

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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2025

Công trình được hoàn thành tại:

Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

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

Phản biện 1: PGS.TS. Tô Gia Kiên - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Phản biện 2: PGS.TS.BSCKII Cao Minh Nga - Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

Phản biện 3: PGS.TS. Trần Xuân Chương - Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án cấp viện tại Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

vào lúc giờ, ngày tháng năm 2025

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

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

1. Giới thiệu luận án:

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Viêm gan vi rút B (VGVR B) là vấn đề sức khỏe toàn cầu, đưa đến hậu quả xơ gan và ung thư gan.

Hoạt tính miễn dịch cơ thể phụ nữ thay đổi trong thai kỳ nhằm ngăn chặn sự đào thải của thai nhi và hiện tượng phục hồi miễn dịch sau sinh có thể đưa đến tình trạng viêm gan hoạt động (VGHD: ALT > 2 ULN, upper limit of normal, giới hạn trên bình thường), viêm gan bùng phát (VGBP: ALT > 5 ULN). Tình trạng VGHD sau sinh 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.

Kết quả các nghiên cứu trên thế giới không đồng nhất, Việt Nam chỉ có một nghiên cứu (2015-2017) theo dõi người mẹ nhiễm HBV mạn đến 2 tháng sau sinh, ghi nhận tình trạng VGBP là 12,7% (77/603). 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 chưa lưu ý việc theo dõi diễn tiến viêm gan sau khi sinh con của người mẹ nhiễm HBV mạn. Nghiên cứu được thực hiện 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, đóng góp thông tin xây dựng hướng dẫn quốc gia, cải thiện việc theo dõi và chăm sóc sức khỏe cho người mẹ.

b. Mục tiêu nghiên cứu

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.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- ❖ Thiết kế nghiên cứu: Đoàn hệ hồi cứu và tiến cứu
- ❖ Đối tượng nghiên cứu: Phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn
- ❖ Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Đơn vị khám chuyên khoa gan - Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới (BVBND), từ tháng 11/2019 đến tháng 11/2022.

d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

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; tìm ra các yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh ở phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn là HBeAg (+), HBV DNA >200.000 IU/mL và qHBsAg >10⁴ IU/mL. Ngoài ra, nghiên cứu còn cung cấp thông tin về đặc điểm dịch tễ và dấu ấn vi rút của thai phụ nhiễm HBV mạn, tỉ lệ thai phụ cần uống TDF (tenofovir disoproxil fumarate) 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.

e. Bố cục của luận án

Luận án gồm 95 trang (không kể các trang bìa, mục lục, các danh mục, tài liệu tham khảo và phụ lục), bao gồm: Đặt vấn đề: 03 trang; Chương 1: 31 trang; Chương 2: 14 trang; Chương 3: 21 trang; Chương 4: 23 trang; Kết luận: 02 trang; Kiến nghị: 01 trang. Luận án có 15 bảng, 06 hình, 03 sơ đồ và 08 biểu đồ. Tài liệu tham khảo: 120 tài liệu (tiếng Việt: 14; tiếng Anh: 106).

2. Tổng quan tài liệu

2.1. Tình hình nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai

Tỉ lệ nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai khác nhau tùy theo vùng lưu hành HBV và thường tương đồng với tỉ lệ nhiễm HBV của dân số chung trong cùng khu vực. Tỉ lệ nhiễm HBV ở phụ nữ mang thai tại Việt Nam dao động khoảng 10-11% qua các nghiên cứu.

2.2. Lây truyền HBV

2.2.1. 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. Lây nhiễm cũng xảy ra trong quan hệ tình dục, đặc biệt ở những người có nhiều bạn tình hoặc quan hệ đồng giới.

2.2.2. Lây truyền HBV từ mẹ sang con

Lây truyền HBV từ mẹ sang con (lây truyền dọc) là đường lây chủ yếu ở những vùng lưu hành cao. 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 mạn tính.

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

2.3.1. 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 dung nạp miễn dịch nhưng cũng có thể đã và đang chuyển sang giai đoạn thải trừ miễn dịch. Khi mang thai, người mẹ có thể cần uống thuốc kháng vi rút để dự phòng lây HBV mẹ - con và/hoặc điều trị đặc hiệu VGVR B mạn cho mẹ.

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

Sự thay đổi về miễn dịch khi mang thai giúp giải thích một phần cho hiện tượng tăng nhẹ ALT sau sinh. Nồng độ cortisol ở thai phụ 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.

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

Trong thực hành lâm sàng, bệnh nhân nhiễm HBV mạn có ALT > 2 ULN thì được chẩn đoán tình trạng VGHD, nếu có ALT > 5 ULN thì cần theo dõi VGBP. VGHD và VGBP 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.

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

Các yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh ở phụ nữ có thai nhiễm HBV mạn đã được ghi nhận qua một số nghiên cứu: tuổi, số lần mang thai, đái tháo đường thai kỳ, HBeAg và HBV DNA.

2.5. 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

2.5.1. 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, ưu tiên chọn lựa TDF. Các hướng dẫn chưa nêu chi tiết về cách xử trí VGHD, VGBP sau sinh.

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

Hướng dẫn của BYTVN 2019, TCYTTG và các hiệp hội trên thế giới đều thống nhất chỉ định cho thai phụ uống TDF khi HBV DNA >200.000 IU/mL (hay 10^6 copies/mL) nhằm dự phòng lây HBV từ mẹ sang con. BYTVN và EASL thì có thêm hướng dẫn dùng qHBsAg (định lượng HBsAg) $>10^4$ IU/mL nếu không có HBV DNA. TCYTTG và APASL 2022 có thêm đề xuất dựa vào kết quả HBeAg (+) nếu không có sẵn xét nghiệm HBV DNA.

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

2.6.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới về VGHD sau sinh ở thai phụ nhiễm HBV mạn là đoàn hệ hồi cứu, thực hiện tại Mỹ và Trung Quốc. Chỉ có một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu tại Bắc Mỹ được thực hiện trong giai đoạn 2011-2016. Nhìn chung, tỉ lệ

VGHĐ và VGBP qua các nghiên cứu là không giống nhau, tùy thuộc vào cách quy ước ngưỡng ALT trong VGBP (ALT từ 2 lần hoặc từ 5 lần trở lên so với ULN). Ngay cả khi có cùng cách quy ước về ngưỡng ALT, tỉ lệ bùng phát viêm gan cũng thay đổi và rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Bên cạnh đó, nghiên cứu hồi cứu tại Bắc Kinh, Trung Quốc vào năm 2017 đã báo cáo HBeAg (+) và đại tháo đường thai kỳ là những yếu tố nguy cơ của VGHĐ sau sinh.

2.6.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam

Liên quan đến VGHĐ sau sinh, chỉ có một nghiên cứu hồi cứu tại BVBNĐ (2015-2017), ghi nhận VGBP sau sinh 2 tháng.

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

3.1. Thiết kế nghiên cứu: Đoàn hệ hồi cứu và tiền cứu

3.2. 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 khám và theo dõi tại BVBNĐ trong thời gian nghiên cứu.

3.3. 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
- Tiền cứu: từ tháng 9/2022 đến tháng 11/2022

3.4. 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. 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. Cỡ mẫu cần thiết cho mục tiêu 3 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* của *VGHĐ 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**.

3.5. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Tiêu chuẩn nhận vào:
 - Phụ nữ mang thai nhiễm HBV mạn
 - 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.

3.6. Quy trình tiến hành

Phụ nữ mang thai đủ tiêu chuẩn thu tuyển được mời tham gia nghiên cứu. Kỹ thuật chọn mẫu là chọn mẫu thuận tiện. Sau khi ký phiếu đồng thuận và thu thập thông tin theo phiếu thu thập số liệu, thai phụ được lấy máu làm xét nghiệm như quy trình và theo hướng dẫn của BYTVN 2019. 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, được bác sĩ thông báo kết quả xét

nghiệm và tư vấn đầy đủ.

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. Đối 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.

3.7. Các biến số trong nghiên cứu

- Biến số về đặc điểm của thai phụ: tuổi, nơi cư ngụ, học vấn, nghề nghiệp, lần mang thai, thời gian biết nhiễm HBV, tiền sử dùng thuốc kháng vi rút, tiền sử gia đình nhiễm HBV, HBeAg, HBV DNA, qHBsAg, AST, ALT.
- Biến số kết cuộc: VGHD (ALT > 2 ULN), VGBP (ALT > 5 ULN).

3.8. Thu thập và phân tích số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm EpiData, phân tích bằng phần mềm R phiên bản 4.1.3 và Stata phiên bản 17.

3.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát, không can thiệp, tuân thủ các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu và đã được hội đồng đạo đức của BVBNĐ phê duyệt (số: 48/HĐĐĐ, ngày 02/12/ 2019).

4. Kết quả

4.1. 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

4.1.1. 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 là 29 tuổi (bằng với trung vị), nhỏ nhất là 18 tuổi và lớn nhất là 43 tuổi. Trong đó, thai phụ dưới 30 tuổi chiếm tỉ lệ 56,5% (212/375).

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

Thai phụ mang thai con rạ chiếm tỉ lệ 52%. Có 19,5% phụ nữ được phân loại dư cân hoặc béo phì trước mang thai ($BMI \geq 23$). Có 6 trường hợp có tiền sử gan nhiễm mỡ và 14 trường hợp mắc đái tháo đường trong thai kỳ này.

Về đặc điểm tiền sử liên quan đến HBV, có 12,5% thai phụ đã từng dùng thuốc kháng vi rút trong quá khứ, 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 3.2).

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

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 (Biểu đồ 3.1).

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.

Bảng 3.3. 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)	

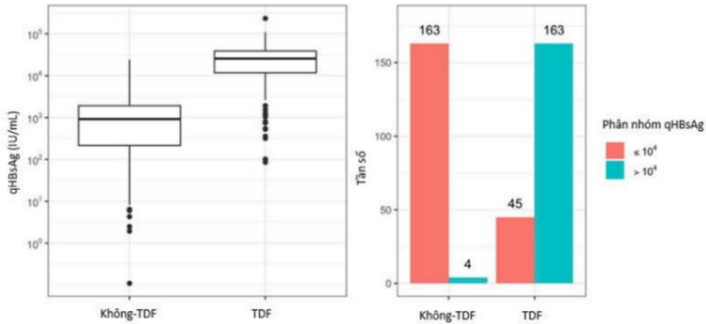
Đặc điểm	Không-TDF (N=167)	TDF (N=208)	Toàn bộ (N=375)	p*
qHBsAg (IU/mL), trung vị (KTPV)	922 (216, 1.923)	25.663 (11.771, 38.765)	5.097 (923, 27.541)	<0,001
AST (U/L), trung vị (KTPV)	19 (16 – 22)	21 (18 – 27)	20 (17 – 25)	<0,001
ALT (U/L), trung vị (KTPV)	14 (12 – 20)	18 (14 – 27)	16 (13 – 22)	<0,001
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.

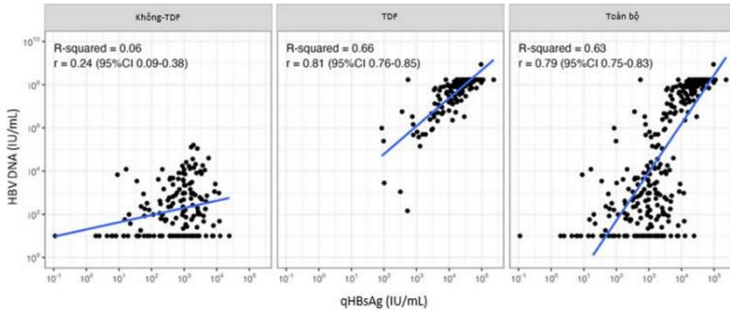
[‡]HBV DNA: 374 ca trong toàn mẫu, 167 ca trong nhóm Không-TDF và 207 ca trong nhóm TDF. Có một thai phụ dùng kết quả HBV DNA của cơ sở y tế khác để xét chỉ định dùng TDF nên kết quả HBV DNA của trường hợp này không đưa vào phân tích.

N: tổng số thai phụ; n: tần số.



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

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



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

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).

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

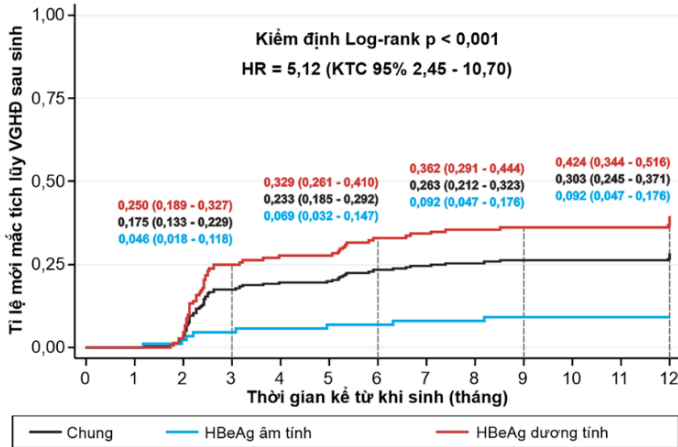
4.2.1. Tỷ suất mới mắc của viêm gan hoạt động sau sinh theo các đặc điểm của thai phụ nhiễm HBV mạn

Tỷ suất mới mắc của VGHD trong 12 tháng sau sinh ở sản phụ nhiễm HBV mạn là 2,92/100 người-tháng. Không có sự khác biệt tỷ suất mới mắc của VGHD sau sinh khi so sánh theo nhóm tuổi, con rạ/con so, BMI trước mang thai, đái tháo đường thai kỳ và gan nhiễm mỡ. Trong 67 trường hợp VGHD trong vòng 12 tháng sau sinh, có khoảng 1/5 các trường hợp (14/67) là VGBP.

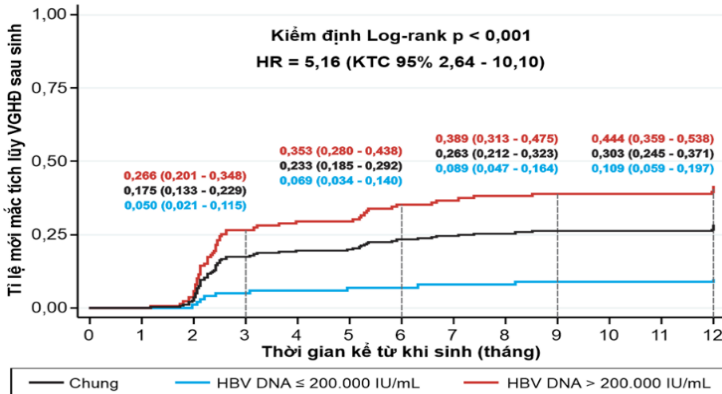
Tỷ suất mới mắc của VGHD sau sinh ở các thai phụ có HBV DNA >200.000 IU/mL, qHBsAg $>10^4$ IU/mL, HBeAg (+) và ALT > 1 ULN khi thu tuyển cao hơn có ý nghĩa so với nhóm còn lại.

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

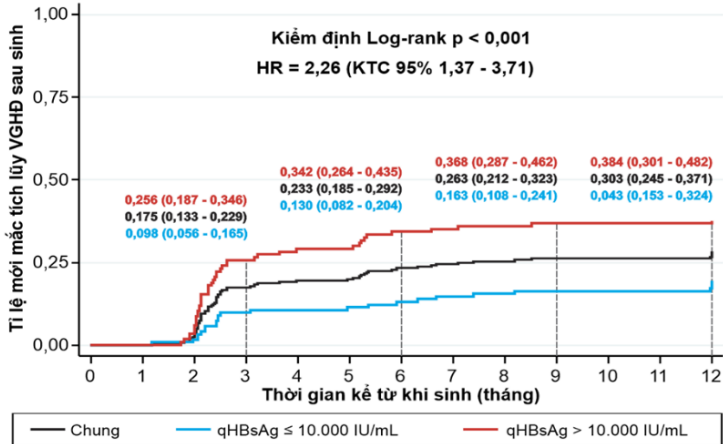
Tỷ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh tăng dần theo thời gian 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau sinh. Tỷ lệ mới mắc tích lũy tăng nhanh nhất trong giai đoạn 2-3 tháng sau sinh. Tỷ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh cao hơn ở nhóm thai phụ có HBeAg (+), HBV DNA >200.000 IU/mL và qHBsAg $>10^4$ IU/mL so với nhóm còn lại. Ngoài ra, nhóm thai phụ có ALT lúc thu tuyển lớn hơn ngưỡng ULN (>25 U/L hay $>1 \times ULN$) có tỷ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh cao hơn so với nhóm thai phụ có ALT bình thường (≤ 25 U/L) (Biểu đồ 3.3, 3.4, 3.5 và 3.6).



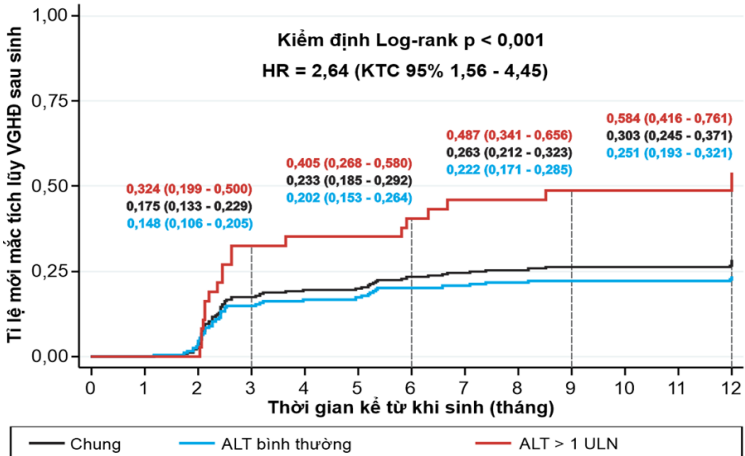
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mới mắc tích lũy VGHD sau sinh, phân theo HBeAg khi mang thai



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



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



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

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

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

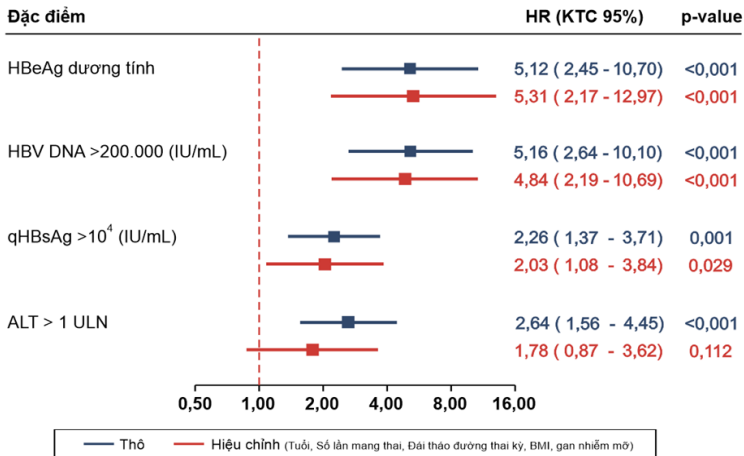
Đặc điểm	HR (KTC 95%)	p
Có chỉ định uống TDF trong thai kỳ này		
Không	1	
Có	4,86 (2,48 - 9,52)	<0,001
Tiền sử dùng thuốc kháng vi rút		
Không/Không biết	1	
Có	1,66 (0,85 - 3,26)	0,137
Gan nhiễm mỡ (N=178)		
Không	1	
Có	0,49 (0,07 - 3,59)	0,486
HBeAg		
Âm tính	1	
Dương tính	5,12 (2,45 - 10,70)	<0,001
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 yếu tố 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 tuyến (Bảng 3.10).

Để đánh giá sự ảnh hưởng thực sự của các yếu tố liên quan nói trên đến VGHD sau sinh, hồi quy Cox đa biến được sử dụng nhằm 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, đài tháo đường thai kỳ, BMI trước mang thai, gan nhiễm mỡ. Kết quả cho thấy HBeAg dương tính, HBV DNA > 200.000 IU/mL và qHBsAg > 10^4 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

5. Bàn luận

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

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới cho thấy 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. Hơn một nửa thai phụ có BMI trước mang thai bình thường, chỉ một số ít thai phụ có gan nhiễm hay đái tháo đường thai kỳ.

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

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.

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

Tỉ lệ thai phụ có chỉ định uống TDF trong nghiên cứu của chúng tôi (55,5%) tương tự với kết quả của L.T.B. Ngọc tại TPHCM năm 2020, cao hơn kết quả của N.M. Khuê và thấp hơn một nghiên cứu tại Úc. Điều này có thể là do khác nhau về địa điểm nghiên cứu. Tỉ lệ thai phụ có HBeAg (+) cũng có sự khác

nhau khi so sánh với các nghiên cứu khác, có thể do khác nhau về địa điểm và thời gian nghiên cứu. 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), kết quả có đến 21,6% (45/208) thai phụ cần uống TDF nhưng lại có qHBsAg $\leq 10^4$ IU/mL (hình 3.1). Như vậy, trong trường hợp thai phụ có qHBsAg $> 10^4$ 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.

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

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. Sự tương quan mạnh được thể hiện rõ khi phân tích trong toàn bộ thai phụ, với $r= 0,79$ và trong nhóm có chỉ định TDF, với $r= 0,81$ (Biểu đồ 3.2).

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

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

Tỷ suất mới mắc của VGHD sau sinh được báo cáo qua các nghiên cứu thường không tương tự nhau. Ngay cả trong cùng một cách quy ước về mức tăng của ALT, tỷ suất mới mắc này

cũng thay đổi và 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 tiến 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.

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

Tỷ 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, tương tự các nghiên cứu đoàn hệ khác trên thế giới, được giải thích là do hệ thống miễn dịch của bà mẹ thay đổi khi mang thai có hiện tượng phục hồi miễn dịch sau khi sinh. Tỷ 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 ($p<0,001$). 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. Như vậy, tỷ lệ mới mắc tích lũy của VGHD sau sinh có khuynh hướng tăng theo nồng độ vi rút cao khi mang thai. Ngoài ra, nồng độ ALT trên mức bình thường khi mang thai có thể liên quan đến VGHD sau sinh, cũng đã được báo cáo trước đây.

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

5.3.1. HBeAg

Một số nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy HBeAg (+) là yếu tố nguy cơ của VGHD sau sinh như kết quả nghiên cứu của chúng tôi. 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. 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.

5.3.2. HBV DNA

Một vài nghiên cứu chưa tìm ra mối liên quan giữa HBV DNA với VGHD sau sinh, có thể là do số lượng mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn hoặc do vấn đề chọn mẫu và theo dõi sau sinh trong nghiên cứu hồi cứu. Tuy nhiên, 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. Liu (2018), với thiết kế nghiên cứu tương tự nghiên cứu của chúng tôi, đã báo cáo HBV DNA là một yếu tố tiên lượng độc lập duy nhất đối với VGHD sau sinh 3 tháng. 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.

5.3.3. qHBsAg

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 do các kết quả nghiên cứu chưa được công bố.

6. Kết luận và kiến nghị

6.1. Kết luận

6.1.1. 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.

6.1.2. 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 tuyền trên ngưỡng bình thường ($p<0,001$).

- Tỷ 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.

- Tỷ 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 tuyền trên ngưỡng bình thường so với nhóm có ALT bình thường ($p<0,001$).

- Trong 67 trường hợp VGHD trong vòng 12 tháng sau sinh, có khoảng 1/5 các trường hợp (14/67) là VGBP.

6.1.3. 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 VGHD 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 $>10^4$ IU/mL, với HR= 2,03 (KTC95%= 1,08 – 3,84).

6.2. Kiến nghị

- 1) Cần có chiến lược sàng lọc, đánh giá tình trạng nhiễm HBV ở thai phụ để có kế hoạch 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 VGHĐ sau sinh và có hướng xử trí phù hợp, đặc biệt đối với các thai phụ có yếu tố nguy cơ của VGHĐ 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 CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

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), “Ti lệ thai phụ nhiễm vi rút viêm gan B cần điều trị và bỏ lỡ điều trị dự phòng kháng vi rút trong thai kỳ tại một số bệnh viện khu vực phía Nam, 2019-2020”, *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập 32, số 4 phụ bản, 2022, trang 93-101.

3. M.N.Nguyen, **T.D.H.Pham**, T.T.H.Nguyen, V.N.Khuu, M.H.Le, Q.T.Le, M.D.Chau, V.N.T.Nguyen, N.H. Tran, Q.C.Hoang (2022), “Quantitative HBsAg and HBV DNA levels: correlation in pregnant women with hepatitis B virus infection in Southern Viet Nam”, *Infektsionnye Bolezni (Infectious diseases)*, volume 20, No 3, p. 59–66.

4. Minh Ngọc 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.