm M.	1990	2002009361
165	167	27/04/20	Phạm Thị Nh.	1985	1607004192
166	168	27/04/20	Hoàng Ngọc Minh Th.	1997	2004004373

167	169	28/04/20	Lương Thị Nh.	1998	2004004808
168	170	29/04/20	Phạm Thị Thuý L.	1992	2002012474
169	171	5/05/20	Nguyễn Ngọc H.	1997	2005001185
170	172	6/05/20	Lê Thị H.	1992	2005001587
171	173	7/05/20	Lê Thị Thuý Ng.	2000	2005001972
172	174	7/05/20	Đỗ Thị N.	1993	12155497
173	175	7/05/20	Nguyễn Thị Thuý V.	1991	1807012245
174	177	8/05/20	Tô Thị Ch.	1988	2003009270
175	178	8/05/20	Lâm Thị Tuyết H.	1988	2005002703
176	179	11/05/20	Nguyễn Thị Q.	1994	1502004092
177	180	13/05/20	Lữ Thị Trúc L.	1993	2005004180
178	181	14/05/20	Trương Ngọc Tr.	1994	2005004976
179	182	14/05/20	Nguyễn Thị Kim H.	1985	1508016363
180	183	18/05/20	Nguyễn Thị Phương T.	1985	2005002647
181	184	18/05/20	Nguyễn Phương D.	1995	2005006572
182	185	20/05/20	Nguyễn Thị Nhã Th.	2000	1811001302
183	186	20/05/20	Phạm Thị Nh.	1992	1909020524
184	187	20/05/20	Nguyễn Thị Thuý Tr.	1993	2005004389
185	188	20/05/20	Cái Thị Ngọc H.	1989	1511015709
186	190	20/05/20	Nguyễn Thị Thanh H.	1982	2005007513
187	192	21/05/20	Đinh Thuý L.	1991	1501002834
188	193	26/05/20	Nguyễn Bé Th.	1991	2005009239
189	194	26/05/20	Huỳnh Thị Ngọc H.	1986	2004004256
190	195	26/05/20	Trần Thị Th.	1994	2005009666
191	196	28/05/20	Ngô Thị Q.	1991	1806015327
192	197	29/05/20	Đinh Thị Mỹ Á.	1991	2005011075
193	198	3/06/20	Võ Thị Ngọc L.	1992	2006001249
194	199	4/06/20	Trần Thị H.	1992	2006001707
195	200	4/06/20	Nguyễn Thị Kh.	1992	2004001302
196	201	5/06/20	Nguyễn Thị Diễm Tr.	1998	2006002206
197	202	5/06/20	Nguyễn Hồng Mỹ D.	1996	2006002271
198	203	5/06/20	Trịnh Thị Bích T.	1999	2005005420
199	204	5/06/20	Nguyễn Thị Y.	1990	1803003654
200	206	5/06/20	Nguyễn Thị D.	1992	2005008485
201	207	5/06/20	Mâu Thị Đ.	1999	2003011526
202	208	5/06/20	Thái Thị Thuý H.	1986	2001014455
203	209	5/06/20	Hoàng Trúc L.	2001	2006002455
204	210	5/06/20	Nguyễn Huỳnh Kim Ng.	1992	2006002302
205	211	8/06/20	Nguyễn Thị Thuý A.	1995	1906018504
206	212	8/06/20	Bùi Thiên L.	1982	2006003259
207	213	8/06/20	Nguyễn Thị Bích Th.	1988	2006001789
208	214	9/06/20	Võ Thị Hồng Th.	1985	2006003845
209	215	9/06/20	Nguyễn Thị Thanh Th.	1992	2006003953
210	216	10/06/20	Lê Thị Ngọc C.	1990	1605010709
211	217	12/06/20	Trần Thanh M.	1992	2006005445

212	218	12/06/20	Nguyễn Thị Phương Th.	1985	1905007469
213	219	15/06/20	Phạm Thị Kim Ph.	1978	2006005572
214	220	15/06/20	Lê Thị Tr.	1992	2006006379
215	221	16/06/20	Võ Thị Trúc L.	1999	1806012341
216	222	19/06/20	Bế Thị Th.	1998	1904003461
217	223	17/06/20	Nguyễn Thị Hải Y.	1993	2006007350
218	224	19/06/20	Nguyễn Thu H.	1991	1909021065
219	225	25/06/20	Nguyễn Thị Nh.	1987	2006010044
220	226	29/06/20	Hoàng Thị Lệ H.	1990	1705013930
221	227	29/06/20	Nguyễn Thị Phương Tư O.	1993	1908013706
222	228	30/06/20	Nguyễn Thị Kim L.	1992	2006012476
223	229	1/07/20	Trần Phương V.	1990	2007000027
224	230	2/07/20	Nguyễn Thị Ngọc L.	1996	2007000716
225	231	3/07/20	Trần Thị Hồng Ph.	1990	2007001353
226	232	3/07/20	Lê Thị Hồng Nh.	1984	1608001744
227	233	7/07/20	Tất Thiên Tr.	1996	2007002860
228	234	8/07/20	Nguyễn Thị Th.	1991	2007003307
229	236	8/07/20	Trần Thị Khánh V.	1994	1902001288
230	237	8/07/20	Phạm Thị Ngọc Ph.	1993	2007003440
231	238	9/07/20	Trương Thị Kim A.	1989	1702000453
232	239	10/07/20	Đỗ Thị Ngọc D.	1990	2005003299
233	240	10/07/20	Nguyễn Thị Sương M.	1984	2007004372
234	241	10/07/20	Nguyễn Nguyên Ng.	1991	2007004471
235	242	14/07/20	Huỳnh Huệ Nh.	1995	2004003099
236	243	17/07/20	Nguyễn Thị Thu Th.	1996	2007007830
237	244	17/07/20	Bùi Q.	1999	2007007968
238	245	20/07/20	Đoàn Thị Ngọc D.	1995	13066893
239	247	22/07/20	Kiều Thị H.	2000	2007009477
240	248	22/07/20	Lâm Thị Mỹ D.	1990	2007009603
241	249	22/07/20	Thái Thị Thanh H.	1997	2007010119
242	250	24/07/20	Phạm Thuý Ng.	1993	2005009944
243	251	24/07/20	Phan Xuân Ngh.	1991	1801004537
244	252	28/07/20	Nguyễn Thị Kiều A.	1996	2005004452
245	253	28/07/20	Nguyễn Thị Hồng Th.	1993	1612004458
246	254	30/07/20	Đặng Thị Cẩm L.	1985	2007014476
247	255	31/07/20	Huỳnh Thị Kim Y.	1984	2005008539
248	256	3/08/20	Mạc Thị Kim T.	1995	2008000455
249	257	7/08/20	Hoàng Kim Ng.	2000	2007003180
250	258	12/08/20	Hồ Thị S.	1978	08145163
251	259	17/08/20	Ngũ Bích T.	1988	2007009272
252	260	19/08/20	Trần Ngọc Th.	1989	2005007378
253	261	21/08/20	Nguyễn Thị Ngọc H.	1996	1408004683
254	262	21/08/20	Trần Thị L.	2000	2007000677
255	263	22/08/20	Bùi Thị Thuý K.	1988	2008001576
256	264	22/08/20	Võ Thị Ph.	1988	207010587

257	265	28/08/20	Nguyễn Thị Ngọc H.	1988	2007014976
258	266	28/08/20	Vương Thị B.	1988	2006011025
259	267	28/08/20	Nguyễn Thị H.	1989	1702008203
260	268	29/08/20	Trương Huỳnh Hiếu Th.	1992	1409008855
261	269	29/08/20	Ngô Thị Kiêm Ch.	1994	2008005350
262	270	29/08/20	Phạm Thị Anh Th.	1994	12089959
263	271	29/08/20	Nguyễn Thị Kiều O.	1988	1410009148
264	272	4/09/20	Nguyễn Hoàng Minh Ng.	1990	2008008212
265	273	4/09/20	Phan Nguyễn Thu Ng.	1989	2009001312
266	274	4/09/20	Lý Ngọc Xuân	1986	2009001311
267	275	4/09/20	Trần Thị Mỹ L.	1994	2008003584
268	276	8/09/20	Lê Thị Thu H.	1987	2008004630
269	277	9/09/20	Huỳnh Phạm Bảo Ng.	1999	2009003257
270	278	9/09/20	Lê Ngọc Tuyết A.	1989	1512015006
271	279	11/09/20	Trần Thị Ánh Ng.	1987	2009003852
272	280	11/09/20	Phạm Thị Phương A.	1992	2007010563
273	281	16/09/20	Nguyễn Thị Thu H.	1989	1911013313
274	282	16/09/20	Trần Thị Y.	1994	1912005968
275	283	16/09/20	Nguyễn Thị Yến H.	1985	2009006307
276	284	16/09/20	Nguyễn Thị Thu Tr.	2000	1506000877
277	285	16/09/20	Thái Mỹ H.	1987	07052442
278	286	16/09/20	Mã Thu H.	1992	2009006665
279	287	16/09/20	Trương Thị Mỹ D.	1992	1801013580
280	288	18/09/20	Hồng Phụng N.	1990	2007000242
281	289	18/09/20	Đỗ Thị Thanh Th.	1985	1406011998
282	290	18/09/20	Nông Thị V.	1991	2009007693
283	291	18/09/20	Phạm Thị Thanh L.	1995	2006010195
284	292	18/09/20	Phạm Thị Minh Th.	1992	2007011597
285	293	18/09/20	Phan Thị Lệ	1981	2009007831
286	294	18/09/20	Lý Thị Mỹ L.	1995	2006006375
287	295	19/09/20	Nguyễn Ngọc Ú.	1983	2005000237
288	296	22/09/20	Trần Thị Th.	1998	2008007473
289	297	24/09/20	Bùi Thanh Th.	1987	2007007391
290	298	24/09/20	Lý Ngọc Th.	1988	2009010291
291	299	29/09/20	Hà Thị S.	1994	2009012273
292	300	30/09/20	Nguyễn Thị Ngọc Tr.	1985	10101858
293	301	1/10/20	Nguyễn Ngọc Tr.	1983	2010000171
294	302	2/10/20	Phạm Nguyễn Anh T.	1993	1602000651
295	303	6/10/20	Nguyễn Ngọc H.	1996	2010002807
296	304	6/10/20	Thái Thị Mỹ D.	1993	2010002834
297	305	8/10/20	Mai Thị Thu L.	1988	1409003865
298	306	15/10/20	Nguyễn Thị Thanh Tr.	1997	2007005183
299	307	15/10/20	Phạm Thị Th.	1987	2010008101
300	308	15/10/20	Nguyễn Thị Nh.	2000	2009007315
301	309	15/10/20	Phùng Thị Hoàng A.	1988	2010008284

302	310	16/10/20	Phạm Trị Tr.	1994	2010008441
303	311	20/10/20	Nguyễn Thị Thuý V.	1989	2008008199
304	312	21/10/20	Huỳnh Thị Kim T.	1988	2007009329
305	313	21/10/20	Nguyễn Thị Lệ Th.	1988	2009009918
306	314	27/10/20	Lê Thành Hải Đ.	1995	1805016277
307	315	30/10/20	Mộc Mỹ Ng.	1991	2010016669
308	316	3/11/20	Nguyễn Thị Thuý Q.	1995	2008000743
309	317	4/11/20	Trần Liên Ng.	1996	2011001836
310	318	4/11/20	Trần Phương M.	1993	2011001944
311	319	9/11/20	Bùi Phạm Diệu A.	1989	1608006648
312	320	10/11/20	Nguyễn Thị Bích V.	1991	1708004492
313	321	11/11/20	Phạm Tuyết Nh.	1989	2011005307
314	322	11/11/20	Nguyễn Thị L.	1985	2010003429
315	323	19/11/20	Phạm Thị Ngọc T.	1993	2011009706
316	324	20/11/20	Nguyễn Thị Ngọc H.	1997	1710002558
317	325	20/11/20	Nguyễn Thị Ch.	1994	2011010265
318	326	23/11/20	Quách Yên Ng.	1995	1601011330
319	327	24/11/20	Nguyễn Thị Ph.	1990	2010015969
320	328	24/11/20	Võ Thị Ngọc T.	1981	2009009399
321	329	26/11/20	Đỗ Thị H.	1983	2010004145
322	331	11/01/21	Lê Thị Phương T.	1999	2101003987
323	332	14/01/21	Lê Thị Mai S.	1994	2101005438
324	333	15/01/21	Võ Thị Diễm H.	1987	2101005829
325	334	15/01/21	Nguyễn Dương Bích N.	1994	2101006239
326	335	18/01/21	Ngô Thị Thùy T.	1991	1801009647
327	336	21/01/21	Huỳnh Thị Ánh N.	1995	1810016403
328	337	26/01/21	Nguyễn Ngọc H.	1990	1610000541
329	338	27/01/21	Đàm Thị Kim T.	1989	1408001423
330	339	28/01/21	Lại Vũ Bảo Q.	1991	2101011470
331	340	29/01/21	Nguyễn Thị Minh H.	1984	1411003103
332	341	1/02/21	Nguyễn Thị Kim N.	1993	2010013900
333	342	2/02/21	Mai Thiên L.	1988	2008004700
334	343	2/02/21	Đỗ Thị Xuân Q.	1985	2102000499
335	344	3/02/21	Đỗ Hải Kiều O.	1989	2102000788
336	345	3/02/21	Nguyễn Thị D.	1989	2012010569
337	346	4/02/21	Nguyễn Thị Phương T.	1992	2011014080
338	347	4/02/21	Trần Thị Lệ T.	1990	2102001161
339	348	8/02/21	Nguyễn Thị Ngọc H.	1993	2102001965
340	349	8/02/21	Vy Thị T.	1988	2102001505
341	350	8/02/21	Lê Thị L.	1985	2102001958
342	351	9/02/21	Nguyễn Thị Phương H.	1996	1810023201
343	352	17/02/21	Trương Thạch Hoàn Ánh T.	1993	1910017243
344	353	25/02/21	Trần Lê Tuyết H.	1992	08135504
345	354	26/02/21	Lê Kim N.	1997	2102007190
346	355	26/02/21	Lê Thị Ngọc H.	1985	2102007289

347	356	1/03/21	Trần Diệu H.	1987	2012011562
348	357	1/03/21	Huỳnh Thị Mỹ L.	2000	2103000309
349	358	2/03/21	Phạm Thị Mỹ L.	1997	2011009670
350	359	3/03/21	Phạm Thị Hồng Đ.	1993	1811013764
351	360	5/03/21	Giang Ngọc P.	1985	10031577
352	361	9/03/21	Phạm Bé T.	1992	2012011398
353	362	11/03/21	Trần Thị Minh T.	1997	1901007126
354	363	11/03/21	Huỳnh Thị Ngọc H.	1982	09083429
355	364	13/03/21	Phan Ngọc Phương A.	2000	2103005357
356	365	16/03/21	Lò Thị H.	1994	2103006668
357	366	16/03/21	Nguyễn Thị Kim N.	1999	2103006687
358	367	16/03/21	Nguyễn Thị Mỹ H.	1978	11043201
359	368	16/03/21	Huỳnh Ngọc Mai P.	1998	1804010124
360	369	19/03/21	Hà Thị Q.	1986	1810014559
361	370	19/03/21	Phạm Thị C.	1995	1905019778
362	371	19/03/21	Nguyễn Thị Bích T.	1986	2008004339
363	372	19/03/21	Mai Nguyễn Thùy D.	1995	1907018557
364	373	23/03/21	Nguyễn Thị H.	1994	1808021000
365	375	26/03/21	Huỳnh Thị T.	1986	1704014416
366	376	26/03/21	Nguyễn Thị Thanh Q.	1992	1804012273
367	377	29/03/21	Lê Thị Ngọc T.	1993	2103012790
368	378	31/03/21	Nguyễn Thị T.	1993	2103013457
369	379	1/04/21	Mào Thị T.	1991	2104000236
370	380	5/04/21	Nguyễn Thị Kim C.	1994	1912013039
371	381	9/04/21	Trương Thị Hoàng H.	1985	2101004384
372	382	10/04/21	Phạm Thị H.	1988	2104004554
373	383	14/04/21	Văn Thái Hiếu H.	1992	1803001720
374	384	16/04/21	Nguyễn Thị Mộng Đ.	1989	13093832
375	385	22/04/21	Nguyễn Ý N.	1989	1701008877

Xác nhận của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới

PHÓ GIÁM ĐỐC



Lư Lan Vi

Số: 48 / HĐĐĐ

CHẤP THUẬN
CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC
BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI

Căn cứ Quyết định số 34/QĐ-BVBNĐ ngày 07/3/2018 về kiện toàn Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Bệnh nhiệt đới (HĐĐĐ) của Giám đốc Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới;

Căn cứ biên bản phiên họp của HĐĐĐ ngày 27/11/2019 về đánh giá các khía cạnh đạo đức của đề tài nghiên cứu khoa học.

Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới chấp thuận các khía cạnh đạo đức đối với nghiên cứu:

1. Tên nghiên cứu: Đặc điểm dịch tễ và diễn tiến của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ mang thai đến sau sinh 12 tháng tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022.
2. Nghiên cứu viên chính: ThS.BS Phạm Trần Diệu Hiền.
3. Cơ quan chủ trì đề tài: Viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh.
4. Tổ chức phối hợp thực hiện nghiên cứu: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.
5. Địa điểm thực hiện: Đơn vị khám chuyên khoa gan - Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.
6. Đối tượng nghiên cứu: phụ nữ mang thai có nhiễm HBV mạn đến khám và theo dõi tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới trong thời gian thu nhận mẫu, đối tượng nghiên cứu đảm bảo đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng và không có tiêu chuẩn loại trừ nào theo đề cương nghiên cứu được thẩm định.
7. Cỡ mẫu dự kiến: 306 bệnh nhân
8. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2020.
9. Phương thức họp thẩm định: theo quy trình đầy đủ.
10. Các tài liệu trong nghiên cứu:
 - Đơn đề nghị xét duyệt đề cương nghiên cứu khoa học ngày 14/11/2019;
 - Giấy xác nhận phối hợp thực hiện đề tài cấp cơ sở;
 - Thuyết minh đề tài cấp cơ sở;
 - Bản thông tin dành cho đối tượng nghiên cứu và chấp nhận tham gia nghiên cứu;
 - Lý lịch khoa học của chủ nhiệm đề tài.

Đề nghị Nghiên cứu viên chính và Nhà tài trợ tuân thủ đúng theo nội dung đề cương nghiên cứu đã được thẩm định, trong đó lưu ý các điểm sau:

- Bất kỳ những thay đổi, sai lệch hay chỉnh sửa đề cương đã được thẩm định và phiếu cung cấp thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu cần phải có xem xét và chấp thuận của HĐDD;
- Báo cáo tiến độ ít nhất mỗi năm một lần hoặc theo yêu cầu của HĐDD;
- Thông báo về việc ngừng nghiên cứu, kết thúc nghiên cứu trước thời hạn dự kiến, lý do của việc kết thúc sớm;
- Chuẩn bị cho việc kiểm tra điểm nghiên cứu của HĐDD;
- Thời gian có giá trị của văn bản chấp thuận là một năm (kể từ ngày ký). *pl*

TP. Hồ Chí Minh, ngày 02 tháng 12 năm 2019

Giám đốc

Chủ tịch



TS.BS. NGUYỄN VĂN VĨNH CHÂU

PGS.TS NGUYỄN TRẦN CHÍNH

Số: 2532 /BVBND-HĐĐĐ

TP. Hồ Chí Minh, ngày 29 tháng 12 năm 2020

GIẤY CHỨNG NHẬN
Chấp thuận thay đổi, bổ sung đề cương nghiên cứu

Căn cứ Quyết định số 34/QĐ-BVBND ngày 07/3/2018 về kiện toàn Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Bệnh nhiệt đới;

Căn cứ Quyết định số 47/QĐ-BVBND ngày 09/12/2019 của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới về việc phê duyệt đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở “Đặc điểm dịch tễ và diễn tiến của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ mang thai đến sau sinh 12 tháng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022”;

Căn cứ Biên bản ngày họp 16/12/2020 của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới về việc thẩm định thay đổi, bổ sung đề cương nghiên cứu.

Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới:

1. Chấp thuận thay đổi, bổ sung đối với nghiên cứu:
 - 1.1. Mã nghiên cứu: CS/BND/19/35.
 - 1.2. Tên nghiên cứu: Đặc điểm dịch tễ và diễn tiến của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ mang thai đến sau sinh 12 tháng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022.
 - 1.3. Chủ nhiệm đề tài: ThS.BS. Phạm Trần Diệu Hiền.
Nghiên cứu viên tham gia chính: TS.BS Lê Mạnh Hùng, BSCKI. Nguyễn Thành Dũng, BSCKII. Lê Thanh Phương, BSCKII. Đào Bách Khoa, TS.BS Hoàng Quốc Cường, BS. Nguyễn Đức Hải.
 - 1.4. Tổ chức chủ trì: Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh.
 - 1.5. Địa điểm triển khai nghiên cứu: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.
 - 1.6. Dự kiến số lượng người tham gia nghiên cứu: mục tiêu 1 lấy mẫu hàng loạt ca, mục tiêu 2 và 3 là 380 bệnh nhân.
 - 1.7. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022.
2. Chấp thuận các nội dung thay đổi, bổ sung trong Đơn xin sửa đổi đề cương của chủ nhiệm đề tài ngày 24/11/2020.

3. Cho phép sử dụng các tài liệu thay đổi, bổ sung sau trong nghiên cứu nêu trên:

STT	Tài liệu	Phiên bản	Ngày
1	Thuyết minh đề tài		24/11/2020
2	Lý lịch của chủ nhiệm đề tài		24/11/2020
3	Chứng chỉ đào tạo GCP		20/10/2020

4. Ngày chấp thuận: 16/12/2020

5. Chủ nhiệm đề tài có trách nhiệm tuân thủ đề cương nghiên cứu và các tài liệu đã được thay đổi, bổ sung nêu trên kể từ ngày chấp thuận này có hiệu lực./.

GIÁM ĐỐC



TS.BS. NGUYỄN VĂN VINH CHÂU

CHỦ TỊCH

PGS. NGUYỄN TRẦN CHÍNH

Nơi nhận:

- Chủ nhiệm đề tài (để thực hiện);
- Đơn vị quản lý NCKH (để biết);
- Lưu: VT, HĐDD.

Số : 47 /QĐ-BVBND

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 09 tháng 12 năm 2019

QUYẾT ĐỊNH
Về việc phê duyệt đề tài khoa học công nghệ cấp cơ sở

GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐÓI

Căn cứ quyết định số 494/ QĐ - SYT ngày 19/03/2014 của Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh về ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới;

Căn cứ nội dung Biên bản phiên họp ngày 27/11/2019 của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Xét đề nghị của Chủ tịch Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới ,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1: Nay phê duyệt đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở:

1. Tên nghiên cứu: Đặc điểm dịch tễ và diễn tiến của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ mang thai đến sau sinh 12 tháng tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022
2. Nghiên cứu viên chính: Phạm Trần Diệu Hiền
3. Thành viên tham gia nghiên cứu: Lê Mạnh Hùng; Nguyễn Thành Dũng; Lê Thanh Phương; Đào Bách Khoa; Hoàng Quốc Cường; Nguyễn Đức Hải
4. Mã số nghiên cứu: CS/BND/19/35
5. Nguồn kinh phí: Cá nhân
6. Cơ quan chủ trì đề tài: Viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh
7. Địa điểm thực hiện: Đơn vị khám chuyên khoa Gan - BV. Bệnh Nhiệt đới
8. Thời gian nghiên cứu: từ 11/2019 đến 11/2020

Điều 2: Các chủ nhiệm đề tài; các Khoa/ Phòng; bộ phận có liên quan theo nội dung đề cương nghiên cứu được phê duyệt chịu trách nhiệm phối hợp thực hiện nghiên cứu đúng quy định của nhà nước về Nghiên cứu khoa học

Điều 3: Quyết định có hiệu lực kể từ ngày ký./.

Nơi nhận:

- Chủ nhiệm đề tài;
- Lưu: P.QLCL.



TS.BS. NGUYỄN VĂN VĨNH CHÂU

Số : 2534 /QĐ-BVBND

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 29 tháng 12 năm 2020

QUYẾT ĐỊNH
Về việc phê duyệt đề tài khoa học công nghệ cấp cơ sở

GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐÓI

Căn cứ Quyết định số 5178/QĐ-SYT ngày 29 tháng 7 năm 2020 của Sở Y tế thành phố Hồ Chí Minh ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới trực thuộc Sở Y tế;

Căn cứ nội dung Biên bản phiên họp ngày 16/12/2020 của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới;

Xét đề nghị của Chủ tịch Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1: Nay phê duyệt bổ sung, chỉnh sửa đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở:

- Tên nghiên cứu: Đặc điểm dịch tễ và diễn tiến của nhiễm HBV mạn ở phụ nữ mang thai đến sau sinh 12 tháng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022.
- Thuyết minh đề tài, phiên bản tháng 11.2020.
- Chủ nhiệm đề tài: ThS.BS. Phạm Trần Diệu Hiền.
Nghiên cứu viên tham gia chính: TS.BS Lê Mạnh Hùng, BSCKII. Nguyễn Thành Dũng, BSCKII. Lê Thanh Phương, BSCKII. Đào Bách Khoa, TS.BS Hoàng Quốc Cường, BS. Nguyễn Đức Hải.
- Mã số nghiên cứu: CS/BND/19/35.
- Cơ quan chủ trì đề tài: Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh.
- Địa điểm thực hiện: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022.
- Nguồn kinh phí: cá nhân.

Điều 2: Các chủ nhiệm đề tài; các Khoa/ Phòng; bộ phận có liên quan theo nội dung đề cương nghiên cứu được phê duyệt chịu trách nhiệm phối hợp thực hiện nghiên cứu đúng quy định của nhà nước về Nghiên cứu khoa học.

Điều 3: Quyết định có hiệu lực thi hành kể từ ngày ký và thay thế Quyết định số 47/QĐ-BVBND ngày 09 tháng 12 năm 2019 của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới./.

Nơi nhận:

- Chủ nhiệm đề tài;
- Lưu: VT, P.QLCL.



TS.BS. NGUYỄN VĂN VINH CHÂU

Số: 5811 /QĐ-BYTHà Nội, ngày 26 tháng 12 năm 2017**QUYẾT ĐỊNH****Về việc phê duyệt đề tài khoa học và công nghệ cấp Bộ****BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ**

Căn cứ Nghị định 08/2014/NĐ-CP ngày 27/01/2014 của Chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành một số điều của Luật khoa học và công nghệ;

Căn cứ Nghị định 75/2017/NĐ-CP ngày 20/06/2017 của Chính phủ quy định về chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Xét kết quả làm việc và kiến nghị của Hội đồng Khoa học tư vấn xét giao trực tiếp tổ chức, cá nhân chủ trì thực hiện nhiệm vụ khoa học và công nghệ cấp Bộ được thành lập theo Quyết định số 900/QĐ-BYT ngày 15/03/2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế tại Biên bản họp ngày 28/4/2017 và Kết quả thẩm định việc hoàn thiện thuyết minh đề cương của Tổ thẩm định theo Quyết định số 6972/QĐ-BYT ngày 25/11/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế tại Biên bản họp ngày 26/10/2017;

Xét đề nghị của Cục trưởng Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Phê duyệt đề tài khoa học và công nghệ cấp Bộ Y tế:

- Tên 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;
- Đơn vị chủ trì: Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh;
- Cá nhân đăng ký chủ nhiệm: TS. Hoàng Quốc Cường;
- Thời gian thực hiện: 36 tháng (tính từ ngày ký hợp đồng thực hiện);
- Kinh phí: 3.190.000.000 đồng (Ba tỷ, Một trăm chín mươi triệu đồng chẵn), từ nguồn kinh phí sự nghiệp khoa học Bộ Y tế.

Điều 2. Thủ trưởng đơn vị chủ trì đề tài có trách nhiệm chỉ đạo, hỗ trợ và giám sát chủ nhiệm đề tài triển khai các nội dung nghiên cứu theo thuyết minh đề tài đã được Hội đồng khoa học công nghệ cấp Bộ thông qua và bàn giao sản phẩm nghiên cứu theo đúng hợp đồng ký kết với Bộ Y tế và theo các quy định hiện hành;

Thủ trưởng đơn vị chủ trì và chủ nhiệm đề tài có trách nhiệm thực hiện đúng các quy định hiện hành của Nhà nước về hoạt động khoa học công nghệ và chi tiêu tài chính.

Điều 3. Quyết định có hiệu lực kể từ ngày ký. Các Ông/Bà Cục trưởng Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo, Chánh Văn phòng Bộ, Vụ trưởng Vụ Kế hoạch - Tài chính, Thủ trưởng đơn vị chủ trì, Chủ nhiệm đề tài và các đơn vị liên quan chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như điều 3;
- Bộ trưởng (để b/cáo);
- Lưu: VT, K2ĐT (2b).

**KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG****Lê Quang Cường**

BỘ Y TẾ**CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM****Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 1138/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 03 tháng 4 năm 2025

QUYẾT ĐỊNH**Về việc công nhận kết quả thực hiện đề tài khoa học và công nghệ cấp Bộ****BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ**

Căn cứ Nghị định số 42/2025/NĐ-CP ngày 27 tháng 02 năm 2025 của Chính phủ quy định về chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Nghị định số 08/2014/NĐ-CP ngày 27 tháng 01 năm 2014 của Chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành một số điều của Luật khoa học và công nghệ;

Căn cứ Thông tư số 24/2023/TT-BYT ngày 18 tháng 12 năm 2023 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về quản lý nhiệm vụ khoa học và công nghệ thuộc trách nhiệm của Bộ Y tế;

Theo Biên bản đánh giá kết quả nhiệm vụ khoa học và công nghệ cấp Bộ của Hội đồng Khoa học và công nghệ tư vấn đánh giá, nghiệm thu kết quả thực hiện đề tài cấp Bộ được thành lập theo Quyết định số 1281/QĐ-BYT ngày 16 tháng 5 năm 2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế;

Xét công văn số 615/PAS-ĐT ngày 18 tháng 3 năm 2025 của Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh về việc đề nghị phê duyệt kết quả thực hiện nhiệm vụ khoa học cấp Bộ; Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Công nhận kết quả thực hiện đề tài khoa học và công nghệ cấp Bộ Y tế:

- Tên 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.

- Đơn vị chủ trì: Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

- Chủ nhiệm: TS. BS. Hoàng Quốc Cường.

- Kết quả xếp loại nghiệm thu đạt mức: **Đạt**.

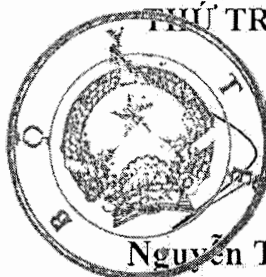
Điều 2. Đề tài khoa học và công nghệ trên được thực hiện việc quyết toán sau khi các sản phẩm nghiên cứu và tài sản đã mua sắm bằng kinh phí thực hiện (nếu có) đã được kiểm kê và bàn giao đúng theo các quy định. Việc công bố và sử dụng kết quả đề tài khoa học và công nghệ trên được thực hiện theo quy định pháp luật hiện hành.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành.

Điều 4. Các Ông/Bà Cục trưởng Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Chánh Văn phòng Bộ, Vụ trưởng Vụ Kế hoạch - Tài chính, Thủ trưởng đơn vị chủ trì, Chủ nhiệm đề tài và các cơ quan, tổ chức liên quan chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này. /

Nơi nhận:

- Như Điều 4;
- Bộ trưởng (để b/cáo);
- Cục TT KH&CNQG (Bộ KH&CN);
- Viện Pasteur TP. HCM;
- Lưu: VT, K2ĐT (2b).

KT. BỘ TRƯỞNG**THỨ TRƯỞNG****Nguyễn Tri Thức**